

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ДП «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ»**  
**ДУ «ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я МОЗ УКРАЇНИ»**

**ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ**  
**Клінічна настанова, заснована на доказах**

## СКЛАД МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Азарскова Мар'яна Валеріївна	радник з питань лабораторної діагностики Центрів контролю та профілактики захворювань Департаменту охорони здоров'я США
Андрес Віталій Андрійович	спеціаліст із лікування ВІЛ Центрів контролю та профілактики захворювань Департаменту охорони здоров'я США
Андріанова Ірина Володимирівна	лікар-лаборант-імунолог Референс-лабораторії з діагностики ВІЛ/СНІДу Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»
Антоняк Світлана Миколаївна	науковий співробітник Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»
Бацюра Ганна Володимирівна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Волоха Алла Петрівна	доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Гетьман Лариса Іванівна	завідувач відділу управління та протидії ВІЛ-інфекції Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»
Голуб Оксана Борисівна	лікар-інфекціоніст КНП КОР «Київський обласний шкірно-венерологічний диспансер»
Гончарова Марина Володимирівна	лікар-інфекціоніст Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»
Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
Даниленко Олексій Миколайович	в.о. Генерального директора Директорату громадського здоров'я та профілактики захворюваності Міністерства охорони здоров'я України

Даниленко Оксана Валеріївна	радник з клінічних та стратегічних питань I-ТЕСН в Україні
Денисюк Ольга Станіславівна	керівник відділу оптимізації програм та досліджень МБФ «Альянс громадського здоров'я»
Доан Іван Тханьович	спеціаліст із громадського здоров'я та профілактики ВІЛ Центрів контролю та профілактики захворювань Департаменту охорони здоров'я США
Коваль Анна Віталіївна	головний фахівець відділу управління та протидії ВІЛ-інфекції Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»
Климова Ольга Анатоліївна	лікар-інфекціоніст відділу управління та протидії ВІЛ-інфекції Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»
Ліщишина Олена Михайлівна	завідуюча наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами
Легкоступ Людмила Миколаївна	в.о. начальника відділу розвитку та моніторингу профілактичних програм і немедичного супроводу Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»
Лопатіна Ярослава Володимирівна	голова представництва АНТИСНІД США в Україні
Марциновська Віолетта Анатоліївна	головний фахівець відділу управління та протидії ВІЛ-інфекції Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», старший науковий співробітник Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»
Притуляк Поліна Леонідівна	головний фахівець відділу управління та протидії ВІЛ-інфекції Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»
Рачинська Валерія Вікторівна	директор департаменту з прав людини, гендеру та розвитку спільнот БО «100% життя»

Раус Ірина Володимирівна	лікар-інфекціоніст КНП «Київська міська клінічна лікарня №5»
Рябоконт Сергій Володимирович	лікар-інфекціоніст відділу управління та протидії ВІЛ-інфекції Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»
Сайчук Анжела Анатоліївна	лікар-інфекціоніст Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»
Семененко Ігор Володимирович	національний експерт з питань ВІЛ та гепатитів Представництва ВООЗ в Україні
Сіра Марина Анатоліївна	лікар-інфекціоніст Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»
Супруненко Тетяна Василівна	лікар-інфекціоніст Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»
Солдатенкова Оксана Вікторівна	завідувач Центру інфекційних хвороб «Клініка для лікування дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД» НДСЛ «Охматдит»
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

### **Рецензенти:**

Дуда Олександр Костянтинович	завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор
Задорожна Вікторія Іванівна	директор ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор



<b>ЗМІСТ</b>	
<b>СКЛАД МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ</b>	
<b>З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ .....</b>	<b>2</b>
<b>ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ .....</b>	<b>9</b>
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ .....</b>	<b>13</b>
<b>КОРОТКИЙ ОГЛЯД ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ З ПРОФІЛАКТИКИ,</b>	
<b>ТЕСТУВАННЯ, ЛІКУВАННЯ, НАДАННЯ ПОСЛУГ ТА МОНІТОРИНГУ</b>	
<b>ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ: РЕКОМЕНДАЦІЇ З ПОЗИЦІЙ ГРОМАДСЬКОГО</b>	
<b>ЗДОРОВ'Я (ВООЗ, 2021 р.) .....</b>	<b>17</b>
<b>КОРОТКИЙ ОГЛЯД РЕКОМЕНДАЦІЙ ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ</b>	
<b>З ПРОФІЛАКТИКИ, ТЕСТУВАННЯ, ЛІКУВАННЯ, НАДАННЯ ПОСЛУГ</b>	
<b>ТА МОНІТОРИНГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ: РЕКОМЕНДАЦІЇ З ПОЗИЦІЙ</b>	
<b>ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я (ВООЗ, 2021 р.) .....</b>	<b>19</b>
<b>1. ВСТУП.....</b>	<b>57</b>
1.1. Передумови та обґрунтування .....	57
1.2. Цілі .....	57
1.3. Цільова аудиторія .....	58
1.4. Керівні принципи .....	58
1.5. Методи розробки настанови .....	59
1.5.1. Експерти, які зробили внесок у розробку настанови .....	59
1.5.2. Конфлікт інтересів.....	59
1.5.3. Синтез доказових даних.....	60
1.5.4. Рецензування.....	60
1.6. Структура настанови .....	61
1.6.1. Зміст розділів .....	61
1.6.2. Подання рекомендацій .....	63
<b>2. ТЕСТУВАННЯ ТА ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ.....</b>	<b>65</b>
2.1. Вступ.....	65
2.2. Тестування на ВІЛ в умовах мінливого характеру епідемії.....	65
2.3. Створення та мобілізація попиту на ПТВ .....	66
2.3.1. Дотестові послуги.....	67
2.4. Підходи до надання ПТВ .....	69
2.4.1. ПТВ на рівні медичного закладу.....	69
2.4.2. ПТВ для немовлят та дітей на рівні медичного закладу .....	70
2.4.3. ПТВ на рівні громади.....	74
2.4.4. Самостійне тестування на ВІЛ .....	76
2.4.5. Партнерські послуги у протидії ВІЛ .....	80
2.4.6. Планування стратегії надання ПТВ .....	82
2.4.7. Міркування щодо впровадження для пріоритетних груп населення .....	85
2.5. Післятестові послуги та прив'язка до послуг з профілактики,	
лікування та догляду .....	89
2.6. Стратегії забезпечення доступності ПТВ.....	90
2.7. Підтримка точності та надійності діагностики ВІЛ-інфекції.....	92
2.8. Діагностика ВІЛ у немовлят та дітей .....	96
2.8.1. Терміни проведення вірусологічного тестування .....	97
2.8.2. Алгоритм діагностики немовлят .....	104
2.8.3. Методи діагностики для тестування немовлят.....	107
2.8.4. Швидкі діагностичні тести для серологічного дослідження на ВІЛ.....	115
2.8.5. Мінімізація ризику отримання хибнопозитивних результатів шляхом	
введення невизначеного діапазону для діагностики немовлят	
при використанні тесту за методом АНК .....	119
2.8.6. Отримання суперечливих результатів та переривання лікування.....	125

<b>3. ПРОФІЛАКТИКА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ.....</b>	<b>135</b>
3.1. Комбінована профілактика ВІЛ .....	135
3.2. Доконтактна профілактика для запобігання інфікуванню ВІЛ .....	138
3.2.1. Пероральна доконтактна профілактика для запобігання інфікуванню ВІЛ.....	138
3.2.2. Доконтактна профілактика з використанням вагінального кільця із дапівірином .....	156
3.3. Постконтактна профілактика .....	168
3.4. Профілактика у немовлят .....	172
<b>4. АНТИРЕТРОВІРУСНА ТЕРАПІЯ .....</b>	<b>191</b>
4.1. Вступ.....	191
4.2. Підготовка людей, які живуть з ВІЛ, до АРТ .....	191
4.3. Чого очікувати у перші місяці АРТ .....	192
4.4. Коли починати АРТ.....	193
4.5. Терміни початку АРТ.....	196
4.5.1. Ранній початок АРТ .....	196
4.5.2. Терміни початку АРТ у дорослих, підлітків та дітей, які отримують лікування ВІЛ-асоційованого туберкульозу .....	203
4.5.3. Терміни початку АРТ у людей з ВІЛ та криптококовим менінгітом.....	208
4.5.4. Терміни початку АРТ у людей з ВІЛ та гістоплазмозом.....	209
4.6. З чого почати.....	209
4.6.1. АРТ першого ряду .....	209
4.6.2. АРТ другого ряду .....	229
4.6.3. АРТ третього ряду .....	237
4.7. Моніторинг відповіді на АРТ .....	241
4.7.1. Моніторинг на початку АРТ.....	243
4.7.2. Моніторинг під час АРТ .....	244
4.7.3. Тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги .....	255
4.7.4. Інші клінічні та діагностичні міркування .....	263
4.7.5. Моніторинг резистентності до АРВ-препаратів.....	266
4.8. Моніторинг токсичності АРВ-препаратів.....	268
4.8.1. Основні види токсичності при застосуванні АРВ-препаратів .....	268
4.8.2. Безпечність застосування DTG під час вагітності .....	275
4.8.3. Моніторинг токсичності DTG .....	277
4.8.4. Моніторинг токсичності АРВ-препаратів у підлітків, дітей та новонароджених .....	281
4.8.5. Заміна АРВ-препаратів при виникненні токсичності .....	281
4.9. Резистентність до АРВ-препаратів .....	286
4.10. Основні взаємодії АРВ-препаратів .....	289
<b>5. КОМПЛЕКС ЗАХОДІВ ПРИ ПРОГРЕСУЮЧІЙ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ .....</b>	<b>312</b>
5.1. Вступ.....	312
5.2. Причини захворюваності та смертності серед дорослих з прогресуючою ВІЛ-інфекцією .....	313
5.3. Надання пакету послуг з лікування та догляду .....	317
5.4. Огляд клінічного ведення криптококової інфекції .....	321
5.5. Огляд клінічного ведення гістоплазмозу .....	326
5.6. Діти та підлітки з прогресуючою ВІЛ-інфекцією .....	328
5.7. Підтримка у прийнятті рішень щодо надання пакету послуг з лікування та догляду .....	333
5.7.1. Люди, які повторно звертаються по медичну допомогу після перерви або невдачі лікування .....	334
5.7.2. Вакцинація людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією .....	335
5.8. Програмні міркування.....	336

<b>6. ЗАГАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС ПОСЛУГ З ЛІКУВАННЯ ТА ДОГЛЯДУ ПРИ ПОШИРЕНИХ КОІНФЕКЦІЯХ І СУПУТНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ.....</b>	<b>346</b>
6.1. Вступ.....	346
6.2. Загальний догляд для людей, які живуть з ВІЛ.....	346
6.3. Профілактика ко-тримоксазолом.....	352
6.4. Туберкульоз.....	360
6.4.1. Скринінг та діагностика.....	361
6.4.2. Терміни початку АРТ у дорослих і дітей з туберкульозом.....	371
6.4.3. Лікування.....	371
6.4.4. Профілактика.....	375
6.4.5. Інфекційний контроль.....	380
6.5. Вірусний гепатит В і С.....	380
6.5.1. Коінфекція ВІЛ/ВГВ або ВІЛ/ВГС.....	381
6.5.2. Тестування на інфекцію вірусного гепатиту В і С.....	382
6.5.3. Ведення коінфекції ВІЛ/ВГС.....	383
6.5.4. Ведення коінфекції ВІЛ/ВГВ.....	387
6.5.5. Запобігання передачі інфекції ВГВ від матері до дитини.....	388
6.6. Малярія.....	391
6.7. Виразка Бурулі.....	394
6.8. Лейшманіоз.....	396
6.9. Рак шийки матки.....	399
6.10. Неінфекційні захворювання.....	406
6.11. Психічне здоров'я людей, які живуть з ВІЛ.....	411
6.12. Вживання наркотиків та пов'язані з цим розлади.....	414
6.13. Інфекції, що передаються статевим шляхом.....	414
6.14. Вакцинація людей, які живуть з ВІЛ.....	420
6.15. Захворювання шкіри та порожнини рота, пов'язані з ВІЛ.....	424
6.16. Харчування та надання супутньої підтримки.....	426
6.16.1. Грудне вигодовування у контексті ВІЛ.....	427
6.17. Паліативна допомога.....	431
6.18. Неінфекційні захворювання у дітей та підлітків.....	438
<b>7. НАДАННЯ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ.....</b>	<b>472</b>
7.1. Вступ.....	472
7.2. Прив'язка до послуг з лікування та догляду після проведення тестування на ВІЛ.....	474
7.3. Диференційоване надання медичних послуг для лікування ВІЛ.....	481
7.4. Допомога, орієнтована на потреби людей.....	487
7.5. Початок та продовження лікування.....	489
7.5.1. Початок АРТ за межами медичного закладу.....	489
7.5.2. Швидкий початок АРТ, зокрема того ж дня.....	493
7.5.3. Частота клінічних візитів і видача АРВ-препаратів.....	495
7.5.4. Підтримка прихильності до лікування.....	498
7.5.5. Моніторинг дотримання схеми АРТ в умовах надання стандартної медичної допомоги.....	502
7.6. Безперервність медичної допомоги.....	504
7.6.1. Утримання в системі лікування та догляду при ВІЛ.....	504
7.6.2. Відстеження та повторне залучення до системи з лікування та догляду при ВІЛ.....	510
7.7. Розподіл обов'язків.....	512
7.7.1. Розподіл обов'язків для початку та продовження АРТ.....	512
7.7.2. Розподіл обов'язків при взятті зразків та проведенні тестування у місці надання медичної допомоги.....	515
7.8. Децентралізація.....	522

7.9. Інтеграція послуг .....	523
7.9.1. Проведення АРТ у закладах охорони здоров'я матері та дитини .....	524
7.9.2. Надання АРТ у протитуберкульозних диспансерах і лікування туберкульозу у закладах з лікування ВІЛ.....	525
7.9.3. Інтеграція послуг з підтримки сексуального та репродуктивного здоров'я, зокрема контрацепції, до послуг з лікування та догляду при ВІЛ.....	526
7.9.4. Інтеграція лікування цукрового діабету та артеріальної гіпертензії до послуг з лікування та догляду при ВІЛ.....	531
7.9.5. АРТ в умовах надання замісної підтримувальної терапії .....	533
7.9.6. Інтеграція діагностичних послуг .....	534
7.10. Надання послуг з ведення ВІЛ у дітей .....	538
7.10.1. Виявлення та залучення.....	541
7.10.2. Лікування.....	543
7.10.3. Утримання.....	544
7.10.4. Комплексні заходи при наданні послуг з лікування та догляду .....	547
7.11. Надання медичних послуг підліткам.....	549
7.11.1. Надання підліткам високоякісних послуг з ведення ВІЛ.....	549
7.11.2. Заходи психосоціальної підтримки для підлітків та молоді з ВІЛ.....	560
7.12. Підвищення якості послуг з ведення ВІЛ .....	565
7.13. Системи управління закупівлями та постачанням товарів медичного призначення для лікування ВІЛ.....	578
7.14. Лабораторні та діагностичні послуги .....	595
7.15. Зв'язок з лабораторією.....	599
<b>8. МОНІТОРИНГ ефективності ПРОГРАМИ АРТ .....</b>	<b>631</b>
8.1. Вступ.....	631
8.2. Визначення ключових показників підвищення якості надання медичних послуг та оцінювання впливу.....	632
8.3. Збір та стратифікація даних.....	635
8.4. Посилення систем оцінювання даних .....	636
8.5. Оцінювання: вплив та ефективність програм.....	637
8.6. Моніторинг токсичності при застосуванні АРВ-препаратів.....	639
8.6.1. Плановий моніторинг токсичності АРВ-препаратів.....	639
8.6.2. Тривалий моніторинг, рекомендований для оцінювання факторів ризику виникнення токсичності при застосуванні АРВ-препаратів .....	640
8.6.3. Нові показники для планового моніторингу несприятливих наслідків вагітності, пов'язаних із застосуванням АРВ-препаратів.....	641
8.6.4. Глобальний моніторинг безпечності застосування АРВ-препаратів у дорослих, дітей та підлітків, а також під час вагітності .....	642
8.7. Резистентність до АРВ-препаратів .....	642
8.7.1. Національні плани дій у відповідь на розвиток резистентності до АРВ-препаратів .....	644
8.7.2. Нагляд за розвитком резистентності до АРВ-препаратів.....	646
8.7.3. Плановий моніторинг показників якості послуг та визначення ранніх індикаторів резистентності до АРВ-препаратів.....	647
<b>9. ПУБЛІКАЦІЯ, РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ТА ОЦІНЮВАННЯ.....</b>	<b>652</b>
9.1. Публікація .....	652
9.2. Розповсюдження та впровадження.....	652
9.3. Корисні аналітичні інструменти для планування.....	654
9.4. Оцінювання.....	655
<b>ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ТЕРМІНІВ .....</b>	<b>657</b>
<b>ДОДАТОК 1. ДОЗУВАННЯ АРВ-ПРЕПАРАТІВ.....</b>	<b>661</b>
<b>ДОДАТОК 2. КЛЮЧОВІ ВЗАЄМОДІЇ АРВ-ПРЕПАРАТІВ .....</b>	<b>683</b>

## ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Впродовж останніх років в Україні кількість зареєстрованих нових випадків ВІЛ-інфекції повільно зростає. Серед вперше виявлених ВІЛ-позитивних людей віком старше 14 років з наявною інформацією про кількість CD4-лімфоцитів (CD4) на момент постановки діагнозу у більш ніж половини осіб (57,3% у 2021 р.) діагноз було встановлено пізно, коли кількість клітин CD4 становила менше 350 клітин/мм<sup>3</sup> (за даними форми №2-ВІЛ/СНІД «Звіт про осіб зі станами та хворобами, що зумовлені вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)» за 2021 р.).

Україна залишається однією з країн, де продовжує зростати кількість нових випадків інфікування ВІЛ та смертність від синдрому набутого імунодефіциту людини (СНІДу). На початок 2022 р. Україна посідає одне з перших місць серед країн Європейського регіону за кількістю осіб, які живуть з ВІЛ-інфекцією, і налічує за оціночними даними 244 877 осіб, майже 40% з яких не знають про свій ВІЛ-статус.

Подолання ВІЛ-інфекції як загрози громадському здоров'ю сприятиме підвищенню якості та тривалості життя, зниженню рівня захворюваності, інвалідизації та смертності, економічній ефективності впровадження заходів протидії ВІЛ-інфекції.

Розробка та впровадження сучасних медико-технологічних документів на засадах доказової медицини є необхідним підґрунтям для застосування у сфері охорони здоров'я медичних технологій та лікарських засобів з науково доведеною ефективністю. Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, насамперед для практикуючих лікарів.

Відповідно до нормативно-правової бази України, в якості джерела даних з доказової медицини використовують сучасні клінічні настанови, що застосовуються у міжнародній практиці та містять систематизовані положення щодо медичної й медико-соціальної допомоги з високим рівнем доказовості рекомендацій, які ґрунтуються на систематичному узагальненні наукових доказових даних, отриманих під час проведення клінічних досліджень високої якості (зокрема рандомізованих контрольованих досліджень).

Прототипи клінічних настанов адаптуються робочою групою за визначеними процедурами з методичним супроводом та інформаційною підтримкою відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» для їх відповідності вітчизняній ресурсній нормативній базі та можливості реалізації в Україні. На підставі клінічних настанов, заснованих на доказах, розробляються національні медичні стандарти. Метою створення та впровадження медико-технологічних документів на засадах доказової медицини є надання якісної та ефективної медичної допомоги пацієнтам.

Клінічну настанову «ВІЛ-інфекція» створено мультидисциплінарною робочою групою згідно наказу МОЗ України від 28.10.2020 №2448 «Про

утворення міжвідомчої робочої групи з розробки Стандартів при ВІЛ-інфекції». Дану клінічну настанову розроблено з метою допомоги лікарям, мультидисциплінарній команді фахівців охорони здоров'я та пацієнтам для прийняття обґрунтованого і раціонального рішення щодо виконання ефективних заходів з профілактики, тестування, лікування, надання послуг та моніторингу ВІЛ-інфекції за різних клінічних умов. Дана клінічна настанова замінює застарілі клінічні настанови «ВІЛ-інфекція у дітей» (КН 2015-92), «Профілактика, діагностика та лікування опортуністичних інфекцій і супутніх хвороб у ВІЛ-інфікованих осіб» (КНп 2017-124), «Медикаментозна профілактика інфікування ВІЛ» (КНп 2017-125), «Послуги з тестування на ВІЛ» (КНп 2017-127), «Медична допомога дітям, хворим на ВІЛ-інфекцію» (КНп 2017-129), «Клінічна настанова з профілактики ВІЛ-інфекції, діагностики, лікування та догляду для ключових груп населення» (КНп 2018-133), «ВІЛ-інфекція у дорослих та підлітків» (КНп 2018-134).

Клінічну настанову «ВІЛ-інфекція» впроваджено разом з клінічною настановою «Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини» (КН 2022-692).

Відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 №751, було проведено систематичний пошук у межах затвердженого переліку інформаційних джерел та оцінювання за допомогою інструменту AGREE II для клінічних рекомендацій, відібраних робочою групою для адаптації.

Клінічна настанова «ВІЛ-інфекція» є перекладом та адаптацією до умов вітчизняної системи охорони здоров'я «Зведеної настанови з профілактики, тестування, лікування, надання послуг та моніторингу ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я», розробленої Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у 2021 р. для оновлення «Зведеної настанови із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я» від 2016 р. У процесі адаптації було використано опубліковані результати клінічних досліджень та інші матеріали для доповнення окремих положень клінічної настанови, що наведені у коментарях мультидисциплінарної робочої групи.

Під час адаптації було встановлено, що деякі положення рекомендацій ВООЗ не можуть бути повністю реалізовані в Україні при наданні медичної допомоги людям з ВІЛ, наприклад, медичну допомогу надають виключно фахівці системи охорони здоров'я. Також призначення лікарських засобів, рекомендованих у прототипі, в Україні може мати деякі обмеження через відсутність реєстрації препаратів, наявність вікових обмежень при застосуванні окремих схем АРТ у дітей згідно з інструкціями для медичного застосування, затвердженими МОЗ України, відсутність реєстрації деяких лікарських форм тощо. Інформація щодо реєстрації лікарських засобів в Україні та чинні інструкції для медичного застосування розміщені у Державному реєстрі лікарських засобів (<http://www.drlz.com.ua/>).

Станом на 01.08.2022 р.:

1. В Україні не зареєстровані наступні лікарські засоби: дапівірин (у лікарській формі вагінального кільця); флуцитозин; мілтефозин; амодіахін; рифапентин.

2. Згідно з інструкціями для медичного застосування, затвердженими МОЗ України, наявні застереження щодо застосування лікарських засобів у дітей, зокрема: долутегравір (таблетки 50 мг) не призначають дітям віком до 12 років; дарунавір (таблетки 600 мг) не призначають дітям віком до 12 років; тенофовіру дизопроксил (таблетки 300 мг) не слід застосовувати у дітей віком до 18 років або з масою тіла менше 30 кг; атазанавір (таблетки 300 мг) не застосовують у дітей; ефавіренц не рекомендовано застосовувати у дітей віком до 3 років. Водночас у педіатричній практиці застосовують долутегравір в дозі 10 мг (не зареєстрований), що постачається за рахунок донорських коштів для лікування дітей до 12 років, і відповідно до Закону України «Про гуманітарну допомогу» (№ 1192-XIV із змінами і доповненнями) не потребує реєстрації. Крім того, відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 15.11.2021 №1182 «Про затвердження переліку незареєстрованих лікарських засобів (за міжнародними непатентованими назвами), які можуть ввозитися на територію України з метою постачання за результатами закупівлі, проведеної особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за кошти державного бюджету» дозволено закупівлю незареєстрованого АРВ-препарату з міжнародною непатентованою назвою долутегравір (таблетки 10 мг). При цьому слід зазначити, що відповідно до статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» незареєстровані лікарські засоби можуть використовуватися в інтересах вилікування особи тільки за умови отримання письмової згоди та інформування пацієнта або його законного представника про цілі, методи, побічні реакції, можливий ризик та очікувані результати лікування.

3. Міжнародна непатентована назва лікарського засобу тенофовіру дизопроксил фумарат – тенофовіру дизопроксил; ко-тримоксазолу – триметоприм+сульфометоксазол.

Крім того, в клінічній настанові розглянуто особливості перебігу хронічних неінфекційних та інфекційних захворювань, надано рекомендації з вакцинації людей, які живуть з ВІЛ, – зазначену інформацію слід використовувати відповідно до галузевих стандартів медичної допомоги й інших нормативно-правових актів.

Робоча група вважає за доцільне зазначити, що триває оновлення розроблених у попередні періоди законодавчих і нормативно-правових актів щодо надання медичної допомоги при ВІЛ-інфекції в Україні. У сучасному підході до організації надання медичної допомоги людям, які живуть з ВІЛ, також враховано рівень поширеності ВІЛ-інфекції у країні або її окремих регіонах для раціонального використання наявних ресурсів та оптимізації навантаження на підрозділи охорони здоров'я, надання медичної допомоги як з позиції громадського здоров'я, так і орієнтуючись на потреби людей.

Клінічна настанова «ВІЛ-інфекція» призначена для управлінців та фахівців системи охорони здоров'я клінічного профілю, які залучаються до

надання медичної допомоги при ВІЛ-інфекції, соціальних працівників як державної соціальної служби, так і неурядових організацій, психологів, викладачів профільних дисциплін та студентів медичних закладів II–IV рівнів акредитації, пацієнтів, яких турбують питання поширеності ВІЛ-інфекції і попередження інфікування.

Крім інформаційної функції, клінічна настанова є джерелом доказових даних для подальшої розробки медичного стандарту «ВІЛ-інфекція» у системі охорони здоров'я України.

Оновлення даної клінічної настанови заплановано на 2025 р.



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

<b>/r</b>	низькі дози ритонавіру
<b>1HR</b>	призначення ізоніазиду та рифапентину щоденно протягом одного місяця
<b>3HR</b>	призначення ізоніазиду та рифапентину щотижня протягом трьох місяців
<b>3TC</b>	ламівудин
<b>9H</b>	призначення ізоніазиду щоденно протягом дев'яти місяців
<b>ABC</b>	абакавір
<b>AIM</b>	модель впливу на СНІД (AIDS Impact Model)
<b>ATV</b>	атазанавір
<b>AZT</b>	зидовудин
<b>D:A:D</b>	Збір даних про побічні реакції при застосуванні антиретровірусних препаратів (дослідження)
<b>d4T</b>	ставудин
<b>DALY</b>	роки життя з поправкою на інвалідність (disability-adjusted life-years)
<b>ddI</b>	диданозин
<b>DHA</b>	дигідроартемізинін
<b>DRV</b>	дарунавір
<b>DTG</b>	долутегравір
<b>EFV</b>	ефавіренц
<b>ETV</b>	етравірин
<b>FPV</b>	фосампренавір
<b>FTC</b>	емтрицитабін
<b>GPRS</b>	загальний сервіс пакетної радіопередачі (General packet radio service)
<b>GRADE</b>	Система градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання (Grading of recommendations assessment, development and evaluation)
<b>GSM</b>	Глобальна система мобільного зв'язку (Global system for mobile communications)
<b>HBsAg</b>	поверхневий антиген вірусного гепатиту В
<b>IDV</b>	індинавір

<b>LAM</b>	ліпоарабіноманан
<b>LF</b>	імунохроматографічне дослідження сечі (тестування на туберкульоз)
<b>LF-LAM</b>	імуноферментний аналіз сечі на ліпоарабіноманан
<b>LPV</b>	лопінавір
<b>LPV/r</b>	лопінавір/ритонавір
<b>MAC</b>	інфекції комплексу <i>Micobacterium avium</i>
<b>mhGAP</b>	Програма ВООЗ з покращення обслуговування осіб з психічними та неврологічними розладами, а також з розладами, спричиненими вживанням психоактивних речовин
<b>NFV</b>	нельфінавір
<b>NVP</b>	невірапін
<b>ПАНО</b>	Панамериканська організація охорони здоров'я (Pan American Health Organization)
<b>PEN</b>	комплекс основних заходів ВООЗ щодо неінфекційних захворювань
<b>PEPFAR</b>	Надзвичайний план Президента США для надання допомоги у протидії ВІЛ/СНІДу
<b>PICO</b>	населення, втручання, компаратор, результат
<b>RAL</b>	ралтегравір
<b>RTV</b>	ритонавір
<b>SMS</b>	послуга коротких повідомлень
<b>SQV</b>	саквінавір
<b>TAF</b>	тенофовіру алафенамід
<b>TDF</b>	тенофовіру дизопроксил фумарат
<b>TEE</b>	тенофовір/емтрицитабін/ефавіренц
<b>TLD</b>	тенофовір/ламівудин/долутегравір
<b>TLE</b>	тенофовір/ламівудин/ефавіренц
<b>UNAIDS</b>	Об'єднана Програма ООН з ВІЛ/СНІДу
<b>UNODC</b>	Управління ООН з наркотиків та злочинності
<b>АЛТ</b>	аланінамінотрансфераза
<b>АНК</b>	ампліфікація нуклеїнових кислот
<b>АРВ-препарати</b>	антиретровірусні препарати

<b>АРТ</b>	антиретровірусна терапія
<b>ВГВ</b>	вірусний гепатит В
<b>ВГС</b>	вірусний гепатит С
<b>ВІЛ</b>	вірус імунодефіциту людини
<b>ВР</b>	відносний ризик
<b>ДІ</b>	довірчий інтервал
<b>ДКП</b>	доконтактна профілактика
<b>ДМПА</b>	депо-медроксипрогестерону ацетат
<b>ДМЧО</b>	добровільне медичне чоловіче обрізання
<b>ЕКГ</b>	електрокардіограма
<b>ЗПТ</b>	замісна підтримувальна терапія
<b>ІМТ</b>	індекс маси тіла
<b>ІІ</b>	інгібітор протеази
<b>ІІІ</b>	інгібітори перенесення ланцюга інтегрази (відомий також як інгібітор інтегрази)
<b>ІІІІ</b>	інфекції, що передаються статевим шляхом
<b>ІФА</b>	імуноферментний аналіз
<b>ЛВНІ</b>	люди, що вживають наркотики ін'єкційним шляхом
<b>ЛГБТКІ</b>	лесбійки, геї, бісексуальні люди, трансгендерні люди, квір та інтерсексуальні люди
<b>МНВ</b>	міжнародне нормалізоване відношення
<b>НІЗТ</b>	нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
<b>ННІЗТ</b>	ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
<b>ПВЛ</b>	папіломавірус людини
<b>ПКП</b>	постконтактна профілактика
<b>ПЛР</b>	полімеразна ланцюгова реакція
<b>ППІД</b>	протівірусні препарати прямої дії
<b>ПТВ</b>	послуги з тестування на ВІЛ
<b>РКС</b>	робітники комерційного сексу
<b>рШКФ</b>	розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
<b>СВІС</b>	синдром відновлення імунної системи
<b>СКК</b>	суха крапля крові (зразок)
<b>СМР</b>	спинномозкова рідина

<b>СШ</b>	співвідношення шансів
<b>ТБ</b>	туберкульоз
<b>ХОЗЛ</b>	хронічне обструктивне захворювання легень
<b>ЦНС</b>	центральна нервова система
<b>ЧСЧ</b>	чоловіки, що практикують секс з чоловіками

## **КОРОТКИЙ ОГЛЯД ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ З ПРОФІЛАКТИКИ, ТЕСТУВАННЯ, ЛІКУВАННЯ, НАДАННЯ ПОСЛУГ ТА МОНІТОРИНГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ: РЕКОМЕНДАЦІЇ З ПОЗИЦІЙ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я (ВООЗ, 2021 р.)**

Ця настанова містить рекомендації щодо діагностики ВІЛ-інфекції, догляду за людьми, які живуть з ВІЛ, та використання антиретровірусних препаратів (АРВ-препаратів) для лікування і профілактики ВІЛ-інфекції. Всі рекомендації структуровано відповідно до континууму послуг із тестування, профілактики, лікування та догляду у зв'язку з ВІЛ-інфекцією. Це видання є оновленням Зведеної настанови ВООЗ 2016 р., включаючи нові рекомендації, підготовлені з того часу.

Відповідно до нових цілей Об'єднаної Програми ООН з ВІЛ/СНІДу (UNAIDS) до 2025 р., визначених для людей, які живуть з ВІЛ, та груп ризику, 95% всіх людей, які живуть з ВІЛ, повинні знати про особистий ВІЛ-статус, 95% людей, що знають про особистий позитивний ВІЛ-статус, повинні розпочати лікування та 95% осіб, що отримують лікування, мають досягти пригнічення вірусного навантаження. UNAIDS встановлено чіткі цілі щодо усунення соціальних і правових бар'єрів для доступу до послуг з ВІЛ із наголошенням на важливості їх інтеграції до заходів із досягнення загального охоплення послугами охорони здоров'я в межах цілей Сталого Розвитку.

З моменту публікації останньої зведеної настанови в 2016 р. у сфері ВІЛ відбулося декілька значних змін. До них належать використання долутегравіру, самостійне тестування, приділення більшої уваги вірусному навантаженню і тестуванню немовлят, а також впровадження нових варіантів профілактичного лікування туберкульозу (ТБ) і постконтактної профілактики (ПКП). Прогресування ВІЛ-інфекції було визнано постійною проблемою у зниженні показників смертності, а використання диференційованих підходів до надання послуг підвищило ефективність отримання якісної медичної допомоги. Нові технології визначення вірусного навантаження у пунктах надання медичної допомоги відкривають додаткові можливості для розширення застосування цього підходу.

Щодо профілактики, результати клінічних випробувань свідчать про ефективність використання АРВ-препарату тенофовіру дизопроксил фумарат окремо або у комбінації з емтрицитабіном при проведенні доконтактної профілактики (ДКП) для запобігання передачі ВІЛ у самих різних умовах і групах населення. ВООЗ рекомендує використання вагінального кільця з дапівірином як нового засобу профілактики ВІЛ для жінок, що зазнають підвищеного ризику інфікування. Для ПКП ефективним є застосування схеми з двох препаратів, але кращим є режим з трьох препаратів – тенофовіру дизопроксил фумарату, ламівудину (або емтрицитабіну) і долутегравіру.

Оскільки країни продовжують розширювати охоплення антиретровірусною терапією (АРТ), початок АРТ має відповідати загальним принципам надання допомоги, орієнтованої на потреби клієнта. Швидкий початок АРТ повинен бути запропонований людям, які живуть з ВІЛ, після підтвердження діагнозу та проведення клінічного обстеження, за можливості, у той самий день.

Дотримання всіх рекомендацій зведеної настанови матиме важливі наслідки для визначення пріоритетів програми, фінансування та надання послуг. Як і в 2016 р., до рекомендацій з надання послуг включено допомогу країнам у впровадженні нових підходів та посиленні каскаду заходів з лікування. Важливо, що у цій настанові наголошено на необхідності впровадження диференційованих підходів до догляду за людьми, які знаходяться на АРТ, а саме – скороченні частоти відвідувань поліклініки та впровадженні послуг з надання АРТ у громаді. Впровадження такого підходу сприяє зменшенню навантаження на людей, які проходять лікування, та на заклади охорони здоров'я. Ця настанова містить рекомендації щодо початку АРТ поза медичними закладами, а також щодо відстеження та відновлення догляду.

Дану зведену настанову було переглянуто відповідно до процедури, встановленої Комітетом ВООЗ з перегляду настанов. Подібно до минулих, нові клінічні та оперативні рекомендації зведеної настанови ґрунтуються на підході GRADE (Система градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання) до розгляду фактичних даних; консультації експертів та розгляд даних конкретних країн підтвердили ці рекомендації. У процесі розроблення настанови також було виявлено ключові прогалини у знаннях, які допоможуть скерувати напрям подальших досліджень у сфері ВІЛ-інфекції.

Основна аудиторія даної зведеної настанови – керівники національних програм з ВІЛ у країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Вона також буде корисною для лікарів та інших медичних працівників, особливо у закладах первинної медико-санітарної допомоги, що є першим контактним пунктом для отримання медичної допомоги. Зведена настанова також представлятиме інтерес для національних консультативних рад з лікування ВІЛ, національних керівників програм з ВІЛ і ТБ, громадських та релігійних організацій, а також міжнародних і двосторонніх установ та організацій, які надають технічну й фінансову підтримку програмам з ВІЛ в умовах обмежених ресурсів.

Настанова також буде мати цінність для людей, які живуть з ВІЛ, громад та громадських організацій, які відіграватимуть важливу роль в успішному впровадженні викладених у ній рекомендацій.

COVID-19 ще більше підштовхнув світ вперед у зусиллях щодо припинення епідемії ВІЛ-інфекції як загрози громадському здоров'ю до 2030 р. COVID-19 вплинув на послуги боротьби із ВІЛ, вірусним гепатитом, інфекціями, що передаються статевим шляхом (ПСП), і скорочення негативних наслідків, при цьому багато країн повідомляють про перебої в наданні послуг щодо ВІЛ у період розпалу пандемії. Загальний вплив COVID-19 буде визначено у міру надходження додаткових клінічних, епідеміологічних та психосоціальних даних.

Зведена настанова з ВІЛ 2021 р. є важливим кроком на шляху до надання загального доступу до АРВ-препаратів для лікування та профілактики ВІЛ, а і кінцевою метою є припинення епідемії ВІЛ як великої загрози для здоров'я населення до 2030 р.

## КОРОТКИЙ ОГЛЯД РЕКОМЕНДАЦІЙ ЗВЕДЕНОЇ НАСТАНОВИ З ПРОФІЛАКТИКИ, ТЕСТУВАННЯ, ЛІКУВАННЯ, НАДАННЯ ПОСЛУГ ТА МОНІТОРИНГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ: РЕКОМЕНДАЦІЇ З ПОЗИЦІЙ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я (ВООЗ, 2021 р.)

У наведеній нижче таблиці представлено всі рекомендації та досвід найкращих практик, включені до даної зведеної настанови.

Символом «★» позначено рекомендації або положення з досвіду найкращих практик, розроблені у період з 2020 по 2021 рр.

<b>РОЗДІЛ 2. Тестування та діагностика ВІЛ-інфекції</b>
<b>2.4. Підходи до надання ПТВ</b>
<b>2.4.1. ПТВ на рівні медичного закладу</b>
<b><i>В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ</i></b>
Тестування на ВІЛ слід пропонувати всім групам населення в межах усіх медичних послуг (наприклад, при лікуванні ПСШ, гепатиту, ТБ, у комплексі послуг для дітей віком до п'яти років, вакцинації, при розладах харчування, допологовому спостереженні та при наданні будь-яких медичних послуг серед ключових груп населення) як ефективний та дієвий спосіб виявлення людей з ВІЛ.
<b><i>В умовах з низьким рівнем поширеності ВІЛ</i></b>
Тестування на ВІЛ слід пропонувати: <ul style="list-style-type: none"><li>• дорослим, підліткам та дітям з клінічними ознаками чи симптомами, що можуть свідчити про наявність ВІЛ-інфекції, включаючи ТБ, вірусний гепатит та ПСШ;</li><li>• дітям, що мають ризик інфікування ВІЛ, а також немовлятам і дітям із симптомами ВІЛ-інфекції;</li><li>• людям з ключових груп населення та їх партнерам;</li><li>• всім вагітним жінкам.</li></ul>
<b>2.4.2. ПТВ для немовлят та дітей на рівні медичного закладу</b>
<b><i>В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ</i></b>
В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції немовлята і діти з невідомим ВІЛ-статусом під час госпіталізації або відвідання лікувальних закладів, що спеціалізуються на проблемах недостатності чи порушення харчування, повинні обов'язково проходити тестування на ВІЛ ( <i>наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних</i> ).
В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції немовлятам та дітям з невідомим ВІЛ-статусом слід пропонувати тестування на ВІЛ у стаціонарних лікувальних закладах чи кабінетах щеплень ( <i>умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i> ).
<b><i>Досвід найкращих практик</i></b>
За будь-яких епідеміологічних умов, дітям, народженим жінками з позитивним або невідомим ВІЛ-статусом, слід регулярно пропонувати ПТВ, і якщо буде встановлено, що вони інфіковані або мають високий ризик інфікування в результаті грудного вигодовування, їх слід підключити до послуг з лікування або профілактики та запропонувати більш широкий пакет послуг.

## **РОЗДІЛ 2. Тестування та діагностика ВІЛ-інфекції**

### **2.4.3. ПТВ на рівні громади**

#### ***В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ***

На додачу до звичайного тестування на рівні медичних закладів, в усіх групах населення, особливо – у ключових групах, рекомендовано проведення тестування на ВІЛ на рівні громад з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

#### ***В умовах з низьким рівнем поширеності ВІЛ***

На додачу до звичайного тестування на рівні медичних закладів, у ключових групах населення рекомендовано проведення тестування на ВІЛ на рівні громад з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

### **2.4.4. Самостійне тестування на ВІЛ**

Самостійне тестування на ВІЛ слід пропонувати як один із підходів до тестування (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

#### **Зауваження**

- Бажаним є надання послуг із самостійного тестування на ВІЛ та варіантів підтримки.
- Громади мають бути залучені до розробки та адаптації моделей самостійного тестування на ВІЛ.
- Самостійне тестування на ВІЛ не дає остаточного ВІЛ-позитивного діагнозу. Особи з реактивним результатом тесту повинні пройти подальше тестування у кваліфікованого спеціаліста з використанням національного алгоритму тестування.

### **2.4.5. Партнерські послуги у протидії ВІЛ**

Людам з ВІЛ у складі комплексного пакету з тестування слід пропонувати направлення для отримання послуг з лікування та догляду (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Використання соціальних мереж може бути запропоновано в якості підходу до тестування на ВІЛ для ключових груп населення у складі комплексного пакету заходів з догляду та профілактики (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

#### ***Досвід найкращих практик***

За будь-яких епідеміологічних умов, дітям, народженим жінками з позитивним або невідомим ВІЛ-статусом, слід регулярно пропонувати ПТВ, і якщо буде встановлено, що вони інфіковані або мають високий ризик інфікування в результаті грудного вигодовування, їх слід підключити до послуг з лікування або профілактики та запропонувати більш широкий пакет послуг.

**Примітка.** Партнерські послуги включають сповіщення партнерів, відстеження контактів, індексне тестування та сімейне індексне тестування для охоплення партнерів людей, які живуть з ВІЛ. У цій настанові визначено партнерські послуги як такі, що охоплюють цілу низку пакетів партнерських послуг та підходів, зокрема використання соціальних мереж.



## РОЗДІЛ 2. Тестування та діагностика ВІЛ-інфекції

### 2.4.7. Пріоритетні групи населення

#### ***Немовлята і діти***

Додавання тесту за методом ампліфікації нуклеїнових кислот (АНК) при народженні до існуючих підходів ранньої діагностики немовлят може бути розглянуто для виявлення ВІЛ-інфекції у немовлят, що зазнають ризику інфікування (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції немовлята та діти з невідомим ВІЛ-статусом, що надходять до стаціонару або перинатального центру, повинні обов'язково проходити тестування на ВІЛ (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції немовлятам і дітям з невідомим ВІЛ-статусом слід пропонувати тестування на ВІЛ в амбулаторно-поліклінічних закладах чи кабінетах щеплень (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Для діагностики ВІЛ у немовлят та дітей віком до 18 міс слід використовувати тестування за методом АНК у місці надання медичної допомоги (*наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних*).

Для оцінювання впливу ВІЛ у немовлят віком 4 міс можливим є використання швидких діагностичних тестів на серологію ВІЛ. Таким чином, ВІЛ-статус у немовлят і дітей віком 4–18 міс слід встановлювати шляхом проведення серологічного тестування на ВІЛ у матері (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Для діагностики ВІЛ-інфекції у дітей віком старше 18 міс можливим є використання швидких діагностичних тестів на серологію ВІЛ відповідно до національної стратегії тестування (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Для підвищення точності всіх тестувань за методом АНК при проведенні ранньої діагностики у немовлят слід використовувати невизначений діапазон еквівалентів вірусних копій (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

#### ***Досвід найкращих практик***

Національним регулюючим органам рекомендовано не відкладати впровадження заходів з ранньої діагностики немовлят у місцях надання медичної допомоги, проводячи подальше оцінювання, а прискорити та впорядкувати процес реєстрації із затвердженням на національному рівні для негайного впровадження.

За будь-яких умов, дітям, народженим жінками з позитивним або невідомим ВІЛ-статусом, слід регулярно пропонувати ПТВ, і якщо буде встановлено, що вони інфіковані або мають високий ризик інфікування в результаті грудного вигодовування, їх слід підключити до послуг з лікування або профілактики та запропонувати більш широкий пакет послуг за ініціативи медичного працівника.

## **РОЗДІЛ 2. Тестування та діагностика ВІЛ-інфекції**

### ***Підлітки***

Підліткам з ключових груп населення рекомендовано пропонувати тестування на ВІЛ з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

Підлітків з ВІЛ слід консультувати щодо потенційних переваг та ризиків розкриття особистого ВІЛ-статусу, наснажувати і підтримувати у визначенні того, за яких умов, де, як і кому розкривати особистий ВІЛ-статус (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

### ***В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ***

В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ всім підліткам рекомендовано пропонувати тестування на ВІЛ з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

### ***В умовах з низьким рівнем поширеності ВІЛ***

В умовах початкової та концентрованої епідемії<sup>а</sup> тестування на ВІЛ з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду повинно бути доступними для всіх підлітків (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

<sup>а</sup>Тепер їх називають умовами з низьким рівнем поширеності ВІЛ.

### ***Досвід найкращих практик***

Урядам слід переглянути політику вікової згоди з огляду на необхідність дотримання прав підлітків щодо вільного вибору стосовно власного здоров'я і благополуччя (з урахуванням різних рівнів зрілості та розуміння).

### ***Ключові групи населення***

Всім людям з ключових груп населення слід регулярно пропонувати ПТВ як на рівні громади, так і на рівні медичного закладу. За будь-яких умов людям з ключових груп населення на додаток до регулярного тестування на рівні медичного закладу слід пропонувати тестування на ВІЛ на рівні громади з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

Для ключових груп населення у межах комплексного пакету заходів з догляду та профілактики можливим є впровадження підходу до тестування на ВІЛ з використанням соціальних мережах (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

### ***Вагітні жінки, сімейні пари та партнери***

Всі вагітні жінки повинні пройти тестування на ВІЛ, сифіліс і поверхневий антиген вірусного гепатиту В (HBsAg)<sup>а</sup> принаймні один раз і якомога раніше (*сифіліс: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних; HBsAg<sup>а</sup>: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

У стратегіях і алгоритмах першого тестування на ВІЛ в цей період можливим є використання подвійних швидких діагностичних тестів на ВІЛ та сифіліс.

<sup>а</sup>Особливо в умовах поширеності HBsAg $\geq$ 2% у загальній популяції.

## **РОЗДІЛ 2. Тестування та діагностика ВІЛ-інфекції**

У комплексі послуг з добровільного тестування всім людям з ВІЛ слід пропонувати прив'язку до послуг з лікування та догляду за ініціативи медичного працівника (*наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних*).

Парам і партнерам слід пропонувати послуги добровільного тестування на ВІЛ з підтримкою взаємного розкриття статусу (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

Жінки, які повідомляють про будь-яку форму насильства з боку інтимного партнера (чи іншого члена сім'ї) або про сексуальне насильство, мають отримати негайну підтримку. При повідомленні про насильство медичні працівники повинні, щонайменше, надати першу допомогу. Якщо постачальники медичних послуг не можуть надати безпосередню підтримку, вони повинні забезпечити негайне надання цих послуг іншою особою (у цьому ж медичному закладі або в іншому легкодоступному місці) (*наполеглива рекомендація, непрямі доказові дані*).

Медичні працівники повинні запитувати про схильність до насильства з боку інтимного партнера при оцінюванні умов, які можуть свідчити про наявність або ускладнення через насильство з боку інтимного партнера, для покращення діагностики, виявлення та подальшого догляду (*наполеглива рекомендація, непрямі доказові дані*).

### ***Досвід найкращих практик***

Обов'язкове або примусове тестування в жодному разі не є виправданим. При консультації з клієнтом надавач медичних послуг повинен оцінити ризик заподіяння шкоди, підібрати найбільш вдалий підхід для тестування пари і партнера, включаючи надання підтримки та визначення ситуації, коли тестування пари або партнера є недоцільним.

## **2.6. Стратегії забезпечення доступності ПТВ**

### ***Розподіл обов'язків***

Працівники без спеціальної медичної освіти, які пройшли професійну підготовку щодо використання швидких діагностичних тестів, можуть самостійно проводити безпечно та ефективно тестування (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

## **2.7. Підтримка точності та надійності діагностики ВІЛ-інфекції**

### ***Вестерн-блоттінг***

Вестерн-блоттінг та лінійний імуноаналіз не слід використовувати у національних стратегіях і алгоритмах тестування на ВІЛ (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

### ***Стратегія та алгоритм тестування на ВІЛ***

ВООЗ рекомендовано використання алгоритмів тестування на ВІЛ, що мають позитивну прогностичну цінність принаймні 99%, із комбінацією тестів з чутливістю  $\geq 99\%$  та специфічністю  $\geq 98\%$ .

## **РОЗДІЛ 2. Тестування та діагностика ВІЛ-інфекції**

Перший тест у стратегії і алгоритмі тестування на ВІЛ повинен мати найвищу чутливість, а другий і третій – найвищу специфічність.

Країнам слід розглянути можливість переходу до стратегії трьох тестувань, оскільки якщо ВІЛ-позитивність в межах національних програм ПТВ падає нижче 5%, це означає, що всі люди, які звертаються за ПТВ, повинні мати три послідовних реактивних результати тесту, щоб підтвердити ВІЛ-позитивний діагноз.

При першому тестуванні на ВІЛ у стратегіях і алгоритмах допологового нагляду можна використовувати подвійні швидкі діагностичні тести на ВІЛ/сифіліс.

ВООЗ пропонує використовувати таку стратегію тестування для діагностики ВІЛ, яка підходить для подальшого спостереження, регулярно повертаючи учасникам результати тестування на ВІЛ.

### ***Повторне тестування перед початком АРТ***

Всі люди з нещодавно діагностованим ВІЛ повинні пройти повторне тестування для підтвердження свого ВІЛ-статусу до початку АРТ, використовуючи ту саму стратегію і алгоритм тестування, що і під час первинного дослідження.

Проведення повторного тестування у людей з ВІЛ, які вже знають свій статус, зокрема отримують лікування, не рекомендовано, оскільки воно може дати невірні результати, якщо людина з ВІЛ знаходиться на АРТ.

## **2.8. Діагностика ВІЛ у немовлят та дітей**

### **2.8.1. Терміни проведення вірусологічного тестування**

Додавання тесту за методом АНК при народженні до існуючих підходів ранньої діагностики у немовлят можна розглянути для виявлення ВІЛ-інфекції у немовлят, які мають ризик інфікування ВІЛ (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

### **2.8.3. Методи діагностики для тестування немовлят**



Для діагностики ВІЛ у немовлят та дітей віком до 18 міс слід використовувати тестування за методом АНК у місці надання медичної допомоги (*наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних*).

### **2.8.4. Швидкі діагностичні тести для серологічного дослідження на ВІЛ**

Швидкі діагностичні тести для серологічного дослідження на ВІЛ можна використовувати для оцінювання впливу ВІЛ-інфекції у немовлят віком до чотирьох місяців. Таким чином, статус інфікування ВІЛ у немовлят і дітей віком від 4 до 18 міс слід встановлювати шляхом проведення серологічного тестування на ВІЛ у матері (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Швидкі діагностичні тести для серологічного дослідження на ВІЛ можна використовувати для діагностики ВІЛ-інфекції у дітей віком старше 18 міс відповідно до національної стратегії тестування (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

<b>РОЗДІЛ 2. Тестування та діагностика ВІЛ-інфекції</b>
<b>2.8.6. Мінімізація ризику отримання хибнопозитивних результатів шляхом введення невизначеного діапазону для діагностики немовлят при використанні тесту за методом АНК</b>
Для підвищення точності всіх досліджень на основі нуклеїнових кислот при проведенні ранньої діагностики у немовлят необхідно використовувати невизначений діапазон <sup>a</sup> еквівалентів вірусних копій ( <i>наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних</i> ).
<sup>a</sup> Невизначений діапазон: діапазон еквівалентів вірусної копії, який був би занадто низьким, щоб точно діагностувати наявність ВІЛ-інфекції. На сьогодні запропоновано невизначений діапазон, еквівалентний пороговому значенню 33 у циклі якісного дослідження на ВІЛ-1 Roche COBAS <sup>®</sup> Ampliprep/COBAS <sup>®</sup> TaqMan <sup>®</sup> v.2.0.

<b>РОЗДІЛ 3. Профілактика ВІЛ-інфекції</b>
<b>3.2. Доконтактна профілактика для запобігання інфікуванню ВІЛ</b>
<b>3.2.1. Пероральна доконтактна профілактика для запобігання інфікуванню ВІЛ</b>
Пероральну ДКП, що містить TDF, слід пропонувати як додатковий варіант профілактики для людей з підвищеним ризиком інфікування ВІЛ <sup>a</sup> у складі комбінованих підходів до профілактики ВІЛ ( <i>наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних</i> ).
<sup>a</sup> Див. вставку 3.2 щодо визначення підвищеного ризику інфікування ВІЛ.
<b>3.2.2. Доконтактна профілактика з використанням вагінального кільця із дапівірином ★</b>
Використання вагінального кільця з дапівірином може бути запропоновано як додатковий метод профілактики у жінок <sup>a</sup> зі значним ризиком інфікування ВІЛ у складі комбінованих підходів до профілактики ( <i>умовна рекомендація, помірна якість доказових даних</i> ).
<sup>a</sup> Щодо використання вагінального кільця з дапівірином, термін «жінки» застосовано до жінок-цисгендерів, що означає жінок, чий гендерна ідентичність відповідає присвоєній статі при народженні. На сьогодні відсутні дослідження на підтримку використання вагінального кільця з дапівірином у інших груп населення.
<b>3.3. Постконтактна профілактика</b>
<b>Загалом</b>
Схема ПКП ВІЛ з використанням двох АРВ-препаратів є ефективною, проте краще використовувати три препарати ( <i>умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i> ).
<b>Дорослі та підлітки</b>
TDF+3TC (або FTC) є рекомендованою основною схемою ПКП ВІЛ ( <i>наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних</i> ).
DTG рекомендовано як кращий третій препарат для ПКП ВІЛ ( <i>наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних</i> ).
За наявності, ATV/r, DRV/r, LPV/r та RAL можна розглядати як альтернативні варіанти третього препарату для ПКП ( <i>умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i> ).



## РОЗДІЛ 3. Профілактика ВІЛ-інфекції

### *Діти<sup>1</sup>*

AZT+3TC є рекомендованою основною схемою для ПКП ВІЛ у дітей віком до 10 років. ABC+3TC або TDF+3TC (або FTC) можна розглядати як альтернативні схеми (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

DTG рекомендовано як кращий третій препарат для ПКП ВІЛ із затвердженим відповідним дозуванням (*наполеглива рекомендація, доказові дані низької якості*).

За наявності, ATV/r, DRV/r, LPV/r та RAL можна розглядати як альтернативні варіанти третього препарату для ПКП (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

### 3.4. Профілактика у немовлят

#### *Досвід найкращих практик*

В усіх вагітних жінок та жінок, які живуть з ВІЛ та годують грудьми, слід негайно розпочати АРТ, навіть якщо їх виявлено на пізніх термінах вагітності або у післяпологовому періоді, оскільки найбільш ефективним способом попередження вертикальної передачі ВІЛ є зниження вірусного навантаження у матері<sup>a</sup>.

<sup>a</sup>За можливості, слід докладати всіх зусиль для виявлення ВІЛ-інфікованих вагітних жінок на ранніх стадіях, щоб уникнути необхідності призначення посиленої профілактики.

Немовлята, які народжені у ВІЛ-інфікованих матерів та знаходяться у групі високого ризику інфікування ВІЛ<sup>b</sup>, повинні отримувати подвійну профілактику із призначенням AZT і NVP щоденно протягом перших шести тижнів життя незалежно від того, чи знаходяться вони на грудному або штучному вигодовуванні (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Немовлята, які знаходяться на грудному вигодовуванні та зазнають високого ризику інфікування ВІЛ<sup>b</sup>, зокрема якщо наявність ризику встановлено у післяпологовому періоді, повинні продовжувати профілактику протягом додаткових шести тижнів (загалом 12 тижнів профілактики немовлят) з використанням AZT і NVP або тільки NVP (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

<sup>b</sup>Немовлята відносяться до групи високого ризику, якщо вони:

- народжені у жінок із встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції, які отримували АРТ менше чотирьох тижнів перед пологами;
- народжені у жінок із встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції, в яких вірусне навантаження було >1000 копій/мл за чотири тижні до пологів;
- народжені у жінок з ВІЛ-інфекцією, виявленою під час вагітності або грудного вигодовування;
- народжені у жінок, виявлених вперше у післяпологовому періоді, за наявності або відсутності негативного результату тестування на ВІЛ у пренатальному періоді.

<sup>1</sup> Вибір АРВ-препаратів для дітей залежатиме від наявності затверджених дитячих форм випуску.

### **РОЗДІЛ 3. Профілактика ВІЛ-інфекції**

Немовлята у матерів, які знаходяться на АРТ та годують грудьми, повинні отримувати профілактику із призначенням NVP щоденно протягом шести тижнів. Якщо немовлята знаходяться на штучному вигодовуванні, вони мають отримувати профілактику із застосуванням NVP щоденно протягом 4–6 тижнів (або AZT два рази на добу) (*наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних для немовлят на грудному вигодовуванні; наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних для немовлят на штучному вигодовуванні*).

### **РОЗДІЛ 4. Антиретровірусна терапія**

#### **4.4. Коли починати АРТ**

##### ***Всі вікові групи***

АРТ слід розпочинати в усіх людей, які живуть з ВІЛ, незалежно від клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ та за будь-якої кількості клітин CD4.

- Дорослі (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).
- Вагітні жінки та жінки, що годують грудьми (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).
- Підлітки (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).
- Діти, які живуть з ВІЛ, віком 1–10 років (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).
- Немовлята, у яких встановлено діагноз протягом першого року життя (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

#### **4.5. Терміни початку АРТ**

##### **4.5.1. Ранній початок АРТ**

Ранній початок АРТ<sup>a</sup> слід пропонувати всім людям, які живуть з ВІЛ, після підтвердження діагнозу ВІЛ та проведення клінічного оцінювання (*для дорослих та підлітків: наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних; для дітей: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

<sup>a</sup>Ранній початок визначають як ініціацію АРТ протягом семи днів з моменту встановлення діагнозу ВІЛ; людям з прогресуючою ВІЛ-інфекцією слід надавати пріоритет під час оцінювання та початку лікування.

Початок АРТ слід запропонувати того ж дня людям, що готові розпочати лікування (*для дорослих та підлітків: наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних; для дітей: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

##### ***Досвід найкращих практик***

Початок АРТ має відповідати загальним принципам надання допомоги, орієнтованої на потреби людей. Використання клієнт-орієнтованого підходу при наданні послуг із догляду передбачає зосередження на медичних потребах та організацію із врахуванням переваг і очікувань людей та громад, дотриманням принципів особистої гідності та поваги, особливо у людей з вразливих груп населення, а також сприянням залученню і підтримці людей та їх сімей, щоб вони відігравали активну роль під час прийняття

<b>РОЗДІЛ 4. Антиретровірусна терапія</b>	
обґрунтованих рішень із дотриманням власних інтересів. Людей слід заохочувати, але не примушувати негайно розпочинати АРТ, із наданням підтримки у прийнятті усвідомленого вибору щодо терміну початку АРТ та режиму прийому АРВ-препаратів.	
<b>4.5.2. Терміни початку АРТ у дорослих, підлітків та дітей, які отримують лікування ВІЛ-асоційованого туберкульозу</b>	★
У людей, які живуть з ВІЛ, АРТ слід розпочати якомога швидше, протягом двох тижнів після початку лікування ТБ незалежно від кількості клітин CD4 <sup>a</sup> (для дорослих та підлітків: наполеглива рекомендація, помірна та низька якість доказових даних; для дітей та немовлят: наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних).	
<sup>a</sup> За відсутності ознак та симптомів менінгіту.	
<b>4.5.3. Терміни початку АРТ у людей з ВІЛ та криптококовим менінгітом</b>	
У дорослих, підлітків і дітей з ВІЛ та криптококовим менінгітом не рекомендовано негайний початок АРТ через підвищений ризик смертності; АРТ слід відкласти на 4–6 тижнів від початку протигрибкового лікування (для дорослих: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних; для дітей та підлітків: наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних).	
<b>4.5.4. Терміни початку АРТ у людей з ВІЛ та гістоплазмозом</b>	
У людей з дисемінованим гістоплазмозом за відсутності підозри або наявності ураження центральної нервової системи (ЦНС) АРТ слід розпочати якомога раніше (умовна рекомендація, дуже низька доказових даних).	
<b>4.6. З чого почати</b>	
<b>4.6.1. АРТ першого ряду</b>	
<b>Схеми, яким надають перевагу</b>	
DTG у поєднанні з основою із нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) рекомендовано як кращу схему першого ряду для людей, які живуть з ВІЛ та розпочинають АРТ <sup>a</sup> (дорослі та підлітки: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних; немовлята та діти (з відповідним дозуванням DTG <sup>b</sup> ): умовна рекомендація, низька якість доказових даних).	
<sup>a</sup> В умовах недоступності DTG або неможливості його використання через токсичність, або коли національні показники попередньої резистентності до цього АРВ-препарату становлять $\geq 10\%$ , у АРТ першого ряду слід застосовувати АРВ-препарати на основі інгібіторів протеази (ІП), посиленіх ритонавіром (ІП/г). Вибір ІП/г залежатиме від можливостей програми. В якості альтернативи, за можливості проведення, можна використовувати тестування на резистентність до АРВ-препаратів при виборі схеми АРТ першого ряду (див. розділ 4.9 і таблицю 4.3).	
<sup>b</sup> Станом на липень 2021 р. Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США і Європейське агентство з лікарських засобів схвалили застосування DTG у немовлят та дітей віком старше чотирьох тижнів з масою тіла не менше 3 кг.	
<b>Альтернативна схема (дорослі та підлітки)</b>	



## **РОЗДІЛ 4. Антиретровірусна терапія**

EFV у низьких дозах (400 мг) в поєднанні з основою із НІЗТ рекомендовано як альтернативну схему першого ряду для дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ та починають АРТ<sup>a</sup> (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

<sup>a</sup>В умовах, коли попередня резистентність до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) до початку лікування становить  $\geq 10\%$ , слід уникати схем АРТ на основі EFV. Слід також уникати використання EFV у людей, які починають або поновлюють лікування першого ряду, з попереднім впливом АРВ-препаратів, незалежно від національних показників поширеності попередньої резистентності до АРВ-препаратів (див. розділ 4.9 щодо резистентності до АРВ-препаратів, таблицю 4.3 та рисунок 4.3).

### **Схеми, яким надають перевагу у новонароджених**

Режим на основі RAL може бути рекомендовано як кращу схему першого ряду для новонароджених (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

### **4.6.2. АРТ другого ряду**

#### **Схеми, що не базуються на DTG**

DTG у поєднанні з оптимальною основою із НІЗТ може бути рекомендовано як кращий режим другого ряду для людей, які живуть з ВІЛ, у яких схеми без DTG виявилися неефективними (*дорослі та підлітки: умовна рекомендація, помірна якість доказових даних; діти (затверджене дозування DTG): умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

#### **Схеми на основі DTG**

Посилені ІІІ у поєднанні з оптимальною основою із НІЗТ рекомендовано як кращий режим другого ряду для людей, які живуть з ВІЛ, у яких схеми на основі DTG виявилися неефективними (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

### **4.6.3. АРТ третього ряду**

Керівникам національних програм слід розробити стратегії АРТ третього ряду (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Схеми третього ряду повинні включати нові препарати з мінімальним ризиком виникнення перехресної резистентності до раніше використовуваних схем, зокрема на основі інгібіторів перенесення ланцюга інтегрази (ІІІІ), ННІЗТ та ІІ другого покоління (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Люди з невдачею лікування за схемою АРТ другого ряду, за відсутності нових варіантів АРВ-препаратів, повинні продовжувати застосування переносимої схеми (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

## **4.7. Моніторинг відповіді на АРТ**

### **Пріоритетний підхід до моніторингу**

Визначення вірусного навантаження рекомендовано як кращий підхід до моніторингу для виявлення та підтвердження неефективності лікування<sup>a</sup> (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

<sup>a</sup>Для визначення вірусного навантаження перевагу надають використанню зразків плазми крові. За наявності логістичних, інфраструктурних та експлуатаційних перешкод, що заважають проведенню регулярного моніторингу вірусного навантаження з

#### **РОЗДІЛ 4. Антиретровірусна терапія**

використанням зразків плазми крові, рекомендовано використовувати зразки сухої краплі крові (СКК).

Для моніторингу лікування у людей, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, можна використовувати тестування для визначення вірусного навантаження у місці надання медичної допомоги<sup>a</sup> (*умовна рекомендація, помірنا якість доказових даних*). ★

<sup>a</sup>Див. розділ 4.7 щодо використання тестування для визначення вірусного навантаження у пункті надання медичної допомоги.

#### **Періодичність проведення моніторингу лікування**

 ★

Плановий моніторинг вірусного навантаження можна проводити через 6 міс, 12 міс, а потім – кожні 12 міс з моменту призначення АРТ для синхронізації з плановим звітом про моніторинг та оцінювання (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

Див. рисунок 4.2 щодо оновленого алгоритму моніторингу лікування.

#### **Роль моніторингу кількості клітин CD4**

В умовах доступності планового моніторингу вірусного навантаження моніторинг кількості клітин CD4<sup>a</sup> може бути припинено в осіб у стабільному клінічному стані, які знаходяться на АРТ<sup>b</sup>, з ознаками відновлення імунітету та наявністю вірусологічної супресії (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

<sup>a</sup>Періодичність визначення та використання показників CD4 залишаються такими самими, що і у Зведеній настанові ВООЗ 2016 р.

<sup>b</sup>Знаходження на АРТ передбачає пригнічення вірусного навантаження (див. розділ 7.3).

#### **В умовах недоступності моніторингу вірусного навантаження**

В умовах недоступності тестування на вірусне навантаження для виявлення невдачі лікування слід використовувати показники кількості клітин CD4 та клінічний моніторинг (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

#### **Використання зразків СКК**

Для визначення вірусного навантаження ВІЛ можна використовувати зразки СКК венозної або капілярної цільної крові. Для виявлення вірусологічної невдачі у зразках СКК можна використовувати поріг у 1000 копій/мл, встановлений для тестування зразків плазми крові<sup>a</sup> (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

<sup>a</sup>Для визначення вірусного навантаження перевагу надають використанню зразків плазми крові. За наявності логістичних, інфраструктурних та експлуатаційних перешкод, що заважають проведенню регулярного моніторингу вірусного навантаження з використанням зразків плазми крові, рекомендовано використовувати зразки СКК.

#### **4.9. Резистентність до АРВ-препаратів**

Під час призначення АРТ першого ряду у людей з відомою попередньою резистентністю до ННІЗТ слід уникати схеми, що містить ННІЗТ (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

#### **Консенсусна заява**

#### **РОЗДІЛ 4. Антиретровірусна терапія**

У країнах, де поширеність попередньої резистентності до ННЗТ серед людей, які розпочинають АРТ першого ряду, становить понад 10%, слід уникати призначення схеми на основі ННЗТ.

#### **РОЗДІЛ 5. Комплекс заходів при прогресуючій ВІЛ-інфекції**

##### **5.3. Надання пакету послуг з лікування та догляду**

Кожній людині з прогресуючою ВІЛ-інфекцією слід пропонувати пакет заходів, включаючи скринінг, лікування та/або профілактику основних опортуністичних інфекцій, швидкий початок АРТ та заходи з посилення прихильності до лікування (*наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних*).

##### **5.4. Огляд клінічного ведення криптококової інфекції**

Кожній людині з прогресуючою ВІЛ-інфекцією слід пропонувати пакет заходів, включаючи скринінг, лікування та/або профілактику основних опортуністичних інфекцій, ранній початок АРТ та посилення допомоги у дотриманні режиму лікування (*наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних*).

##### **Діагностика криптококового менінгіту**

У дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, з підозрою на перший випадок криптококового менінгіту рекомендовано негайне проведення люмбальної пункції, визначення тиску у СМР та проведення швидкого тесту на антиген криптококу (*для дорослих і підлітків: наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних*).

##### **Залежно від контексту рекомендовано наступні діагностичні підходи**

*В умовах легкого доступу та відсутності протипоказань до люмбальної пункції*

1. За наявності легкого доступу до тестування на криптококовий антиген (імунохроматографічного дослідження або методу латекс-аглотинації) та можливості швидкого отримання результатів (менше 24 годин): люмбальна пункція та швидкий тест на криптококовий антиген у СМР є кращим діагностичним методом (*для дорослих та підлітків: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

2. За відсутності доступу до тестування на криптококовий антиген та/або неможливості швидкого отримання результатів: люмбальна пункція з використанням індійського методу візуалізації потоків СМР із підфарбовуванням є кращим діагностичним методом (*для дорослих та підлітків: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

*За відсутності безпосереднього доступу до люмбальної пункції або за наявності клінічного протипоказання (наприклад, при вираженій коагулопатії або підозрі щодо наявності пухлини на основі ознак нервової системи чи регулярних судом)*

1. За наявності доступу до тестування на криптококовий антиген та можливості швидкого отримання результатів (менше 24 годин): швидкий тест на криптококовий антиген з використанням зразків сироватки крові, плазми крові або цільної крові є кращим діагностичним методом (*для*

## **РОЗДІЛ 5. Комплекс заходів при прогресуючій ВІЛ-інфекції**

*дорослих та підлітків: наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних).*

2. За відсутності доступу до тестування на криптококовий антиген та/або неможливості швидкого отримання результатів: швидке направлення для подальшого дослідження і лікування за необхідності *(для дорослих та підлітків: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних).*

### **Профілактика та скринінг**

Перед початком або поновленням АРТ у дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, із кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup> рекомендовано проведення скринінгу на криптококовий антиген і призначення подальшої превентивної протигрибкової терапії серед осіб з позитивним результатом для запобігання розвитку інвазивного криптококового захворювання *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних).*

Також цей метод можна розглядати при більш високих показниках кількості клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> *(умовна рекомендація, помірна якість доказових даних).*

Всі люди, які живуть з ВІЛ, із позитивним результатом скринінгу на криптококовий антиген повинні бути ретельно обстежені щодо наявності ознак і симптомів менінгіту та пройти люмбальну пункцію, за можливості, із дослідженням СМР та тестуванням на криптококовий антиген з використанням індійських чорнил або шляхом дослідження СМР для виключення активної форми криптококового захворювання. Індійські чорнила мають низьку чутливість, тому негативний результат такого дослідження необхідно підтвердити тестуванням на криптококовий антиген у зразках СМР. За відсутності доступу до скринінгу на криптококовий антиген дорослим і підліткам, які живуть з ВІЛ, із кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup> слід призначити первинну профілактику флуконазолом *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних).*

Також цей метод можна розглядати при більш високих показниках кількості клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> *(умовна рекомендація, помірна якість доказових даних).*

### **Лікування**

#### *Рекомендована схема індукційної фази*

Для дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, кращим варіантом лікування криптококового менінгіту є призначення короткострокової схеми індукційної терапії (один тиждень) з використанням дезоксихолат амфотерицину В (1,0 мг/кг/добу) і флуцитозину (100 мг/кг/добу, розділений на чотири прийоми на добу) *(для дорослих: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних).*

#### *Альтернативні схеми індукційної фази*

**РОЗДІЛ 5. Комплекс заходів при прогресуючій ВІЛ-інфекції**

Флуконазол (1200 мг/добу; для дітей та підлітків – 12 мг/кг/добу) + флуцитозин (100 мг/кг/добу, розділений на чотири прийоми на добу) протягом двох тижнів (*наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних*).

Дезоксихолат амфотерицин В (1,0 мг/кг/добу) + флуконазол (1200 мг/добу; для дітей та підлітків – 12 мг/кг/добу, максимальне дозування – 800 мг/добу) протягом двох тижнів (*наполеглива рекомендація, помірna якість доказових даних*).

*Консолідуєча фаза*

Флуконазол (400–800 мг/добу для дорослих або 6–12 мг/кг/добу для дітей та підлітків, максимальне дозування – 800 мг/добу) протягом восьми тижнів після завершення індукційної фази (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

*Підтримувальна фаза (або вторинна профілактика)*

Флуконазол (200 мг/добу для дорослих або 6 мг/кг/добу для підлітків та дітей) (*наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних*).

**Використання допоміжних системних кортикостероїдів при лікуванні криптококового менінгіту**

При лікуванні дорослих, підлітків та дітей з ВІЛ-асоційованим криптококовим менінгітом планове призначення додаткової терапії із застосуванням кортикостероїдів під час індукційної фази не рекомендовано (*для дорослих та підлітків: наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних*).

**Терміни проведення АРТ**

У дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, із криптококовим менінгітом не рекомендовано негайний початок АРТ через підвищений ризик смертності; його слід відкласти на 4–6 тижнів з моменту початку протигрибкового лікування (*для дорослих: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

**5.5. Огляд клінічного ведення гістоплазмозу**

**Діагностика дисемінованого гістоплазмозу у людей, які живуть з ВІЛ ★**

У людей, які живуть з ВІЛ, дисемінований гістоплазмоз слід діагностувати шляхом виявлення циркулюючих антигенів гістоплазми (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

**Індукційна терапія ★**

Для лікування тяжкого або середньо-тяжкого гістоплазмозу у людей, які живуть з ВІЛ, рекомендовано призначення ліпосомального амфотерицину В у дозі 3,0 мг/кг протягом двох тижнів. За умови недоступності ліпосомального амфотерицину В рекомендовано призначення амфотерицину В дезоксихолату в дозі 0,7–1,0 мг/кг протягом двох тижнів (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

**Досвід найкращих практик**



<b>РОЗДІЛ 5. Комплекс заходів при прогресуючій ВІЛ-інфекції</b>	
<p>У людей з нирковою недостатністю або ризиком ушкодження нирок рекомендовано вживати заходи з профілактики або лікування токсичності. Індукційну терапію слід проводити протягом двох тижнів. Оскільки застосування амфотерицину В дезоксихолату може призводити до нефротоксичності, припустимою є тривалість терапії менше двох тижнів, враховуючи клінічні показники відповіді на лікування. У разі ураження ЦНС може знадобитись продовження терміну індукційної терапії або підвищення дозування.</p> <p>При лікуванні легкого та середньо-тяжкого гістоплазмозу у людей, які живуть з ВІЛ, рекомендовано застосування ітраконазолу в дозі 200 мг три рази на добу протягом трьох днів, далі – в дозі 200 мг два рази на добу (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i>).</p>	
<b>Підтримувальна терапія</b>	★
<p>Ітраконазол в дозі 200 мг два рази на добу протягом 12 міс (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i>).</p> <p>Можна розглядати тривалість терапії менше 12 міс, коли людина має стабільні клінічні показники, отримує АРТ, має пригнічене вірусне навантаження та покращений імунний статус (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i>).</p>	
<b>Час проведення АРТ</b>	★
<p>У людей з дисемінованим гістоплазмозом без наявності або підозри щодо ураження ЦНС слід починати АРТ якомога раніше (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i>).</p>	
<b>Антимікобактеріальна терапія для людей з коінфекцією ТБ/ВІЛ та гістоплазмозом</b>	★
<p>Люди з коінфекцією ТБ/ВІЛ та гістоплазмозом повинні отримувати антимікобактеріальну терапію відповідно до рекомендацій ВООЗ (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i>).</p>	

<b>РОЗДІЛ 6. Загальний комплекс послуг з лікування та догляду при поширених коінфекціях і супутніх захворюваннях</b>	
<b>6.2. Загальний догляд для людей, які живуть з ВІЛ</b>	
<b>Діти та підлітки</b>	
<p>Діти та підлітки повинні займатися фізичною активністю середньої та високої інтенсивності, в основному аеробною, в середньому по 60 хвилин на день протягом тижня (<i>наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних</i>).</p> <p>Аеробні навантаження високої інтенсивності, зокрема вправи на зміцнення м'язів і кісток, мають бути присутніми щонайменше три дні на тиждень (<i>наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних</i>).</p> <p>Дітям і підліткам слід обмежити кількість часу, який вони проводять в сидячому положенні, особливо перед екраном, під час відпочинку (<i>наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних</i>).</p>	

**РОЗДІЛ 6. Загальний комплекс послуг з лікування та догляду при поширених коінфекціях і супутніх захворюваннях**

***Дорослі (18–64 роки) і люди похилого віку (понад 65 років), зокрема із хронічними захворюваннями***

Всім дорослим слід регулярно займатися фізичною активністю (*наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних*).

Дорослим слід виконувати аеробні вправи середньої інтенсивності принаймні протягом 150–300 хвилин на тиждень, або виконувати аеробні вправи високої інтенсивності протягом 75–150 хвилин, або виконувати еквівалентну комбінацію вправ середньої та високої інтенсивності для отримання суттєвої користі для здоров'я (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Дорослим також слід виконувати вправи для зміцнення м'язів помірної або високої інтенсивності із залученням до роботи всіх основних груп м'язів два або більше разів на тиждень для отримання додаткової користі для здоров'я (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Дорослі можуть підвищити аеробну фізичну активність середньої інтенсивності до понад 300 хвилин на тиждень, або виконувати аеробні вправи високої інтенсивності понад 150 хвилин, або виконувати еквівалентну комбінацію вправ середньої та високої інтенсивності для отримання додаткової користі для здоров'я (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Дорослим слід обмежити кількість часу, проведеного в сидячому положенні. Заміна сидячого способу життя фізичною активністю будь-якої інтенсивності (навіть помірної) приносить користь для здоров'я (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Щоб сприяти зменшенню шкідливих наслідків для здоров'я через сидячий спосіб життя, дорослим слід прагнути виконувати фізичні вправи вищого за рекомендований рівня інтенсивності (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

***Додаткова рекомендація для людей похилого віку (понад 65 років)***

В межах щотижневої фізичної активності людям похилого віку слід виконувати різноманітні багатоконпонентні фізичні вправи з акцентом на функціональний баланс і силові тренування помірної або достатньої інтенсивності три або більше разів на тиждень для підвищення дієздатності та запобігання падінню (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

**6.3. Профілактика ко-тримоксазолом**

Профілактику ко-тримоксазолом рекомендовано дорослим (зокрема вагітним жінкам) з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) та/або кількістю клітин CD4 $\leq$ 350 клітин/мм<sup>3</sup> (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

В умовах з високим рівнем поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій профілактику ко-тримоксазолом слід починати незалежно від кількості клітин CD4 або стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних*).

**РОЗДІЛ 6. Загальний комплекс послуг з лікування та догляду при поширених коінфекціях і супутніх захворюваннях**

Профілактику ко-тримоксазолом може бути припинено у дорослих (зокрема у вагітних жінок) людей, які живуть з ВІЛ, у стабільному клінічному стані на фоні АРТ з ознаками відновлення імунітету та наявністю вірусологічної супресії (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

В умовах з високим рівнем поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій профілактику ко-тримоксазолом слід продовжувати незалежно від кількості клітин CD4 або клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Профілактику ко-тримоксазолом рекомендовано проводити у немовлят, дітей та підлітків, які живуть з ВІЛ, незалежно від клінічних показників та стану імунної системи. Пріоритет слід надавати всім дітям віком до п'яти років незалежно від кількості клітин CD4 або клінічної стадії ВІЛ, а також дітям з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) та/або кількістю клітин  $CD4 \leq 350$  клітин/мм<sup>3</sup> (*наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних*).

В умовах з високим рівнем поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій профілактику ко-тримоксазолом слід продовжувати до досягнення дорослого віку незалежно від того, чи надається АРТ (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних*).

В умовах з низьким рівнем поширеності малярії та бактеріальних інфекцій профілактику ко-тримоксазолом можна припинити у дітей віком від 5 років у стабільному клінічному стані та/або з ознаками вірусологічної супресії на фоні проведення АРТ принаймні шість місяців і кількістю клітин  $CD4 > 350$  клітин/мм<sup>3</sup> (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

Профілактику ко-тримоксазолом рекомендовано починати у немовлят, що мають ризик інфікування ВІЛ, віком від 4 до 6 тижнів та продовжувати до моменту виключення ВІЛ-інфекції за допомогою тестування на ВІЛ, що відповідає віку, для встановлення остаточного діагнозу після повного припинення грудного вигодовування (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

Планову профілактику ко-тримоксазолом слід проводити в усіх людей, які живуть з ВІЛ, із активною формою ТБ незалежно від кількості клітин CD4 (*наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних*).

**6.4. Туберкульоз**

**6.4.1. Скринінг та діагностика**

***Систематичний скринінг на ТБ серед людей, які живуть з ВІЛ*** ★

Люди, які живуть з ВІЛ, мають проходити систематичний скринінг на ТБ при кожному відвідуванні медичного закладу (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

***Інструменти для скринінгу на ТБ у людей, які живуть з ВІЛ*** ★



## **РОЗДІЛ 6. Загальний комплекс послуг з лікування та догляду при поширених коінфекціях і супутніх захворюваннях**

Систематичний скринінг на ТБ серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, слід проводити з використанням рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму, а особи, що повідомляють про будь-який із симптомів, – кашель на момент обстеження, лихоманку, втрату маси тіла або нічну пітливість – можуть мати захворювання на ТБ і потребують тестування щодо наявності ТБ та інших захворювань (*наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних*).

Систематичний скринінг на ТБ серед дітей віком молодше 10 років, які живуть з ВІЛ, слід проводити за допомогою визначення симптомів (кашель на момент обстеження, лихоманка чи недостатній набір маси тіла) або наявності тісних контактів з хворими на ТБ (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних для точності тесту*).

Для скринінгу на ТБ серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, можна використовувати дослідження вмісту С-реактивного білка із граничним показником  $>5$  мг/л (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних для точності тесту*).

Для скринінгу на ТБ серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, можна використовувати рентгенографію органів грудної клітки (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних для точності тесту*).

Для осіб віком старше 15 років, що належать до популяцій, у яких рекомендовано проведення скринінгу на ТБ, замість залучення лікарів-фахівців можна використовувати комп'ютерну діагностичну програму для інтерпретації цифрових рентгенівських знімків органів грудної клітки при проведенні скринінгу та сортування випадків захворювання на ТБ (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Для скринінгу на ТБ серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, можна використовувати молекулярні швидкі діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних для точності тесту*).

У госпіталізованих дорослих та підлітків з ВІЛ-інфекцією, які знаходяться у медичних відділеннях, де поширеність ТБ становить понад  $>10\%$ , слід систематично проводити тестування на ТБ за допомогою молекулярного швидкого діагностичного тесту, рекомендованого ВООЗ (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних для точності тесту*).

### **6.4.3. Лікування**

#### **Лікування лікарсько-стійкого ТБ**



ВООЗ рекомендує призначення АРТ в усіх людей з ВІЛ та лікарсько-стійким ТБ, які потребують антимікобактеріальних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4 якомога раніше (протягом перших восьми тижнів) після початку антимікобактеріального лікування (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

<b>РОЗДІЛ 6. Загальний комплекс послуг з лікування та догляду при поширених коінфекціях і супутніх захворюваннях</b>		
<b><i>Виявлення груп населення для тестування на латентну туберкульозну інфекцію та призначення профілактичного лікування ТБ</i></b>	★	
<i>Дорослі та підлітки</i>		
Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, з низькою ймовірністю наявності активної форми ТБ мають отримувати профілактичне лікування ТБ у межах комплексного пакету послуг щодо ВІЛ. Профілактичне лікування ТБ також слід надавати людям, що отримують АРТ, вагітним жінкам та особам, які раніше проходили лікування ТБ, незалежно від ступеня імуносупресії та навіть за умови недоступності тестування на латентну туберкульозну інфекцію ( <i>наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних</i> ).		
<i>Немовлята віком &lt;12 міс</i>		
Немовлята віком <12 міс, які живуть з ВІЛ, які контактують з особою із ТБ та навряд чи мають активну форму ТБ, за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національної настанови повинні отримувати профілактичне лікування ТБ ( <i>наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних</i> ).		
<i>Діти віком ≥12 міс</i>		
Дітям віком ≥12 міс, які живуть з ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ та проживають в умовах з високим рівнем поширеності ТБ, за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національної настанови слід пропонувати профілактичне лікування ТБ у складі комплексного пакету послуг щодо ВІЛ незалежно від наявності контакту з особою із ТБ ( <i>наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних</i> ).		
<i>Всі діти</i>		
Усі діти, які живуть з ВІЛ, які успішно пройшли курс лікування ТБ, можуть отримувати профілактичне лікування ТБ ( <i>умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i> ).		
<b><i>Алгоритми виключення активної форми ТБ</i></b>		★
У дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, слід провести скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Особи, в яких відсутні симптоми кашлю, лихоманки, втрати маси тіла або нічної пітливості на момент обстеження, навряд чи мають активну форму ТБ; їм слід запропонувати профілактичне лікування незалежно від статусу АРТ ( <i>наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних</i> ).		
Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, які під час скринінгу на ТБ відповідно до клінічного алгоритму повідомляють про будь-який із симптомів – кашель, лихоманку, втрату маси тіла або нічну пітливість, можуть мати активну форму ТБ; в них слід провести тестування щодо наявності ТБ та інших захворювань і запропонувати профілактичне лікування за умови виключення активної форми ТБ ( <i>наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних</i> ).		

## **РОЗДІЛ 6. Загальний комплекс послуг з лікування та догляду при поширених коінфекціях і супутніх захворюваннях**

Людам, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, може бути запропоновано проведення рентгенографії органів грудної клітки, а за відсутності в них патології – призначення профілактичного лікування ТБ (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Немовлята та діти, які живуть з ВІЛ, які мають низький показник набору маси тіла, лихоманку чи поточний кашель або мають контакт із хворим на ТБ в анамнезі, повинні пройти обстеження щодо наявності ТБ та інших захворювань, що спричиняють виникнення зазначених симптомів. Якщо захворювання на ТБ виключено після проведення відповідного клінічного обстеження або відповідно до національної настанови, цим дітям слід запропонувати профілактичне лікування ТБ незалежно від віку (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

Відсутність будь-яких симптомів ТБ та патології за результатами рентгенографії органів грудної клітки можуть бути використані для виключення активної форми ТБ в осередкових контактів з негативним ВІЛ-статусом віком  $\geq 5$  років та інших груп ризику до проведення профілактичного лікування ТБ (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

### **Тестування на латентну туберкульозну інфекцію**



Для виявлення латентної туберкульозної інфекції можна використовувати туберкулінову шкірну пробу або тест вивільнення гамма-інтерферону (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

### **Варіанти профілактичного лікування туберкульозу**



Для лікування латентної туберкульозної інфекції незалежно від ВІЛ-статусу рекомендовано такі варіанти: прийом ізоніазиду щодня протягом 6 або 9 міс, застосування схеми «рифапентин+ізоніазид» щотижня протягом 3 міс або призначення схеми «ізоніазид+рифампіцин» щодня протягом 3 міс (*наполеглива рекомендація, помірна або висока якість доказових даних щодо оцінювання ефективності*).

Також можливим є призначення альтернативних варіантів: застосування схеми «рифапентин+ізоніазид» щодня протягом 1 міс або прийом рифампіцину щодня протягом 4 міс (*умовна рекомендація, низька або помірна якість доказових даних*).

В умовах з високим рівнем поширеності ТБ дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, які мають невизначений або позитивний результат тестування щодо наявності латентної туберкульозної інфекції і навряд чи мають активну форму ТБ, повинні отримати профілактичне лікування ізоніазидом з прийомом щодня принаймні протягом 36 міс. В умовах з високим рівнем поширеності ТБ профілактичне лікування ізоніазидом з прийомом щодня протягом 36 міс слід призначати незалежно від статусу АРТ, ступеня імуносупресії, попереднього лікування ТБ в анамнезі та статусу вагітності згідно національного протоколу (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

<b>РОЗДІЛ 6. Загальний комплекс послуг з лікування та догляду при поширених коінфекціях і супутніх захворюваннях</b>
<b>6.5. Вірусний гепатит В і С</b>
<b>6.5.2. Тестування на інфекцію вірусного гепатиту В і С</b>
<b>Хронічний ВГВ</b>
<b><i>Тестування загального населення</i></b>
<p>В умовах поширеності HBsAg серед загальної популяції <math>\geq 2</math> або <math>\geq 5\%</math><sup>a</sup> рекомендовано забезпечити доступність регулярного серологічного дослідження на HBsAg у дорослих і підлітків із прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду. При тестуванні загального населення слід використовувати наявні можливості або програми з тестування на рівні громади або медичного закладу, зокрема під час надання допологового догляду, послуг з лікування та догляду при ВІЛ або під час лікування ТБ (<i>умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i>).</p> <p><sup>a</sup>Визначення порогу серопревалентності <math>\geq 2</math> або <math>\geq 5\%</math> засновано на публікації даних декількох порогових значень середнього або високого рівня серопревалентності. Використовуваний поріг у кожній країні залежатиме від певних національних аспектів та епідеміологічного контексту.</p>
<b><i>Планове тестування вагітних жінок</i></b>
<p>В умовах поширеності HBsAg серед загальної популяції <math>\geq 2</math> або <math>\geq 5\%</math><sup>a</sup> рекомендовано пропонувати всім вагітним жінкам у жіночих консультаціях<sup>б</sup> планове серологічне дослідження на HBsAg з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду. Парам і партнерам при наданні послуг із допологового догляду слід також пропонувати послуги з тестування на ВГВ (<i>наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних</i>).</p> <p><sup>a</sup>Визначення порогу серопревалентності <math>\geq 2</math> або <math>\geq 5\%</math> засновано на публікації даних декількох порогових значень середнього або високого рівня серопревалентності. Використовуваний поріг у кожній країні залежатиме від певних національних аспектів та епідеміологічного контексту.</p> <p><sup>б</sup>Багато країн прийняли рішення проводити планове тестування всіх вагітних жінок незалежно від показників серопревалентності серед загального населення, і особливо в умовах серопревалентності <math>\geq 2\%</math>. Повний календар щеплення, включаючи дозу при народженні, повинен бути складений для всіх немовлят відповідно до програмного документу ВООЗ з вакцинації проти ВГВ.</p>
<b><i>Цілеспрямоване тестування найбільш вразливих груп населення</i></b>
<p>За будь-яких умов (і незалежно від місця проведення тестування – у медичному закладі чи на рівні громади) рекомендовано пропонувати серологічне тестування на HBsAg з прив'язкою до послуг з лікування та догляду наступним особам:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дорослим та підліткам з найбільш уражених ВГВ груп населення<sup>a</sup> (тобто вони належать до популяції з високою серопревалентністю ВГВ, мають в анамнезі контакти з інфекцією ВГВ та/або випадки ризикованої поведінки щодо інфікування);</li> <li>• дорослим, підліткам та дітям з клінічною підозрою на хронічний вірусний гепатит<sup>б</sup> (за симптомами, ознаками або лабораторними маркерами);</li> </ul>

## **РОЗДІЛ 6. Загальний комплекс послуг з лікування та догляду при поширених коінфекціях і супутніх захворюваннях**

- сексуальним партнерам, дітям, іншим членам сім'ї та осередковим контактам, що зазнають впливу інфекції ВГВ<sup>В</sup>;
- медичним працівникам: за будь-яких умов рекомендовано пропонувати серологічне тестування на HBsAg і вакцинацію проти ВГВ всім медичним працівникам, які раніше не були вакциновані, враховуючи поточні рекомендації щодо вакцинації від ВГВ (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

<sup>А</sup>Включає осіб, що належать до населення з більш високим рівнем серопревалентності (наприклад, деякі мобільні групи або мігранти з країн із високими або середніми ендемічними показниками та певні групи корінного населення), мають в анамнезі контакти з інфекцією ВГВ та/або випадки ризикованої поведінки щодо інфікування (наприклад, люди, що вживають наркотики ін'єкційним шляхом (ЛВНІ); особи у в'язницях та інших закритих установах; гомосексуальні чоловіки та інші чоловіки, що практикують секс з чоловіками (ЧСЧ); робітники комерційного сексу (РКС); люди, які живуть з ВІЛ; партнери, члени сім'ї та діти людей з ВГВ).

<sup>Б</sup>Особливості, які можуть вказувати на хронічний ВГВ, включають клінічні ознаки захворювання печінки, а саме – цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома або захворювання печінки, причини якого не встановлені, зокрема порушення функції печінки або відхилення у результатах УЗД печінки.

<sup>В</sup>За будь-яких умов рекомендовано пропонувати всім дітям, у батьків або братів/сестер яких діагностовано ВГВ або існує клінічна підозра щодо наявності гепатиту, проведення серологічного тестування на HBsAg, щеплення проти ВГВ в осіб з негативним результатом тестування і в осіб, що раніше не були вакциновані, на рівні громад або у медичних закладах.

### ***Донори крові***

За будь-яких умов проведення скринінгу у донорів крові має бути обов'язковим з прив'язкою до послуг із догляду, консультування та лікування для осіб з позитивним результатом тестування.

### **Хронічний ВГС**

#### ***Цілеспрямоване тестування найбільш вразливих груп населення***

За будь-яких умов (і незалежно від місця проведення тестування – у медичному закладі чи на рівні громади) рекомендовано пропонувати серологічне тестування антитіла до ВГС<sup>А</sup> з прив'язкою до послуг з лікування та догляду наступним особам:

- дорослим та підліткам з найбільш уражених ВГС груп населення<sup>Б</sup> (тобто вони належать до популяції з високою серопревалентністю ВГС, мають в анамнезі контакти з інфекцією ВГС та/або випадки ризикованої поведінки щодо інфікування);
- дорослим, підліткам та дітям із клінічною підозрою на хронічний вірусний гепатит<sup>В</sup> (за симптомами, ознаками або лабораторними маркерами) (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).



## **РОЗДІЛ 6. Загальний комплекс послуг з лікування та догляду при поширених коінфекціях і супутніх захворюваннях**

<sup>а</sup>Це може включати дослідження на комбіновані антитіла або антигени четвертого покоління.

<sup>б</sup>Включає осіб, що належать до населення з більш високим рівнем серопревалентності (наприклад, деякі мобільні групи або мігранти з країн із високими або середніми ендемічними показниками та певні групи корінного населення), мають в анамнезі контакти з інфекцією ВГС та/або випадки ризикованої поведінки щодо інфікування (наприклад, ЛВНІ; особи у в'язницях та інших закритих установах; гомосексуальні чоловіки та інші ЧСЧ; РКС; люди, які живуть з ВІЛ; діти матерів з хронічним ВГС, особливо з коінфекцією ВІЛ).

<sup>в</sup>Особливості, які можуть вказувати на хронічний ВГС, включають клінічні ознаки захворювання печінки, а саме – цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома або захворювання печінки, причини якого не встановлені, зокрема порушення функції печінки або відхилення у результатах УЗД печінки.

### ***Тестування загального населення***

В умовах серопревалентності антитіл до ВГС серед загальної популяції  $\geq 2$  або  $\geq 5\%$ <sup>а</sup> рекомендовано забезпечити доступність регулярного серологічного дослідження на ВГС у дорослих і підлітків із прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду. При тестуванні загального населення слід використовувати наявні можливості або програми з тестування на рівні громади або медичного закладу, зокрема під час надання послуг з лікування та догляду при ВІЛ або під час лікування ТБ, при наданні наркологічної допомоги та допологового догляду<sup>б</sup> (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

<sup>а</sup>Особливості, які можуть вказувати на хронічний ВГС, включають клінічні ознаки захворювання печінки, а саме – цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома або захворювання печінки, причини якого не встановлені, зокрема порушення функції печінки або відхилення у результатах УЗД печінки.

<sup>б</sup>Проведення планового тестування на ВГС у вагітних жінок на сьогодні не рекомендовано.

### ***Тестування вікових когорт***

Цей підхід може бути застосований до конкретних виявлених когорт людей похилого віку, що мають вищий ризик інфікування<sup>а</sup> і захворюваності, в умовах більш низької загальної поширеності захворювання (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

<sup>а</sup>Внаслідок наявності в анамнезі контактів із неперевіреними або неналежним чином перевіреними продуктами крові та/або низького рівня безпеки ін'єкцій.

## **6.5.5. Запобігання передачі інфекції ВГВ від матері до дитини**

### ***Планове тестування вагітних жінок на ВІЛ, ВГВ та сифіліс***

В усіх вагітних жінок слід проводити тестування на ВІЛ, сифіліс та HBsAg принаймні одноразово якомога раніше під час вагітності (*постійна рекомендація щодо ВІЛ з 2007 р.; сифіліс: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних; HBsAg: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*)

**РОЗДІЛ 6. Загальний комплекс послуг з лікування та догляду при поширених коінфекціях і супутніх захворюваннях**

**Вакцинація**

Усі немовлята мають отримати першу дозу вакцини проти ВГВ якомога швидше після народження, бажано протягом 24 годин. Щеплення проти ВГВ протягом 24 годин після народження має бути показником ефективності усіх програм вакцинації, а системи звітування та моніторингу слід зміцнити для покращення якості даних щодо отримання першої дози при народженні. Після введення першої дози при народженні необхідно ввести дві або три подальші дози для завершення курсу первинної вакцинації.

**Профілактика тенофовіром**

Жінки з коінфекцією ВІЛ/ВГВ повинні отримувати АРТ на основі TDF для профілактики передачі ВГВ від матері до дитини. Це необхідно здійснювати на додаток до вакцинації всіх немовлят від ВГВ, що складається із введення трьох доз, враховуючи своєчасне щеплення першою дозою при народженні (*умовна рекомендація, помірنا якість доказових даних*).

**6.6. Малярія**

**Досвід найкращих практик** ★

При лікуванні людей з ВІЛ та неускладненою малярією, спричиненою *Plasmodium falciparum*, не слід застосувати артезунат у комбінації з сульфадоксин-піриметаміном, якщо вони отримують ко-тримоксазол, а також слід виключити застосування артезунату у комбінації з амодіахіном, якщо вони отримують ефавіренц або зидовудин.

**6.8. Лейшманіоз**

*Люди з коінфекцією вісцерального лейшманіозу та ВІЛ у Східній Африці* ★

Ліпосомальний амфотерицин В (загалом до 30 мг/кг: по 5 мг/кг у 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й та 11-й дні) + мілтефозин (100 мг/добу протягом 28 днів) (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

*Люди з коінфекцією вісцерального лейшманіозу та ВІЛ у Південно-Східній Азії* ★

Ліпосомальний амфотерицин В (загалом до 30 мг/кг: по 5 мг/кг у 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й та 11-й дні) + мілтефозин (100 мг/добу протягом 14 днів) (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

Необхідно забезпечити вторинну профілактику після першого випадку вісцерального лейшманіозу в усіх людей з коінфекцією вісцерального лейшманіозу та ВІЛ (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*). ★

**6.9. Рак шийки матки**

**Рекомендації щодо скринінгу та лікування для попередження раку шийки матки у жінок, які живуть з ВІЛ** ★

ВООЗ рекомендує використовувати виявлення ДНК папіломавірусу людини (ПВЛ) як первинний скринінговий тест замість візуального огляду шийки матки із застосуванням оцтової кислоти або цитології для скринінгу та лікування у жінок, які живуть з ВІЛ (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

## РОЗДІЛ 6. Загальний комплекс послуг з лікування та догляду при поширених коінфекціях і супутніх захворюваннях

**Примітка.** Наявні цитологічні програми належної якості для проведення первинного скринінгового тесту слід продовжувати, допоки не буде впроваджено тестування ДНК ПВЛ; наявні програми, в яких використовують візуальний огляд шийки матки із застосуванням оцтової кислоти в якості первинного скринінгу, необхідно оперативно змінити через проблематичність забезпечення належної якості.

ВООЗ пропонує використовувати первинний скринінговий тест на ДНК ПВЛ із сортуванням для профілактики раку шийки матки серед жінок, які живуть з ВІЛ (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних*).

При проведенні скринінгу, сортування та лікування з використанням методу виявлення ДНК ПВЛ в якості первинного скринінгового тесту ВООЗ пропонує використовувати часткове генотипування, кольпоскопію, візуальний огляд шийки матки із застосуванням оцтової кислоти або цитологію при сортуванні жінок, які живуть з ВІЛ, після отримання позитивного результату тестування на ДНК ПВЛ (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних*).

**Примітка.** Переваги, ризики та програмні витрати варіантів сортування є подібними, тому вибір методу сортування залежатиме від можливості впровадження, професійної підготовки персоналу, забезпечення якості програми і наявності ресурсів у країні. Генотипування ПВЛ типів 16/18 може бути інтегровано до тесту ДНК ПВЛ.

При проведенні тестування на ДНК ПВЛ ВООЗ пропонує використовувати зразки, взяті медичним працівником, або зразки, зібрані самостійно (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

ВООЗ пропонує розпочати регулярний скринінг на рак шийки матки серед жінок, які живуть з ВІЛ, віком від 25 років (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

**Примітка.** За доказовими даними помірної якості, лише деякі жінки, які живуть з ВІЛ, віком молодше 25 років, ймовірно мають рак шийки матки. Ця рекомендація стосується жінок, які живуть з ВІЛ, незалежно від того, у якому віці вони вперше отримали позитивний результат тестування на ВІЛ.

По досягненню віку у 50 років ВООЗ пропонує припиняти скринінг після отримання двох послідовних негативних результатів тестування відповідно до рекомендованої періодичності планового скринінгу у жінок, які живуть з ВІЛ (*умовна рекомендація, дуже низька достовірність*).

**Примітка.** Візуальний огляд шийки матки із застосуванням оцтової кислоти та абляційне лікування не підходять для обстеження жінок, у яких не візуалізується зона трансформації. Недостатня візуалізація характерна для періоду після менопаузи.

### ***Досвід найкращих практик***

Пріоритетну увагу слід приділяти обстеженню жінок, які живуть з ВІЛ, віком 25–49 років. За наявності засобів для ведення жінок у постменопаузі пріоритет також слід надавати жінкам, які живуть з ВІЛ, віком 50–65 років та жінкам, які раніше не проходили обстеження.

ВООЗ пропонує проведення регулярного скринінгу кожні 3–5 років з використанням тестування на ДНК ПВЛ як основного скринінгового тесту серед жінок, які живуть з ВІЛ (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).



## **РОЗДІЛ 6. Загальний комплекс послуг з лікування та догляду при поширених коінфекціях і супутніх захворюваннях**

Якщо тестування на ДНК ПВЛ ще не впроваджено, ВООЗ пропонує проведення регулярного скринінгу кожні три роки з використанням візуального огляду шийки матки із застосуванням оцтової кислоти або цитології в якості первинного скринінгового тесту серед жінок, які живуть з ВІЛ (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

### ***Досвід найкращих практик***

При переході до програми з рекомендованим регулярним інтервалом скринінгу корисним є проведення скринінгу навіть всього два рази у житті.

ВООЗ пропонує у жінок, які живуть з ВІЛ, які отримали позитивний результат первинного скринінгового тесту на ДНК ПВЛ та негативний результат послідовного сортувального тесту, повторно проводити тестування на ДНК ПВЛ через 12 міс і, у разі отримання негативного результату, переходити до рекомендованої періодичності планового скринінгу (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

ВООЗ пропонує у жінок, які живуть з ВІЛ, які отримали позитивний результат первинного скринінгового тесту на цитологію та результати послідовної кольпоскопії з показниками в межах норми, повторно проводити тестування на ДНК ПВЛ через 12 міс і, у разі отримання негативного результату, переходити до рекомендованої періодичності планового скринінгу (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

ВООЗ пропонує у жінок, які живуть з ВІЛ, які отримували лікування гістологічно підтвердженої дисплазії CIN2/3, аденокарциноми *in situ* або отримували лікування на підставі позитивного результату скринінгового тесту, повторно проводити тестування через 12 міс, за можливості, з використанням тесту на ДНК ПВЛ, а не цитології, візуального огляду шийки матки із застосуванням оцтової кислоти або використанням обох цих методів і, у разі отримання негативного результату, знову проводити повторне тестування через 12 міс, і якщо знову отримано негативний результат повторного тестування, переходити до рекомендованої періодичності планового скринінгу (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

### ***Досвід найкращих практик***

У міру впровадження програм тестування на ДНК ПВЛ рекомендовано використовувати цей тест під час повторного скринінгу жінок, які живуть з ВІЛ, незалежно від того, який тест було використано при попередньому скринінгу. Якщо впроваджено програми з цитологічним дослідженням або візуальним оглядом шийки матки із застосуванням оцтової кислоти в якості первинного скринінгового тесту, повторне обстеження з використанням того ж тесту слід продовжувати, допоки не буде проведено тестування ДНК ПВЛ.

<b>РОЗДІЛ 6. Загальний комплекс послуг з лікування та догляду при поширених коінфекціях і супутніх захворюваннях</b>
<b>Загальне населення та жінки, які живуть з ВІЛ</b> <span style="float: right;">★</span>
<b>Досвід найкращих практик</b>
<p>Належною практикою вважається надання лікування жінці протягом шести місяців з моменту прийняття рішення про терапію, оскільки це дозволить уникнути зниження ефективності лікування. Проте у вагітних жінок належною практикою передбачено відстрочення лікування до закінчення терміну вагітності.</p> <p>Якщо лікування не було проведено протягом зазначеного терміну, належною практикою вважається повторне обстеження жінки до початку лікування.</p> <p>ВООЗ пропонує у жінок з гістологічно підтвердженою аденокарциномою <i>in situ</i> застосування широкої петльової ексцизії зони трансформації або кріоконізації (<i>умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i>).</p> <p><b>Примітка.</b> Петльова ексцизія може бути кращим варіантом для жінок репродуктивного віку за умови доступності цього методу та наявності кваліфікованих спеціалістів. Кріоконізація може бути кращим варіантом за необхідності інтерпретації країв гістологічного зразка.</p>
<b>6.10. Неінфекційні захворювання</b>
<p>В усіх людей, які живуть з ВІЛ, слід проводити оцінювання та відстежувати ризик виникнення серцево-судинних захворювань відповідно до стандартних протоколів, рекомендованих для загального населення (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i>)<sup>a</sup>.</p> <p><sup>a</sup>Протокол комплексу основних заходів ВООЗ щодо неінфекційних захворювань (PEN) для первинної медико-санітарної допомоги в умовах обмежених ресурсів стосується скринінгу на серцево-судинні захворювання у людей із такими ознаками: вік понад 40 років, курці, наявність артеріальної гіпертензії або цукрового діабету, ожиріння (жінки з окружністю талії &gt;90 см та чоловіки із окружністю талії &gt;110 см), наявність цукрового діабету або ранніх серцево-судинних захворювань у сімейному анамнезі.</p>
<b>Досвід найкращих практик</b>
<p>Стратегії з профілактики і зниження ризику виникнення серцево-судинних захворювань шляхом усунення таких факторів, як високий артеріальний тиск, куріння, ожиріння, неправильне харчування і недостатня фізична активність, повинні застосовуватися до всіх людей, які живуть з ВІЛ.</p>
<b>6.11. Психічне здоров'я людей, які живуть з ВІЛ</b>
<p>Оцінювання та лікування депресії слід включити до комплексу послуг з надання допомоги при ВІЛ-інфекції для всіх людей, які живуть з ВІЛ (<i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i>).</p>
<b>6.13. Інфекції, що передаються статевим шляхом</b>
<b>ЧСЧ і трансгендерні люди</b>
<p>ЧСЧ і трансгендерні люди з симптомами ІПСШ повинні отримувати допомогу та лікування.</p> <p>ЧСЧ і трансгендерним людям рекомендовано проходити періодичне тестування на безсимптомні інфекції уретри та прямої кишки <i>N. gonorrhoeae</i> і <i>C. trachomatis</i> з використанням автоматизованого тесту середньої складності за методом АНК (<i>умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i>).</p>

**РОЗДІЛ 6. Загальний комплекс послуг з лікування та догляду при поширених коінфекціях і супутніх захворюваннях**

ЧСЧ і трансгендерним людям не рекомендовано проходити періодичне тестування на безсимптомні інфекції уретри та прямої кишки *N. gonorrhoeae* з використанням культурального дослідження (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

У ЧСЧ і трансгендерних людей рекомендовано проводити періодичне серологічне тестування на безсимптомну інфекцію сифілісу (наполеглива рекомендація, помірною якість доказових даних).

**РКС та їх клієнти у країнах з низьким і середнім рівнем доходу**

ВООЗ пропонує проводити періодичний скринінг на безсимптомні ППСШ у РКС (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

У країнах з високою превалентністю і обмеженим доступом до медичних послуг ВООЗ рекомендує пропонувати надання медичної допомоги РКС із періодичним профілактичним лікуванням безсимптомних ППСШ (умовна рекомендація, помірною та високою якість доказових даних).

**Вагітні жінки**

У настанові ВООЗ щодо ППСШ рекомендовано проводити скринінг на сифіліс в усіх вагітних жінок при першому візиті до закладу допологового догляду (наполеглива рекомендація, помірною якість доказових даних).

Ця рекомендація стосується як умов з високим, так і умов з низьким рівнем поширеності сифілісу.

**Ведення випадків виділень з уретри** ★

Лікування людей зі скаргами на виділення з уретри статевого члена рекомендовано проводити за результатами молекулярних досліджень гарантованої якості. Проте в умовах обмеженого доступу або за відсутності молекулярного тестування чи можливості проведення лабораторного дослідження ВООЗ рекомендує починати синдромне лікування одразу ж у день звернення по допомогу (наполеглива рекомендація, помірною якість доказових даних).

**Ведення випадків вагінальних виділень** ★

У людей зі скаргами на вагінальні виділення ВООЗ рекомендує починати лікування *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* та/або *T. vaginalis* у день звернення по допомогу. ВООЗ пропонує лікування *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* та/або *T. vaginalis* за результатами молекулярних досліджень належної якості. У країнах, де отримання результатів молекулярного дослідження у день звернення неможливе або можливість проведення такого дослідження обмежена чи відсутня, ВООЗ пропонує призначення лікування за результатами швидких тестів належної якості, отриманими у місці надання медичної допомоги, або призначення синдромної терапії (наполеглива рекомендація, помірною якість доказових даних).

ВООЗ пропонує лікування бактеріального вагінозу за наявності вагінальних виділень (наприклад, ущільнених чи рідких) або лікування за результатами мікроскопічного дослідження (за можливості його проведення) (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

## **РОЗДІЛ 6. Загальний комплекс послуг з лікування та догляду при поширених коінфекціях і супутніх захворюваннях**

ВООЗ пропонує лікування кандидозу за наявності характерних виділень (наприклад, сироподібних з вагінальним свербінням) або лікування за результатами мікроскопічного дослідження (за можливості його проведення) (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

### **Ведення жінок із болями внизу живота**



Для сексуально активних жінок, які скаржаться на біль у нижній частині живота, ВООЗ пропонує проведення обстеження щодо наявності запальних захворювань органів малого тазу і призначення синдромного лікування.

Для сексуально активних жінок зі скаргами на біль у нижній частині живота та виявленим під час клінічного обстеження (бімануальна пальпація) больовим відчуттям при зміщенні шийки матки або болем у нижній частині живота, ВООЗ пропонує наступне:

- призначення лікування запальних захворювань органів малого тазу у день звернення;
- проведення тестування щодо наявності *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* та, за можливості, *Mycoplasma genitalium* для виявлення і ведення статевих партнерів, за умови доступності тестів (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

### **Ведення випадків виразкового захворювання статевих органів, зокрема аноректальної виразки**



Для людей з виразкою статевих органів (зокрема аноректальною виразкою) ВООЗ рекомендує призначення лікування за результатами молекулярного дослідження належної якості. Проте в умовах обмеженого доступу або за відсутності молекулярних тестів чи можливості проведення лабораторного дослідження ВООЗ рекомендує призначення синдромного лікування у день звернення (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

### **Ведення випадків аноректальних виділень**



Для людей, які скаржаться на аноректальні виділення та повідомляють про рецептивний анальний секс, ВООЗ рекомендує призначення лікування за результатами молекулярних досліджень належної якості. Проте в умовах обмеженого доступу або за відсутності молекулярних тестів чи можливості проведення лабораторного дослідження ВООЗ рекомендує призначення синдромного лікування у день звернення (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

### **Досвід найкращих практик для чоловіків**

- Вивчення медичного анамнезу та анамнезу статевого життя для виявлення ризику наявності ПСШ;
- проведення фізичного огляду статевих органів та анальної області;
- пропонування тестування на ВІЛ та сифіліс, а також інших профілактичних послуг, рекомендованих відповідною настановою;
- якщо симптоми зберігаються під час наступного огляду, належна практика передбачає перевірку сповіщення партнера та анамнезу лікування;

## РОЗДІЛ 6. Загальний комплекс послуг з лікування та догляду при поширених коінфекціях і супутніх захворюваннях

- направлення людей, що скаржаться на періодичні або постійні виділення з уретри, до медичних центрів з можливістю проведення лабораторного дослідження для діагностики інфекції *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium* та *T. vaginalis* і тестування на резистентність до протимікробних препаратів для лікування *N. gonorrhoeae* та *M. genitalium*.

### *Досвід найкращих практик для жінок*

- Вивчення медичного анамнезу та анамнезу статевого життя для виявлення ризику наявності ІПСШ;
- проведення фізичного огляду, зокрема діагностики органів черевної порожнини і малого тазу, для виявлення запальних захворювань органів малого тазу, захворювань, що потребують хірургічного втручання, або вагітності, а також проведення зовнішнього вульвовагінального обстеження для виявлення будь-яких пошкоджень, вагінальних виділень із статевих органів або еритеми і екскоріації вульви;
- бімануальне цифрове дослідження вагіни для: 1) виявлення при пальпації дискомфорту або болочості в області тазу під час руху шийки матки, щоб виключити запальні захворювання органів малого тазу; 2) оцінювання вагінальних виділень, а також їх кольору і консистенції на рукавичці;
- пропонування тестування на ВІЛ та сифіліс, а також інших профілактичних послуг, рекомендованих відповідною настановою;
- направлення жінок, що скаржаться на періодичні або постійні вагінальні виділення, до медичних центрів з можливістю проведення лабораторного дослідження для діагностики інфекції *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis* та бактеріального вагінозу і тестування на резистентність до протимікробних препаратів для лікування *N. gonorrhoeae* та *M. genitalium* (за можливості), а за неможливості проведення такого дослідження у центрі первинної медико-санітарної допомоги – до обстеження фахівцем (спеціалістом з ІПСШ, лікарем або гінекологом).

### **6.16.1. Грудне вигодовування у контексті ВІЛ**

Матері, які живуть з ВІЛ, мають годувати грудьми щонайменше 12 міс і можуть продовжувати грудне вигодовування до 24 міс або довше (як і у загальній популяції населення), дотримуючись належним чином схеми АРТ (див. розділ 7 щодо методів забезпечення оптимального дотримання режиму лікування) (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних для терміну 12 міс; дуже низька якість доказових даних для терміну 24 міс*)<sup>a</sup>.

**Зауваження.** Група розробки настанови погодилася з тим, що цю рекомендацію слід сформулювати наступним чином. У країнах, де системою охорони здоров'я забезпечується надання АРТ з відповідною підтримкою протягом усього життя, зокрема із консультуванням щодо дотримання



## **РОЗДІЛ 6. Загальний комплекс послуг з лікування та догляду при поширених коінфекціях і супутніх захворюваннях**

прихильності до лікування, а також заохоченням до грудного вигодовування та наданням підтримки для жінок, які живуть з ВІЛ, тривалість грудного вигодовування не повинна обмежуватися. Крім того, матері, які живуть з ВІЛ (чиї діти не інфіковані ВІЛ або мають невідомий ВІЛ-статус), повинні годувати своїх дітей виключно грудьми протягом перших шести місяців життя, після чого вводити відповідний прикорм і продовжувати грудне вигодовування. Грудне вигодовування слід припинити тільки після того, як буде забезпечено належну, з огляду на поживність, і безпечну дієту без грудного молока.

Ця рекомендація оновлює частину рекомендації 2010 р. щодо практики грудного вигодовування та його тривалості. Частина рекомендації 2010 р. щодо практики грудного вигодовування і припинення грудного вигодовування залишаються незмінними та чинними.

<sup>a</sup>Рекомендоване ВООЗ грудне вигодовування передбачає: 1) початок грудного вигодовування протягом першої години життя; 2) виключно грудне вигодовування протягом перших шести місяців життя (тобто немовля отримує тільки грудне молоко без додаткового прикорму чи навіть води); 3) продовження грудного вигодовування до двох років або більше (із введенням відповідного прикорму у віці шести місяців); 4) грудне вигодовування на вимогу – тобто так часто, як дитина захоче, вдень і вночі.

### ***Якщо матері, які живуть з ВІЛ, не годують виключно грудьми***

#### ***Досвід найкращих практик***

Матері, які живуть з ВІЛ, та медичні працівники можуть бути впевнені, що АРТ знижує ризик постнатальної передачі ВІЛ у контексті змішаного вигодовування. Хоча рекомендовано виключно грудне вигодовування, дотримання практики змішаного вигодовування не є підставою для припинення грудного вигодовування за умови отримання АРТ.

### ***Якщо матері, які живуть з ВІЛ, не планують годувати грудьми протягом 12 міс***

#### ***Досвід найкращих практик***

Матері, які живуть з ВІЛ, та медичні працівники можуть бути впевнені, що краще коротший період грудного вигодовування менше 12 міс, ніж повна відмова від грудного годування.

## **РОЗДІЛ 7. Надання медичних послуг**

### **7.2. Прив'язка до послуг з лікування та догляду після проведення тестування на ВІЛ**

Після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції рекомендовано пропонувати пакет допоміжних заходів для своєчасного залучення всіх людей, які живуть з ВІЛ, до системи послуг з лікування та догляду (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

## РОЗДІЛ 7. Надання медичних послуг

Наведені нижче заходи підвищують ефективність залучення до послуг з лікування та догляду після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції:

- послідовні заходи для скорочення періоду між встановленням діагнозу та початком лікування, зокрема: 1) прискорення процесу взяття під нагляд; 2) підтримка у розкритті ВІЛ-статусу; 3) супровід; 4) професійна підготовка персоналу до надання різних послуг; 5) послідовне надання послуг (*помірна якість доказових даних*);
- підтримка за принципом «рівний–рівному»<sup>a</sup> та орієнтування на залучення до послуг з лікування та догляду (*помірна якість доказових даних*);
- покращення якості підходів з прив'язки до послуг із лікування та догляду (*низька якість доказових даних*).

<sup>a</sup>Включає консультивання за принципом «рівний–рівному».

### ***Досвід найкращих практик***

Початок АРТ має відповідати загальним принципам надання клієнт-орієнтованої допомоги. Допомога, орієнтована на потреби людини, має бути зосереджена на врахуванні вподобань та очікувань людей і громад, дозволяючи підтримувати гідність та повагу особистості, зокрема вразливих груп населення. Дотримання таких принципів має сприяти залученню і підтримці людей та їхніх сімей, надаючи їм можливості відігравати активну роль у своєму лікуванні шляхом прийняття обґрунтованих рішень.

Перед початком АРТ всі люди з нещодавно діагностованою ВІЛ-інфекцією мають пройти повторне тестування для підтвердження особистого ВІЛ-статусу з використанням тієї ж стратегії та алгоритму, що і при початковому тестуванні. Щоб звести до мінімуму ризик встановлення помилкового діагнозу, цей підхід слід використовувати в умовах, що дозволяють негайно розпочати АРТ.

Впровадження рекомендації «лікувати всіх» (АРТ для всіх людей, які живуть з ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4) сприяє швидкому початку АРТ, зокрема із пропозицією про початок лікування у той самий день за відсутності клінічних протипоказань.

Люди, які не мають протипоказань до швидкого початку АРТ, повинні отримати інформацію про переваги АРТ, а також пропозицію негайно розпочати лікування, зокрема того ж дня. Швидкий початок АРТ особливо важливий для людей з дуже низькою кількістю клітин CD4, що зазнають високого ризику летального наслідку. Не слід примушувати людей починати лікування негайно, натомість слід підтримати їх у прийнятті усвідомленого рішення щодо термінів початку АРТ.

### **7.4. Допомога, орієнтована на потреби людей**

#### ***Досвід найкращих практик***



Для покращення відносин між пацієнтами та медичними працівниками системи охорони здоров'я повинні інвестувати у заходи та комунікацію, орієнтовану на потреби людей, зокрема із постійним підвищенням кваліфікації, наставництвом, підтримуючим наглядом та моніторингом професійної підготовки медичних працівників.



## РОЗДІЛ 7. Надання медичних послуг

### Досвід найкращих практик

Програми з надання послуг при ВІЛ повинні:

- надавати клієнт-орієнтовану допомогу, враховуючи потреби, вподобання та очікування людей і громад, дозволяючи підтримувати гідність та повагу особистості, зокрема вразливих груп населення, а також допомагати людям і їхнім сім'ям брати активну участь у прийнятті обґрунтованих рішень щодо власного здоров'я;
- своєчасно пропонувати безпечні, прийнятні й відповідні послуги з лікування та догляду, спрямовані на зниження показників захворюваності та смертності, пов'язаної з ВІЛ-інфекцією, і загальне покращення стану здоров'я та якості життя;
- сприяти ефективному та результативному використанню ресурсів.

### 7.5. Початок і продовження лікування

#### 7.5.1. Початок АРТ за межами медичного закладу

Початок АРТ може бути запропоновано за межами медичного закладу ★  
(умовна рекомендація, низька та помірна якість доказових даних).

Ця рекомендація є доповненням до традиційного надання АРТ у медичному закладі.

#### 7.5.2. Швидкий початок АРТ, зокрема того ж дня

Швидкий початок АРТ<sup>a</sup> рекомендовано пропонувати всім людям, які живуть з ВІЛ, після підтвердження діагнозу ВІЛ та проведення клінічного обстеження (для дорослих та підлітків: наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних; для дітей: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

<sup>a</sup>Швидкий початок визначають як початок протягом семи днів з моменту встановлення діагнозу ВІЛ; людям з прогресуючою ВІЛ-інфекцією слід надавати пріоритет при оцінюванні клінічного стану та призначенні лікування.

Людям, які готові розпочати лікування, рекомендовано пропонувати початок АРТ у той самий день (для дорослих та підлітків: наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних; для дітей: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

### Досвід найкращих практик



Пропозиція початку АРТ того ж дня повинна включати підходи з покращення розуміння, переконання щодо важливості дотримання схеми лікування та утримання у системі послуг з лікування та догляду, зокрема індивідуальне просвітництво, консультування та надання підтримки.

#### 7.5.3. Частота клінічних візитів і видача АРВ-препаратів



Людям у стабільному стані на фоні АРТ слід пропонувати клінічні візити кожні 3–6 міс, зазвичай кожні 6 міс<sup>a</sup> (наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних).

<sup>a</sup>Заплановані клінічні консультації слід поєднувати з візитами для отримання препаратів, зменшуючи частоту відвідувань.

## **РОЗДІЛ 7. Надання медичних послуг**

Людам у стабільному стані на фоні АРТ слід пропонувати отримання АРВ-препаратів кожні 3–6 міс, зазвичай кожні 6 міс<sup>а</sup> (*наполеглива рекомендація, якість доказових даних від помірної до низької*).

<sup>а</sup>Слід оптимізувати систему постачання АРВ-препаратів для забезпечення достатньої їх кількості та попередження дефіциту в умовах зниження частоти візитів для отримання лікарських засобів.

### **7.5.4. Підтримка прихильності до лікування**

Людам, які отримують АРТ, рекомендовано пропонувати заходи з підтримки прихильності до лікування (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Було визначено ефективність таких заходів у покращенні показників прихильності до лікування та пригнічення вірусного навантаження:

- консультування за принципом «рівний–рівному» (*помірна якість доказових даних*);
- відправлення текстових повідомлень на мобільний телефон (*помірна якість доказових даних*);
- використання пристроїв для нагадування (*помірна якість доказових даних*);
- проведення когнітивно-поведінкової терапії (*помірна якість доказових даних*);
- проведення тренінгів з розвитку поведінкових навичок або прихильності до лікування (*помірна якість доказових даних*);
- використання комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням та прийомом один раз на добу (*помірна якість доказових даних*).

### **7.5.5. Моніторинг дотримання схеми АРТ в умовах надання стандартної медичної допомоги**

#### ***Досвід найкращих практик***

На додачу до моніторингу вірусного навантаження рекомендовано проводити оцінювання щодо дотримання схеми лікування з використанням неупередженого підходу.

## **7.6. Безперервність медичної допомоги**

### **7.6.1. Утримання в системі лікування та догляду при ВІЛ**

Програми мають забезпечувати підтримку людей, які живуть з ВІЛ, на рівні громади для покращення показників утримання в системі лікування ВІЛ-інфекції (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

Впровадження наступних заходів на рівні громади сприяє підвищенню показників утримання в системі лікування та догляду:

- пакет заходів на рівні громади<sup>а</sup> (*діти: низька якість доказових даних; дорослі: дуже низька якість доказових даних*);
- клуби з дотримання прихильності до лікування<sup>б</sup> (*помірна якість доказових даних*);
- додаткові заходи для людей з високим ризиком (*дуже низька якість доказових даних*).

## РОЗДІЛ 7. Надання медичних послуг

<sup>a</sup>Захист інтересів пацієнта, лікування та підтримка за принципом «рівний–рівному», що забезпечує дотримання схеми лікування та надання психосоціальної підтримки у місцевій громаді.

<sup>b</sup>Підтримка за принципом «рівний–рівному», видача АРВ-препаратів та оцінювання стану кваліфікованими працівниками без медичної освіти поза межами медичного закладу.

### 7.6.2. Відстеження та повторне залучення до системи з лікування та догляду при ВІЛ ★

У межах програм із ВІЛ необхідним є впровадження заходів для відстеження людей, які відмовились від медичної допомоги, і надання їм підтримки для повторного залучення (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

### 7.7. Розподіл обов'язків

#### 7.7.1. Розподіл обов'язків для початку і продовження АРТ

*Наведені нижче рекомендації стосуються всіх дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ*

Підготовлений середній медперсонал, акушерки та медсестри можуть розпочинати АРТ першого ряду (*наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних*).

Підготовлений середній медперсонал, акушерки та медсестри можуть продовжувати АРТ (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Підготовлені громадські працівники охорони здоров'я під наглядом можуть відпускати АРВ-препарати для АРТ у період між регулярними клінічними візитами (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Кваліфіковані працівники без спеціальної освіти під наглядом можуть відпускати АРВ-препарати для АРТ (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

#### 7.7.2. Розподіл обов'язків при взятті зразків та проведенні тестування у місці надання медичної допомоги ★

В умовах обмеження професійних кадрових ресурсів можливим є розподіл обов'язків при взятті зразків та проведенні тестування у місці надання медичної допомоги із залученням працівників, що не належать до персоналу лабораторії (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

### 7.8. Децентралізація

Децентралізацію надання АРТ слід розглядати як спосіб розширення доступу і покращення показників утримання в системі лікування та догляду при ВІЛ. Нижче наведено ефективні підходи:

- початок АРТ у лікарні та продовження у периферійному медичному закладі (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*);
- початок і продовження АРТ у периферійному медичному закладі (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*);
- початок АРТ у периферійному медичному закладі та продовження на рівні громади<sup>a</sup> (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

<sup>a</sup>До заходів на рівні громади належить інформаційно-просвітницька діяльність, впровадження місцевих медичних пунктів, надання послуг допомоги за місцем

<b>РОЗДІЛ 7. Надання медичних послуг</b>
проживання або у місцевій громадській організації. Частота клінічних візитів залежатиме від стану здоров'я.
<b>7.9. Інтеграція послуг</b>
<b>7.9.1. Проведення АРТ у закладах охорони здоров'я матері та дитини</b>
В умовах генералізованої епідемії у вагітних жінок, жінок у післяпологовому періоді та немовлят слід починати та продовжувати АРТ у закладах охорони здоров'я матері і дитини з подальшою прив'язкою до послуг з лікування та догляду при ВІЛ (у відповідних випадках) <i>(наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> .
<b>7.9.2. Надання АРТ у протитуберкульозних диспансерах і лікування туберкульозу у закладах з лікування ВІЛ</b>
В умовах високого рівня поширеності ВІЛ і ТБ АРТ слід починати у протитуберкульозних диспансерах з прив'язкою до послуг з лікування та догляду при ВІЛ <i>(наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> .
В умовах високого рівня поширеності ВІЛ і ТБ лікування ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, можна проводити у закладах з лікування ВІЛ, де було встановлено діагноз ТБ <i>(наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> .
<b>7.9.3. Інтеграція послуг з підтримки сексуального та репродуктивного здоров'я, зокрема контрацепції, до послуг з лікування та догляду при ВІЛ</b>
Лікування ПСШ та послуги з планування сім'ї можуть бути інтегровані до комплексу послуг з лікування та догляду при ВІЛ <i>(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> .
Послуги з підтримки сексуального та репродуктивного здоров'я, зокрема контрацепції, можуть бути інтегровані до комплексу послуг з лікування та догляду при ВІЛ <i>(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> . ★
<b>7.9.4. Інтеграція лікування цукрового діабету та артеріальної гіпертензії до послуг з лікування та догляду при ВІЛ</b> ★
Лікування цукрового діабету та артеріальної гіпертензії може бути інтегровано до послуг з лікування та догляду при ВІЛ <i>(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> .
<b>7.9.5. АРТ в умовах надання замісної підтримувальної терапії</b> ★
У людей, які живуть з ВІЛ, АРТ слід розпочинати та продовжувати у закладах з надання замісної підтримувальної терапії (ЗПТ) <i>(наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> .
<b>7.9.6. Інтеграція діагностичних послуг</b>
<i>Досвід найкращих практик</i>
Під час впровадження програм з лікування, особливо ВІЛ і ТБ, слід враховувати належну інтеграцію діагностичних послуг.
<b>7.11. Надання медичних послуг підліткам</b>
<b>7.11.1. Надання підліткам високоякісних послуг з ведення ВІЛ</b>

## **РОЗДІЛ 7. Надання медичних послуг**

У програмах протидії ВІЛ слід впроваджувати послуги, орієнтовані на підлітків, для забезпечення вищого рівня залучення та покращення результатів *(наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)*.

Впровадження підходів на рівні громади може покращити рівень прихильності до лікування та утримання в системі лікування у підлітків, які живуть з ВІЛ *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*.

Підвищення кваліфікації медичних працівників може сприяти покращенню рівня прихильності до лікування та утримання в системі лікування у підлітків, які живуть з ВІЛ *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*.

Підлітків необхідно консультувати щодо потенційних переваг та ризиків розкриття особистого ВІЛ-статусу та заохочувати й підтримувати їхнє рішення щодо того, чи повідомляти цю інформацію, коли це робити, яким чином та кому *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*.

### **7.11.2. Заходи психосоціальної підтримки для підлітків та молоді з ВІЛ** ★

Всім підліткам та молодим людям, які живуть з ВІЛ, рекомендовано пропонувати психосоціальну підтримку *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)*.

### **7.15. Зв'язок з лабораторією**

Можна розглянути застосування електронних засобів зв'язку для передачі результатів тестів, скорочуючи затримку при обробці результатів діагностики немовлят та очікуванні інших результатів важливих лабораторних досліджень *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*.

## 1. ВСТУП

### 1.1. Передумови та обґрунтування

В умовах обмежених ресурсів ВООЗ пропонує використання громадського підходу при наданні послуг охорони здоров'я з профілактики, лікування та догляду щодо ВІЛ (1). Ця настанова містить загальні рекомендації щодо діагностики ВІЛ-інфекції, догляду за людьми, які живуть з ВІЛ, використання АРВ-препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції, проведення моніторингу та оцінювання. Дане видання є оновленням зведеної настанови ВООЗ щодо ВІЛ 2016 р. (2), доповнене новими фактичними даними та відповідними новими рекомендаціями ВООЗ, опублікованими за період 2016–2021 рр.

У даній настанові наголошено на важливості просування підходу, орієнтованого на потреби людей. Незважаючи на значний прогрес у покращенні доступу до АРТ, деякі групи населення, які живуть з ВІЛ, зіштовхуються зі структурними перешкодами, зокрема стигматизацією, дискримінацією, криміналізацією та насильством. Особливо це стосується жінок, молодих дівчат і підлітків та ключових груп населення (ЧСЧ, РКС, ЛВНІ, людей у в'язницях та інших установах закритого типу, трансгендерних людей), які мають ризик виникнення перешкод у каскаді послуг з лікування та догляду щодо ВІЛ (3). У цій настанові наведено основні стратегії створення сприятливих умов, включаючи розроблення допоміжних норм і політик, роботу з декриміналізації поведінки, фінансові зобов'язання та розширення прав і можливостей громад. ВООЗ також підтримує надання особливої уваги боротьбі зі стигмою, дискримінацією та насильством для забезпечення рівності доступу всього населення до більш якісних і безпечних медичних послуг. Зараз ВООЗ проводить розроблення оновленої зведеної настанови щодо ключових груп населення для подальшого розвитку наявних можливостей у наданні послуг з лікування та догляду, публікація якої очікується у 2022 р.

До цієї зведеної настанови увійшли всі чинні на сьогодні рекомендації ВООЗ та досвід найкращих практик щодо всього каскаду послуг з лікування та догляду при ВІЛ. Рекомендації включають посилення на попередні настанови.

Дотримання рекомендацій та підходів, наведених у поточній настанові, матиме важливі наслідки при визначенні пріоритетів програм, обсягу фінансування та надання послуг як на національному рівні, так і у глобальному масштабі.

### 1.2. Цілі

Впровадження рекомендацій даної настанови сприятиме досягненню тримільярдного цільового показника: збільшення на 1 млрд кількості людей, що користуються загальними послугами охорони здоров'я, збільшення на 1 млрд кількості людей, краще захищених від надзвичайних ситуацій в галузі охорони здоров'я, та збільшення на 1 млрд кількості людей, що користуються послугами з покращення рівня здоров'я і благополуччя (4). Очікується, що наведені рекомендації також допоможуть у виконанні зобов'язань ЮНЕЙДС та цілей «95–95–95» (5).



Цілі даної настанови:

- надати оновлені, науково-обґрунтовані клінічні рекомендації з позиції громадського здоров'я, які визначають підхід до забезпечення АРВ-препаратами для профілактики та лікування ВІЛ-інфекції в усіх групах населення при наданні континууму ВІЛ-послуг з приділенням особливої уваги умовам з обмеженими ресурсами та врахуванням можливостей системи охорони здоров'я;
- надати рекомендації щодо основних оперативних питань та питань із надання медичних послуг для покращення доступу до цих послуг, посилення континууму ВІЛ-послуг, а також подальшої інтеграції способів розповсюдження АРВ-препаратів у системі охорони здоров'я;
- надати спеціалістам, які ухвалюють рішення та займаються плануванням програм на національному рівні, вказівки щодо адаптації та визначення пріоритетів клінічних та практичних рекомендацій, а також їхнього впровадження та моніторингу.

### **1.3. Цільова аудиторія**

Насамперед ця настанова призначена для керівників національних програм протидії ВІЛ-інфекції; крім того, вона може також зацікавити такі аудиторії:

- національні консультативні ради з лікування та профілактики ВІЛ-інфекції;
- керівників національних програм протидії ТБ;
- керівників національних програм протидії гепатитам;
- керівників програм із надання медичних послуг матерям, новонародженим і дітям, а також програм зі статевого, репродуктивного здоров'я та неінфекційних захворювань (включаючи психічне здоров'я та вживання наркотичних речовин);
- лікарів та інших працівників охорони здоров'я;
- керівників національних лабораторних служб;
- людей, які живуть з ВІЛ, та громадські організації;
- мережі ключових груп населення;
- міжнародні та двосторонні агенції й організації, які надають фінансову і технічну допомогу програмам протидії ВІЛ-інфекції в умовах обмежених ресурсів.

### **1.4. Керівні принципи**

Наведені нижче принципи є основою даної настанови і повинні бути враховані під час впровадження рекомендацій.

- Впровадження настанови має сприяти реалізації Цілей Сталого Розвитку та тримільярдного цільового показника.
- Настанова базується на підході громадського здоров'я до розширення застосування АРВ-препаратів у континуумі послуг з профілактики, лікування та догляду при ВІЛ-інфекції.
- Рекомендації цієї настанови сприятимуть зміцненню та розширенню системи охорони здоров'я, особливо послуг первинної медичної допомоги та догляду.



- Рекомендації цієї настанови слід впроваджувати з урахуванням контексту, зокрема епідеміології ВІЛ-інфекції, наявних ресурсів та супутніх захворювань, рівня організації та можливостей системи охорони здоров'я, а також очікуваної економічної ефективності.

- Впровадження рекомендацій слід супроводжувати заходами із дотримання та захисту прав людей, які потребують ВІЛ-послуг, зокрема отриманням інформованої згоди, запобіганням стигматизації та дискримінації при наданні послуг, переглядом законів і нормативних актів, які криміналізують поведінку людей, та сприянням гендерній рівності.

- При розробці та впровадженні рекомендацій слід враховувати права і обов'язки людей, які живуть з ВІЛ, що сприятиме більшому їх залученню до медичних послуг та заходів протидії ВІЛ й реальному врахуванню принципів, важливих для людей, які живуть з ВІЛ.

## **1.5. Методи розробки настанови**

### **1.5.1. Експерти, які зробили внесок у розробку настанови**

У цій зведеній настанові узагальнено всі рекомендації, опубліковані за період 2016–2021 рр. Всі включені рекомендації було розроблено відповідно до процедури, встановленої Комітетом ВООЗ з перегляду настанов (6). При перегляді фактичних даних і формулюванні рекомендацій зведеної настанови використовували підхід GRADE (7).

Відповідно до попередніх настанов ВООЗ, поточна зведена настанова заснована на підході з позиції громадського здоров'я із врахуванням доцільності та ефективності у різних умовах. Для кожної рекомендації було заздалегідь розроблено систематичні огляди і таблиці доказових даних, підготовлені відповідно до підходу GRADE, а методист сприяв їх поширенню і обговоренню під час нарад. Методологію визначення, доказові дані та додаткову інформацію для кожної рекомендації наведено у відповідній настанові, у якій цю рекомендацію було вперше опубліковано, із наданням перехресного посилання у поточній зведеній настанові.

Групи з розробки настанови було структуровано відповідно до процедури ВООЗ з розробки настанов (6), а до їх складу увійшли експерти з питань ВІЛ, дослідники, керівники програм, епідеміологи, експерти з прав людини, представники громадських організацій та мереж людей, які живуть з ВІЛ. Консультативна група ВООЗ зі зв'язків із громадськістю щодо питань ВІЛ-інфекції брала участь у відборі представників громадського суспільства. При виборі членів Групи з розробки настанови враховували відповідне представництво за регіонами та статтю. Членів Групи зовнішніх рецензентів обирали за принципом забезпечення географічної репрезентації.

### **1.5.2. Конфлікт інтересів**

Всі незалежні учасники, які брали участь у розробці зведеної настанови, включаючи членів Групи з розробки настанови та Групи зовнішніх рецензентів, заповнили форму ВООЗ «Декларація інтересів». Відповідно до правил «Декларації інтересів» ВООЗ для експертів, на веб-сайті ВООЗ, присвяченому

ВІЛ-інфекції, протягом 14-денного періоду було опубліковано коротку біографію всіх членів груп із розробки настанови з описанням мети проведення нарад певних груп.

Відповідальні за розробку настанови технічні працівники переглянули всі форми «Декларацій інтересів», заповнені учасниками Групи з розробки настанови. Під час зустрічей було узгоджено та зареєстровано план вирішення кожного оголошеного конфлікту інтересів. Всі заявлені інтереси та стратегії вирішення конфліктів інтересів було обговорено з головами та методистами на відповідних зустрічах. Заявлені конфлікти інтересів оголошували на початку кожного засідання Групи з розробки настанови, а участь у прийнятті рішень, де можливий конфлікт, ретельно контролювалася Керівною групою ВООЗ та методистом GRADE.

Для мінімізації потенційного впливу конфлікту інтересів було докладено максимальних зусиль. Керівною групою було проведено оцінювання всіх заповнених форм «декларацій інтересів» зовнішніх рецензентів. Індивідуальну участь було розглянуто із врахуванням заявлених інтересів. Усі форми «декларації інтересів» знаходяться в електронному документі у Департаменті ВООЗ з питань глобальної програми протидії ВІЛ, гепатиту та ІПСШ, і зберігатимуться протягом 10 років.

Розробка цієї настанови була здійснена завдяки фінансовій підтримці Фонду Білла й Мелінди Гейтс (Bill & Melinda Gates Foundation), Надзвичайного плану Президента США для надання допомоги у протидії ВІЛ/СНІДу (PEPFAR), Агентства США з міжнародного розвитку та Центрів з контролю та профілактики захворювань США.

### **1.5.3. Синтез доказових даних**

У цій зведеній настанові узагальнено рекомендації, які вже було опубліковано та сформульовано раніше. Зазвичай, процес розроблення рекомендацій починається з консультативних зустрічей з експертами, представниками міністерств охорони здоров'я та громад, проведення досліджень та визначення пріоритетів. Керівна група ВООЗ розробляє запитання для систематичних оглядів, використовуючи підхід РІСО (населення, втручання, компаратор, результат). Щодо рекомендацій ВООЗ, включених до цієї публікації, для інформування учасників обговорень на нарадах Групи з розробки настанови та оцінювання відповідних фактичних даних було використано підхід GRADE (7) за принципом «від фактичних даних до прийняття рішень».

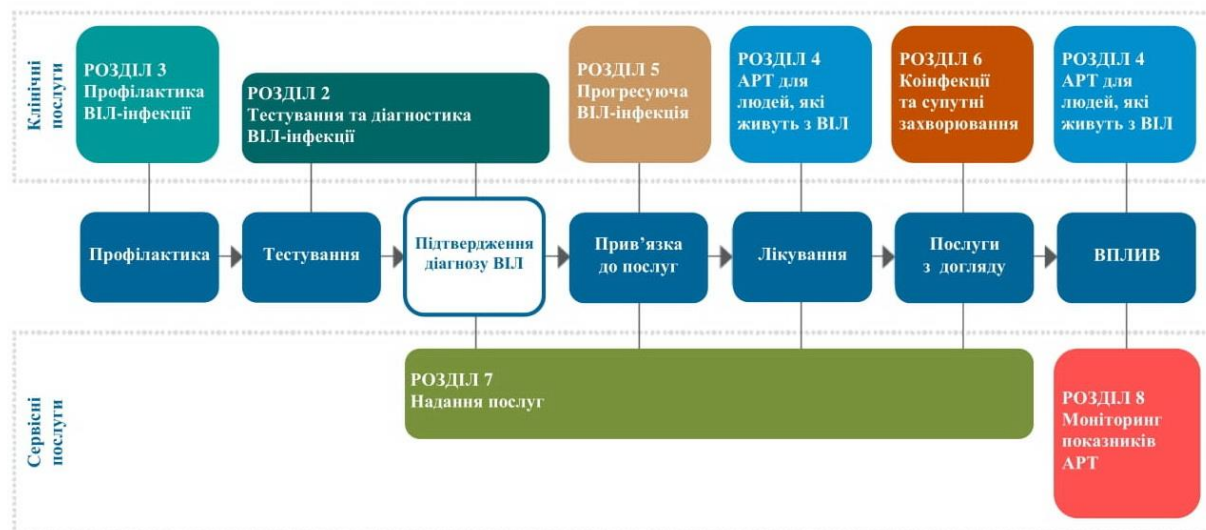
### **1.5.4. Рецензування**

Зовнішнє рецензування було проведено відповідно до стандартів ВООЗ окремо для кожної рекомендації цієї зведеної настанови. Запрошена група зовнішніх рецензентів, до складу якої увійшли фахівці галузі охорони здоров'я, управління програмами та представники громад, розглянула проєкт і надала коментарі щодо обґрунтованості, надійності та чіткості змісту.

## 1.6. Структура настанови

### 1.6.1. Зміст розділів

Структура настанови базується на континуумі послуг з тестування на ВІЛ (ПТВ), профілактики, лікування та догляду (рисунок 1.1).



**Рисунок 1.1 Континуум медичної допомоги та відповідні розділи настанови**

Розділи настанови містять таку інформацію.

У розділі 2 обговорено та підсумовано наявні рекомендації ВООЗ щодо ПТВ, зокрема інформацію, яку слід надавати під час до- та післятестового консультування, підходи до надання послуг та особливості ключових груп населення. Також представлено нові рекомендації щодо термінів та підходів до вірусологічного тестування серед немовлят і використання нових технологій тестування.

У розділі 3 розглянуто використання АРВ-препаратів для профілактики ВІЛ. Включено нову рекомендацію щодо введення вагінального кільця з дапівірином для комбінованої профілактики ВІЛ у жінок зі значним ризиком інфікування ВІЛ (8, 9). Узагальнено рекомендації щодо пероральної ДКП та ПКП, включаючи профілактику із застосуванням АРВ-препаратів у немовлят, та обговорено важливість впровадження комбінованих підходів до профілактики ВІЛ.

У розділі 4 розглянуто призначення АРТ для людей, які живуть з ВІЛ, зокрема коли починати лікування (схеми першого ряду для дорослих, підлітків і дітей) та на які схеми переходити (схеми другого і третього ряду). У розділі наведено ключові рекомендації щодо швидкого початку АРТ, використання долутегравіру (DTG) в якості пріоритетного варіанту в схемах першого та другого ряду (якщо його раніше не використовували у схемах першого ряду). Узагальнено оновлені рекомендації щодо термінів початку АРТ у людей з ТБ та при вигодовуванні немовлят жінками, які живуть з ВІЛ. Розділ включає нові рекомендації щодо використання новітніх технологій з тестування для визначення вірусного навантаження і моніторингу лікування у місці надання

медичної допомоги, а також докладний короткий виклад рекомендацій з вирішення проблем, пов'язаних із токсичністю до АРВ-препаратів, та зазначення ключових взаємодій АРВ-препаратів.

У розділі 5 коротко описано комплекс послуг із догляду за людьми з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, клінічне лікування криптококової інфекції та гістоплазмозу. Цей пакет передових методів лікування ВІЛ-інфекції включає скринінг на ТБ, проведення профілактичного лікування ТБ, тестування та превентивного лікування криптококової інфекції, застосування ко-тримоксазолу та консультацій щодо посилення прихильності до лікування. У ньому також наведено посилання на нову настанову ВООЗ щодо проведення систематичного скринінгу на ТБ та оновлену настанову ВООЗ з профілактичного лікування туберкульозної інфекції.

У розділі 6 коротко викладено існуючі рекомендації ВООЗ щодо ведення поширених коінфекцій та супутніх захворювань, пов'язаних з ВІЛ, зокрема використання профілактичної терапії ко-тримоксазолом, виявлення випадків ТБ та лікування латентної й активної форми ТБ, а також лікування вірусного гепатиту. Розділ включає нову частину щодо лікування раку шийки матки, в якій наведено останні рекомендації та досвід найкращих практик щодо скринінгу та лікування передракових уражень шийки матки у жінок, які живуть з ВІЛ. Також представлено нові рекомендації щодо діагностики та лікування коінфекції ВІЛ та виразки Бурулі, а також лікування коінфекції ВІЛ і вісцерального лейшманіозу. Важливість оцінювання та управління ризиками виникнення неінфекційних захворювань у людей, які живуть з ВІЛ, відзначено у рекомендаціях щодо виявлення та лікування серцево-судинних захворювань та розладів психічного здоров'я.

У розділі 7 обговорено ключові моменти надання послуг, пов'язаних з АРТ, з приділенням більшої уваги догляду, орієнтованому на потреби людей. Для подальшого зниження навантаження на клієнтів і медичні установи рекомендовано скоротити частоту клінічних відвідувань і поповнення запасів лікарських засобів для людей, які отримують АРТ, а також впровадити більш зручні і доступні підходи до забезпечення АРВ-препаратами. Також наведено нові рекомендації, що допоможуть зміцнити прив'язку до медичної допомоги після діагностики ВІЛ та подальшого отримання послуг із догляду, зокрема через впровадження підходів на рівні громади для підвищення прихильності до лікування. Було підтверджено рекомендацію з інтеграції послуг в області статевого і репродуктивного здоров'я та захисту прав людини до послуг з протидії ВІЛ, а також було наведено нову рекомендацію щодо інтеграції послуг із боротьби з неінфекційними захворюваннями до послуг з протидії ВІЛ. Рекомендації з розподілу обов'язків, інтеграції та децентралізації послуг узагальнено новою рекомендацією з розподілу обов'язків та інтеграції діагностичних послуг. У новій рекомендації цього розділу наголошено на важливості надання психосоціальної підтримки для задоволення особливих потреб підлітків. У цьому розділі знов підтверджено важливість впровадження заходів галузі охорони здоров'я для ключових груп населення, які не відрізняються від

послуг для інших людей, які живуть з ВІЛ, або мають підвищений ризик інфікування ВІЛ, проте не завжди вдається досягти належного рівня охоплення цих груп, тому, можливо, знадобиться проведення адаптування підходів до надання послуг.

У розділі 8 узагальнено рекомендовані підходи до моніторингу та оцінювання програм континууму тестування, профілактики та лікування, зокрема щодо використання рекомендованих програмних індикаторів, стратегій моніторингу токсичності АРВ-препаратів та резистентності до них.

У розділі 9 описано процеси поширення цієї настанови.

У додатках наведено інформаційні таблиці на підтримку основних рекомендацій.

Найближчим часом буде представлено додаткові матеріали.

### 1.6.2. Подання рекомендацій

Рекомендації зазвичай мають наведену нижче структуру для відображення аналізу фактичних даних та зазначення інших міркувань, виявлених та узагальнених, де це доречно, групами з розробки настанови.

**Рекомендація.** Наведено рекомендацію із зазначенням її статусу та якості доказових даних, оцінених за методом GRADE.

**Передумови.** Наведено попередню рекомендацію ВООЗ у цій галузі та зміни з моменту останнього перегляду. Якщо рекомендація стосується конкретної групи населення, можливим є надання стислого узагальнення основних особливостей цієї групи населення.

**Обґрунтування та доказові дані.** Узагальнено нові доказові дані, що покладено до основи рекомендації, та інші основні оперативні і програмні міркування, враховані при розробці рекомендації.

**Впровадження рекомендацій.** Наведено особливості впровадження конкретної рекомендації.

**Прогалини у наукових дослідженнях.** Коротко описано питання, які потребують подальшого вивчення.

### Література

1. Ford N, Ball A, Baggaley R, Vitoria M, Low-Beer D, Penazzato M, et al. The WHO public health approach to HIV treatment and care: looking back and looking ahead. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:e76–86.
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://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y), accessed 1 June 2021).
3. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations, 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246200/9789241511124-eng.pdf?sequence=8>, accessed 1 June 2021).
4. Triple billion targets. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/the-triple-billion-targets>, accessed 1 June 2021).

5. Understanding Fast-Track: accelerating action to end the AIDS epidemic by 2030. UNAIDS Geneva; 2015 ([https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/201506\\_JC2743\\_Understanding\\_FastTrack\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/201506_JC2743_Understanding_FastTrack_en.pdf), accessed 1 June 2021).
6. WHO handbook for guideline development. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://www.who.int/groups/guidelines-review-committee>, accessed 1 June 2021).
7. GRADE handbook. GRADE Working Group; 2013 (<https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>, accessed 1 June 2021).
8. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Mgodhi NM, Mayo AJ, Szydlo 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. *Lancet HIV*. 2021;8:e87–95.
9. 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. *Lancet HIV*. 2021;8:e77–86.

## **2. ТЕСТУВАННЯ ТА ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ**

### **2.1. Вступ**

У зведеній настанові щодо ПТВ від 2019 р. наведено останні науково обґрунтовані рекомендації щодо надання високоефективних ПТВ, зокрема із прив'язкою до профілактики та лікування ВІЛ-інфекції у різних умовах та групах населення (1). Ключовою метою цієї настанови є сприяння розширеному впровадженню на національному і глобальному рівнях ефективних та дієвих ПТВ як життєво важливого елементу національної і глобальної протидії ВІЛ. У цій настанові також наведено оперативні рекомендації щодо створення попиту на ПТВ та обміну даними між службами тестування на ВІЛ, міркування щодо впровадження тестування для пріоритетних груп населення, стратегії тестування у лабораторній діагностиці ВІЛ, перелік заходів для оптимізації використання подвійних швидких діагностичних тестів на ВІЛ і сифіліс та міркування щодо стратегічного планування і раціоналізації використання ресурсів, зокрема визначення оптимального терміну для проведення повторного тестування у матерів, які живуть з ВІЛ. До поточної зведеної настанови також включено додаткові рекомендації та міркування щодо покращення діагностики у новонароджених і немовлят.

### **2.2. Тестування на ВІЛ в умовах мінливого характеру епідемії**

Поінформованість щодо особистого ВІЛ-статусу людини та ВІЛ-статусу її партнерів має важливе значення для успішності заходів протидії ВІЛ (1). ПТВ забезпечують шлях до профілактики ВІЛ, лікування, догляду та інших необхідних послуг. ПТВ є комплексом повного спектру послуг, які слід надавати разом із тестуванням, включаючи інформування та консультування (надання інформації перед тестуванням і консультування після тестування), зі зв'язком із відповідними службами з профілактики ВІЛ, лікування, догляду й іншими клінічними послугами та координацією з лабораторними службами для забезпечення і підтримки якості та надання вірних результатів (1).

Основними цілями служб тестування на ВІЛ є:

- виявлення людей з ВІЛ-інфекцією шляхом надання високоякісних послуг з тестування окремим особам, парам та сім'ям;
- забезпечення ефективного направлення людей та членів їхніх сімей для отримання послуг з лікування ВІЛ, догляду та підтримки, а також послуг з профілактики ВІЛ-інфекції, відповідно до їхнього ВІЛ-статусу;
- забезпечення більш масштабного охоплення ПТВ для скорочення ризику передачі ВІЛ та зниження захворюваності і смертності, пов'язаних з ВІЛ.

Всі ПТВ повинні надаватися відповідно до п'яти основних принципів ВООЗ: інформована згода, конфіденційність, консультування, вірні коректні результати тестування та зв'язок із послугами з лікування та догляду.

ПТВ завжди повинні бути добровільними. Захист і підтримка конфіденційності клієнтів має важливе значення, особливо при проведенні



тестування в межах послуг для партнерів та анкетуванні для виявлення ризиків, симптомів або показників стану під час дотестового інформування. Наявність сприятливого середовища, що усуває такі бар'єри, як стигма, дискримінація та криміналізація, а також питання щодо інформованої згоди особи або її опікунів відповідно до віку та згідно з чинним законодавством, має важливе значення для розширення доступу та впровадження ПТВ, особливо серед груп високого ризику та ключових груп населення (рисунок 2.1).



**Рисунок 2.1. Найважливіші фактори для ефективності програм ПТВ**

### 2.3. Створення та мобілізація попиту на ПТВ

У зведеній настанові ВООЗ щодо ПТВ від 2019 р. (1) наведено нові дані з досвіду найкращих практик щодо створення попиту на ПТВ. Стратегії створення та мобілізації попиту включають заходи, спрямовані на безпосереднє підвищення поінформованості, прихильності, мотивації і прагнення людини пройти тестування на ВІЛ.

#### **Досвід найкращих практик щодо створення попиту на ПТВ (2019 р.)**

Створення попиту для розширення обсягу тестування на ВІЛ та охоплення людей, які найбільше потребують цих послуг, є цінним інструментом для пом'якшення стигми, дискримінації та криміналізації. Можливо, знадобиться визначення пріоритетних підходів до створення попиту на ПТВ залежно від умов, потреб цільової групи населення та наявності ресурсів для стратегій щодо охоплення людей, які живуть з ВІЛ та не знають свого ВІЛ-статусу і мають високий ризик передачі ВІЛ. Було проведено оцінювання багатьох стратегій створення попиту на ПТВ із визначенням того, як вони впливають на охоплення тестуванням на ВІЛ та виявлення частки людей, які живуть з ВІЛ, включаючи наступне.

*Науково обґрунтовані платформи для створення попиту на ПТВ:*

- платформи для створення попиту за принципом «рівний–рівному»;
- цифрові платформи, зокрема використання коротких відеороликів, що заохочують тестування.

*Підходи, які свідчать про зростання попиту:*

- реклама конкретних ПТВ;
- короткий основний виклад та консультації із надавачами послуг (менше 15 хвилин);
- надання інформації під час консультування пар, що сприяє заохоченню до ПТВ;
- надання інформації щодо зниження ризику і розширення економічних можливостей, особливо для ЛВНІ;
- мотиваційні повідомлення.

*Наступні підходи можуть бути менш ефективними для створення попиту:*

- особисті листи-запрошення;
- індивідуальні інформаційні повідомлення;
- консультування, спрямоване на побудову відносин між клієнтом та консультантом<sup>2</sup>;
- загальні інформаційні повідомлення, включаючи SMS.

*У деяких дослідженнях відзначено підвищення показників охоплення ПТВ, коли пропонують заохочення, але при розгляді використання стимулів для створення попиту слід ретельно зважити переваги та ризику, зокрема:*

- наявність ресурсів, особливо для надання фінансових стимулів, що може підірвати принципи загального охоплення послугами охорони здоров'я;
- тривалі поведінкові зміни, що не дозволяють пов'язати ПТВ з іншими послугами, таким чином стимулювання призведе лише до нетривалого охоплення;
- негативні наслідки у контексті справедливості, оскільки деяким групам населення та захворюванням приділяють пріоритетну увагу;
- ризик зниження пріоритету систематичного впровадження стратегій, які покращують надання послуг та знижують бар'єри, через стримуючі фактори, зокрема через плату для користувачів, пов'язану з більш широким спектром медичних послуг.

*Джерело: Зведена настанова ВООЗ щодо послуг з тестування на ВІЛ, 2019 р. (1).*

### **2.3.1. Дотестові послуги**

ВООЗ не рекомендує проведення консультування перед тестуванням на ВІЛ. Перед тестуванням слід проводити коротке дотестове інформування людей, які отримують ПТВ, членів їхніх сімей та партнерів. У вставці 2.1 коротко викладено основні підходи та стратегії пакету дотестових послуг. У міру впровадження додаткових підходів до ПТВ, зокрема самостійного тестування на ВІЛ і партнерських послуг (рекомендації, що надаються постачальником послуг, і підходи, засновані на соціальних мережах), все частіше пріоритетну увагу надають індивідуалізованому, орієнтованому на потреби клієнта обміну повідомленнями (2).

<sup>2</sup> Такий підхід часто називають «консультацією терапевтичного альянсу»; він фокусується на довірливих відносинах між клієнтом і надавачем послуг із визначенням цілей і завдань, які обидві сторони визнають ефективними та актуальними.

У розділі 3 Зведеної настанови ВООЗ з послуг тестування на ВІЛ від 2019 р. (1) детально описано основні міркування щодо мобілізації попиту та впровадження ефективних послуг, надання інформації та обміну повідомленнями перед тестуванням.

***Коментар мультидисциплінарної робочої групи:***

*Спираючись на міжнародний та український досвід з впровадження заходів протидії ВІЛ/СНІДу протягом останніх років і враховуючи дані щодо низької ефективності прив'язки до послуг лікування після проведення тестування на засадах анонімності, група вважає, що в Україні створено достатнє підґрунтя для концентрації уваги на збереженні конфіденційності та поступової відмови від тестування на засадах анонімності. Крім того, згідно з вимогами чинної нормативної бази, в Україні надання медичних послуг та послуг з лікування на засадах анонімності не передбачено.*

**Вставка 2.1. Пакет дотестових послуг: основні підходи та стратегії**

*Сприятливі умови*

- Захист конфіденційності.
- Запобігання заподіяння соціальної шкоди, стигми, дискримінації та криміналізації.
- Розширення прав і можливостей громад.
- Забезпечення відповідної політики щодо згоди залежно від віку (для дітей та підлітків).

*Мобілізаційні платформи для створення попиту*

- Підходи за принципом «рівний–рівному», участь громади, зокрема залучення викладачів-однолітків, громадських груп та релігійних громад.
- Цифрові інструменти, засновані на підході до послуг тестування на ВІЛ, середовищі і контексті, зокрема соціальні медіа, текстові повідомлення, засоби масової інформації mHealth, eHealth та інші цифрові медіа, включаючи короткі відео.

*Мобілізаційні стратегії для створення попиту*

- Цільові рекламні акції, рекламні оголошення та повідомлення, пов'язані з характеристиками конкретної служби тестування на ВІЛ, зокрема виключні умови або параметри, пізні нічні години роботи або робота у вихідні дні.
- Освітньо-культурні програми (наприклад, театральні, спортивні та релігійні).
- Стратегії консультування (наприклад, мотиваційні повідомлення).
- Консультування, орієнтоване на сімейні пари, і партнерські послуги (зокрема направлення до постачальника послуг і підходи, засновані на соціальних мережах).

*Дотестове інформування та повідомлення*

- Переваги тестування та доступні послуги з профілактики і лікування.
- Пояснення щодо питань та послуг для людей, які звертаються за подальшим тестуванням і отриманням АРТ.
- Можливість задавати питання.

#### *Скринінг (за необхідності)*

- Скринінг за показниками ризику: наприклад, самостійне визначення ризику та своєчасне звернення для тестування або, в умовах з низьким рівнем поширеності ВІЛ-інфекції, надання ПТВ людям, які повідомили про ризиковану поведінку чи стурбовані потенційним ризиком інфікування.
- Скринінг симптомів і супутніх захворювань: наприклад, ТБ, ІПСШ та вірусний гепатит.
- Скринінг за показниками оцінювання загального стану.

*Джерело: Зведена настанова ВООЗ щодо послуг з тестування на ВІЛ, 2019 р. (1).*

## **2.4. Підходи до надання ПТВ**

ВООЗ рекомендує диференційовані підходи до надання ПТВ, орієнтовані на потреби людей, із врахуванням потреб різних груп населення, контекстів та умов епідемії (у розділі 7 наведено додаткову інформацію про орієнтовану на потреби людей допомогу та диференційовані послуги з лікування ВІЛ). Вкрай важливим є забезпечення країнами стратегічного поєднання рекомендованих ВООЗ диференційованих підходів до надання ПТВ (вставка 2.1). До них належать тестування на рівні медичного закладу, тестування на рівні громади, самостійне тестування на ВІЛ, партнерські послуги, включаючи направлення до надавачів послуг, а також підходи, засновані на використанні соціальних мереж. Зазвичай при наданні послуг кваліфікованими працівниками без спеціальної освіти та використанні принципу «рівний–рівному» можна встановили діагноз ВІЛ-інфекції протягом одного відвідування медичного закладу чи громадської організації за допомогою швидких діагностичних тестів.

Програми повинні регулярно аналізувати та використовувати свої дані для вибору і оптимізації підходів до надання ПТВ, щоб охопити населення та географічні райони з найбільшою часткою людей, які живуть з ВІЛ і не знають свого статусу.

У розділі 5 Зведеної настанови ВООЗ з послуг тестування на ВІЛ 2019 р. (1) детально описано підходи до надання ПТВ.

### **2.4.1. ПТВ на рівні медичного закладу**

#### **Рекомендації<sup>a</sup>**

##### *В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ*

Тестування на ВІЛ слід пропонувати всім групам населення в межах усіх медичних послуг (наприклад, при лікуванні ІПСШ, гепатиту, ТБ, у комплексі послуг для дітей віком до п'яти років, вакцинації, при розладах харчування, допологовому спостереженні та при наданні будь-яких медичних послуг серед ключових груп населення) як ефективний та дієвий спосіб виявлення людей з ВІЛ.

### *В умовах з низьким рівнем поширеності ВІЛ*

Тестування на ВІЛ слід пропонувати:

- дорослим, підліткам та дітям з клінічними ознаками чи симптомами, що можуть свідчити про наявність ВІЛ-інфекції, включаючи ТБ, вірусний гепатит та ІПСШ;
- дітям, які мають ризик інфікування ВІЛ, а також немовлятам і дітям із симптомами ВІЛ-інфекції;
- людям з ключових груп населення та їх партнерам;
- всім вагітним жінкам.

<sup>a</sup>Ці рекомендації було розроблено у 2007 р. та переглянуто у 2019 р.

*Джерело: Зведена настанова ВООЗ щодо послуг з тестування на ВІЛ, 2019 р. (1).*

ПТВ на рівні медичного закладу надають у закладі охорони здоров'я або лабораторії.

ПТВ на рівні медичного закладу можуть надавати в окремих пунктах тестування на ВІЛ (добровільне консультування і тестування) або регулярно пропонувати у клінічних умовах (тестування та консультування за ініціативи постачальника послуг).

Планові ПТВ на рівні медичного закладу можуть бути запропоновані у низці державних та приватних медичних закладів. Це сприяє розширенню охоплення ПТВ, забезпеченню проведення ранньої діагностики, нормалізації тестування на ВІЛ, усуненню необхідності особисто мотивованого звернення за ПТВ і скороченню втрачених можливостей для отримання ПТВ. ПТВ було успішно та ефективно інтегровано до деяких клінічних умов, зокрема до послуг допологового догляду та протитуберкульозних служб. Існують значні можливості для інтеграції ПТВ до багатьох клінічних служб. Під час визначення, у яких закладах регулярно пропонувати ПТВ, слід враховувати прогалини в галузі місцевої епідеміології та охоплення ПТВ.

#### **2.4.2. ПТВ для немовлят та дітей на рівні медичного закладу**

##### **Рекомендації (2016 р.)**

В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції немовлята і діти з невідомим ВІЛ-статусом під час госпіталізації або відвідання лікувальних закладів, що спеціалізуються на проблемах недостатності чи порушення харчування, повинні обов'язково проходити тестування на ВІЛ (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції немовлятам та дітям з невідомим ВІЛ-статусом слід пропонувати тестування на ВІЛ у стаціонарних лікувальних закладах чи кабінетах щеплень (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

##### **Досвід найкращих практик (2016 р.)**

За будь-яких епідеміологічних умов, дітям, які народжені жінками з позитивним або невідомим ВІЛ-статусом, слід регулярно пропонувати ПТВ, і якщо буде встановлено, що вони інфіковані або мають високий ризик

інфікування в результаті грудного вигодовування, їх слід підключити до послуг з лікування або профілактики та запропонувати більш широкий пакет послуг.

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (3).

### **Передумови**

Доступ до діагностики немовлят здебільшого обмежується послугами, які отримують матері у програмах з профілактики передачі ВІЛ від матері дитині. У цих жінок зазвичай відзначають дуже низькі показники вертикальної передачі, тому у більшості немовлят, що мають високий ризик інфікування ВІЛ, буде отримано негативний результат. На відміну від цього, у матерів, які не отримують належні послуги або взагалі не вживають заходів для запобігання передачі інфекції від матері до дитини, показники передачі будуть значно вищими, і все ж їх немовлята навряд чи будуть перевірені та ідентифіковані як ВІЛ-інфіковані. Це обумовлює великий розрив між охопленням та потребою в АРТ серед дітей, що призводить до високого рівня смертності у них через ВІЛ-інфекцію. У попередніх рекомендаціях ВООЗ було наголошено на важливості виявлення випадків захворювання і проведення тестування поза програмами з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини для виявлення дітей, які не отримали користі від профілактики, але з ряду причин тестування і консультування дітей на рівні медичного закладу<sup>3</sup> не було проведено належним чином (4).

### **Обґрунтування та доказові дані**

Було проведеного систематичний огляд для порівняння стандартного підходу з тестування немовлят і дітей у програмах профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини та тестування у ряді медичних закладів поза такими програмами (5). За первинними результатами дослідження було виявлено результативність тестування на серопозитивність до ВІЛ та прийнятність для осіб, що здійснюють догляд. Метою було надання додаткових фактичних даних для посилення та контекстуалізації настанови з тестування дітей на ВІЛ.

У жодному дослідженні не проводили прямого порівняння результатів тестування в межах програм з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини з тестуванням поза цими програмами. Проте було виявлено 24 дослідження, в яких повідомляли про результати тестування і консультування на рівні медичних закладів для дітей віком до п'яти років у різних умовах, зокрема у стаціонарах, амбулаторно-поліклінічних закладах, перинатальних центрах та кабінетах щеплень. Двадцять два з 24 досліджень було проведено у країнах Африки на південь від Сахари, а 18 з них – в умовах високої поширеності ВІЛ (>5%). Було проведено одне дослідження в Азії та одне в Океанії. В одному дослідженні було представлено дані як щодо амбулаторно-поліклінічних закладів, так і щодо кабінетів щеплень (6), проте в інших дослідженнях

<sup>3</sup> Тоді вживали термін «тестування і консультування за ініціативи постачальника».



оцінювали результативність тестування виключно у закладах якогось одного напрямку (16 – у стаціонарах, 2 – в амбулаторно-поліклінічних закладах, 3 – у перинатальних центрах та 2 – у кабінетах щеплень).

Третину досліджень було проведено протягом 2013 р. або пізніше, коли ВООЗ було опубліковано настанову з використання АРТ протягом усього життя в усіх вагітних жінок та жінок, що годують грудьми. Кількість позитивних результатів тестування була дуже високою у педіатричних стаціонарах (22,5%; 95% довірчий інтервал (ДІ) 16,0–29,0%) та високою у перинатальних центрах (14,2%; 95% ДІ 2,3–26,1%). Ці показники були нижчими у кабінетах щеплень (3,3%; 95% ДІ 0–6,9%) та амбулаторно-поліклінічних закладах (2,7%; 95% ДІ 0,3–5,2%). Кількість позитивних результатів тестування значною мірою варіювалася залежно від географічного регіону. У 18 дослідженнях, проведених у Східній та Південній Африці, поширеність становила 22,6% (95% ДІ 17,2–28,0%), тоді як у чотирьох дослідженнях, проведених у Західній та Центральній Африці (де загальний показник поширеності ВІЛ серед населення є нижчим), поширеність була вдвічі нижчою та становила 9,7% (95% ДІ 2,2–17,2%). Для проведення аналізу в Азії та Океанії кількість досліджень була недостатньою.

Було виявлено вісім досліджень, в яких використовували універсальний підхід до тестування в умовах педіатричних стаціонарів; їх було порівняно із вісьмома дослідженнями, в яких використовували оцінювання симптомів для визначення когорти дітей, які потребують тестування. Хоча підходи до тестування, що базувалися на визначенні симптомів, показали дещо вищий рівень отримання позитивних результатів (23,1%; 95% ДІ 14,9–31,3% проти 21,9%; 95% ДІ 12,4–31,4%), ця різниця не була статистично значущою.

Дані з країн із нижчим рівнем поширеності ВІЛ були обмеженими, проте, за даними одного дослідження, проведеного у Західній Африці, відсоток позитивних результатів тестування у перинатальних центрах становив 25% (7), що дозволяє припустити: якщо в межах програм з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини охоплення АРВ-препаратами матерів було недостатнім, результативність тестування і консультування дітей за певних умов може бути високою, навіть якщо загальний рівень поширеності ВІЛ у країні низький. За попередніми даними дослідження, проведеного в Ефіопії, можна зробити висновок, що рівень поширеності ВІЛ серед дітей – навіть у стаціонарних умовах – значною мірою знизився протягом останніх 10 років, проте у глобальному масштабі все ж залишився досить високим – понад 5% серед дітей обстежуваних осіб (Tsague T, UNICEF; особиста доповідь, червень 2015 р.).

Жодних звітів щодо аналізу економічної ефективності тестування дітей на ВІЛ у конкретних дитячих закладах охорони здоров'я виявлено не було. Було визначено загальну економічну ефективність інтеграції послуг щодо ВІЛ (зокрема із тестуванням на ВІЛ) до інших програм охорони здоров'я, проте економічна ефективність тестування та консультування дітей на рівні медичного закладу (особливо у кабінетах щеплень та в амбулаторно-поліклінічних закладах, де кількість позитивних результатів є, ймовірно,



нижчою) залежатиме від поширеності ВІЛ серед матерів та рівня охоплення послугами з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (8). В умовах високої поширеності ВІЛ серед матерів та низького рівня охоплення послугами з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини існує ймовірність, що тестування немовлят і дітей буде економічно-ефективною стратегією для попередження смертності, асоційованої з ВІЛ. Крім того, за допомогою тестування і консультування на рівні медичного закладу можливим є раннє виявлення немовлят, що зазнали контакту з ВІЛ-інфекцією та мають відстежуваний рівень антитіл, проте ще не є інфікованими, що дозволить попередити передачу ВІЛ під час грудного вигодовування.

Із 24 досліджень, оцінювання яких було проведено у межах систематичного огляду, у 13 повідомляли про прихильність до тестування дітей на ВІЛ-інфекцію з боку осіб, що забезпечують догляд. Рівні прихильності до тестування відрізнялися залежно від місця проведення тестування, а також за регіонами, проте загальний середній показник прихильності був високим – на рівні 92,2% (діапазон 73–100%). Більшість опитаних осіб, що здійснюють догляд, схилилися до проведення тестування через бажання дізнатися про ВІЛ-статус дитини (78%). Незначна меншість (5%) зазначила фактор впливу з боку інших батьків, чіх дітей було протестовано. За даними дослідження у Південній Африці, метою якого було оцінювання прийнятності та здійсненості планового тестування на ВІЛ у кабінетах щеплень, більше половини усіх дітей та осіб, що здійснюють догляд, які відповідали критеріям, прийняли рішення про тестування на ВІЛ (9). Група з розробки рекомендацій надала наполегливу рекомендацію: проводити планове тестування на ВІЛ у немовлят та дітей, які поступили до стаціонару або перинатального центру, враховуючи наявність значного досвіду існуючих програм та результативність тестування, високий рівень здійсненості та прийнятності незважаючи на низьку якість доказових даних.

### **Міркування щодо впровадження**

Незважаючи на той факт, що рекомендація з активного відстеження випадків ВІЛ-інфекції та обстеження і консультування дітей у медичних закладах існувала ще з 2007 р., розуміння цієї рекомендації було недостатнім. Питання, пов'язані із досягненням повноліття та побоюваннями щодо розкриття статусу у закладах охорони здоров'я, впливали на рівень прихильності та знижували попит до послуги, особливо серед підлітків та дітей старшого віку. За даними нещодавнього дослідження у шести ключових клініках Зімбабве, відзначено ряд інших причин, зокрема незначної впевненості у важливості тестування дітей старшого віку та відчуття, що тестування асимптоматичних дітей не є важливим (10). Брак часу та реагентів, дискомфорт, пов'язаний із зверненням до чоловіків-надавачів послуг, також відзначено серед причин відмови від проходження тестування. Проте, за результатами опитування ВООЗ, проведеного серед працівників системи охорони здоров'я, осіб, відповідальних за прийняття рішень, та програмних менеджерів у 17 країнах, майже половина усіх респондентів вважали, що

тестування дітей у кабінетах щеплень буде просто чи дуже просто впровадити, зауважуючи, що дотримання такої політики є дуже реалістичним. Досвід країн, які намагалися розгорнути тестування і консультування дітей на рівні медичного закладу, свідчить про важливість належної прив'язки до системи надання медичної допомоги та послуг для дітей, що мають контакт або інфіковані ВІЛ. Перенаправлення до системи надання медичної допомоги може бути легшим в умовах стаціонару, ніж у перевантажених амбулаторно-поліклінічних закладах. Негативний вплив тестування на прихильність до інших заходів для дітей, а саме – вакцинації, було зазначено як аргумент проти впровадження тестування у кабінетах щеплень (11). За даними дослідження, проведеного в Об'єднаній Республіці Танзанія, впровадження тестування на ВІЛ-інфекцію дозволило підвищити рівень вакцинації у міських осередках, проте у сільських закладах цей рівень знизився, можливо через вищий рівень стигми у сільських громадах (12).

### 2.4.3. ПТВ на рівні громади

#### Рекомендації (2019 р.)

##### ***В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ***

На додачу до звичайного тестування на рівні медичних закладів, в усіх групах населення, особливо – у ключових групах, рекомендовано проведення тестування на ВІЛ на рівні громад з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

##### ***В умовах з низьким рівнем поширеності ВІЛ***

На додачу до звичайного тестування на рівні медичних закладів, у ключових групах населення рекомендовано проведення тестування на ВІЛ на рівні громад з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

*Джерело: Зведена настанова ВООЗ щодо послуг з тестування на ВІЛ, 2019 р. (1).*

#### **Коментар мультидисциплінарної робочої групи:**

*У зв'язку із провадженням Стратегії UNAIDS щодо прискорення заходів у відповідь на ВІЛ/СНІД (Fast Track) до 2030 р. та приведенням нормативно-правової бази України у відповідність до Рішення 851/2004/ЄС Європейського парламенту та Ради робоча група надає формулювання ключових та уразливих груп щодо інфікування ВІЛ.*

*До ключових груп щодо інфікування ВІЛ належать:*

- 1) сексуальні партнери і партнерки людей з позитивним ВІЛ-статусом;*
- 2) люди, які вживають наркотики ін'єкційно;*
- 3) чоловіки, які мають сексуальні стосунки з чоловіками;*
- 4) люди, які надають сексуальні послуги;*
- 5) сексуальні партнери та партнерки людей, які вживають наркотики ін'єкційно;*
- 6) люди, які перебувають у місцях позбавлення волі або нещодавно звільнені;*
- 7) трансгендерні люди.*

*До уразливих груп щодо інфікування ВІЛ належать:*

- 1) клієнти людей, які надають сексуальні послуги;
- 2) люди, які вживають наркотики ін'єкційно;
- 3) сексуальні партнерки чоловіків, які мають сексуальні стосунки з чоловіками;
- 4) люди, які постраждали від зґвалтування, зокрема особи, які зазнають сексуальної експлуатації;
- 5) бездомні та безпритульні дорослі;
- 6) мігранти, зокрема внутрішньо переміщені особи;
- 7) діти мігрантів, безпритульні та бездоглядні діти;
- 8) військовослужбовці та особи, які брали участь у бойових діях.

Тестування на рівні громади належить до ПТВ, які пропонують у громаді, поза медичним закладом. З 2013 р. ВООЗ рекомендовано надання ПТВ у громаді для розширення охоплення, особливо серед ключових груп населення та їхніх партнерів, молодих людей, чоловіків та інших осіб, що з меншою вірогідністю пройдуть тестування у медичному закладі.

ПТВ на рівні громади можуть надавати у різний спосіб, у різних умовах та у різних місцях. До них належать ПТВ у спеціально відведених місцях у громаді, зокрема у пунктах з добровільного консультивання і тестування на рівні громади, мобільні аутріч-послуги у місцях скупчення та у громадських об'єктах, зокрема парках, барах, клубах, місцях для прогулянок та саунах, а також послуги з тестування під час проведення громадських заходів, у місцях богослужіння, на робочих місцях та у навчальних закладах, іноді з використанням пересувних фургонів. ПТВ на рівні громади також можуть надавати за місцем проживання людей, які зазвичай називаються ПТВ вдома (1). ПТВ вдома можуть бути запропоновані відповідним сім'ям у визначеному районі (тобто за принципом «від дверей до дверей») або бути більш цілеспрямованими – наприклад, у контексті партнерських послуг з ВІЛ. ПТВ на рівні громади можуть надаватися кваліфікованими працівниками без спеціальної освіти або за принципом «рівний–рівному» з використанням швидких діагностичних тестів та стратегії сортувального тестування.

ПТВ на рівні громади можна надавати як окремо, так і у поєднанні з тестуванням та скринінгом на інші інфекції, а саме – ТБ, вірусний гепатит та ПСШ, або у межах інших громадських послуг, зокрема охорони здоров'я матері та дитини, контрацепції. При поєднанні ПТВ з іншими тестуваннями та послугами необхідним є проведення відповідної підготовки працівників та подальшого нагляду. Деякі підходи та моделі надання ПТВ, ретельно розроблені та сфокусовані на охопленні пріоритетних категорій, можуть бути ефективними зокрема при виявленні чоловіків, ключових груп населення та партнерів людей, які живуть з ВІЛ.

***Коментар мультидисциплінарної робочої групи:***

*Для прискорення подолання епідемії ВІЛ-інфекції в Україні ПТВ мають відповідати потребам груп підвищеного ризику і вразливих груп населення та надаватися як у складі послуг системи охорони здоров'я, так і поза її межами із залученням широко кола надавачів ПТВ – медичних працівників, психологів, надавачів соціальних послуг, зокрема представників громадських і благодійних організацій, які працюють у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, включно із групами людей, які живуть з ВІЛ, що пройшли відповідне навчання з питань надання ПТВ.*

У чинному законодавстві України відсутня формалізація тестування на ВІЛ немедичними працівниками та у приватних закладах охорони здоров'я, не врегульоване питання ліцензованого надання ПТВ громадськими організаціями.

Легалізація надання ПТВ з використанням швидких тестів особами, які не мають медичної освіти, та організаціями, які на сьогодні не можуть отримати ліцензії на медичну практику (громадські об'єднання у сфері протидії ВІЛ, заклади соціального обслуговування), потребує внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я та Закону України «Про протидію поширенню хвороб, зумовлених вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), та правовий і соціальний захист людей, які живуть з ВІЛ». Це також сприятиме розвитку послуг у сфері паліативної допомоги.

#### 2.4.4. Самостійне тестування на ВІЛ

##### Рекомендації (2019 р.)

Самостійне тестування на ВІЛ слід пропонувати як один із підходів до тестування (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

##### Зауваження

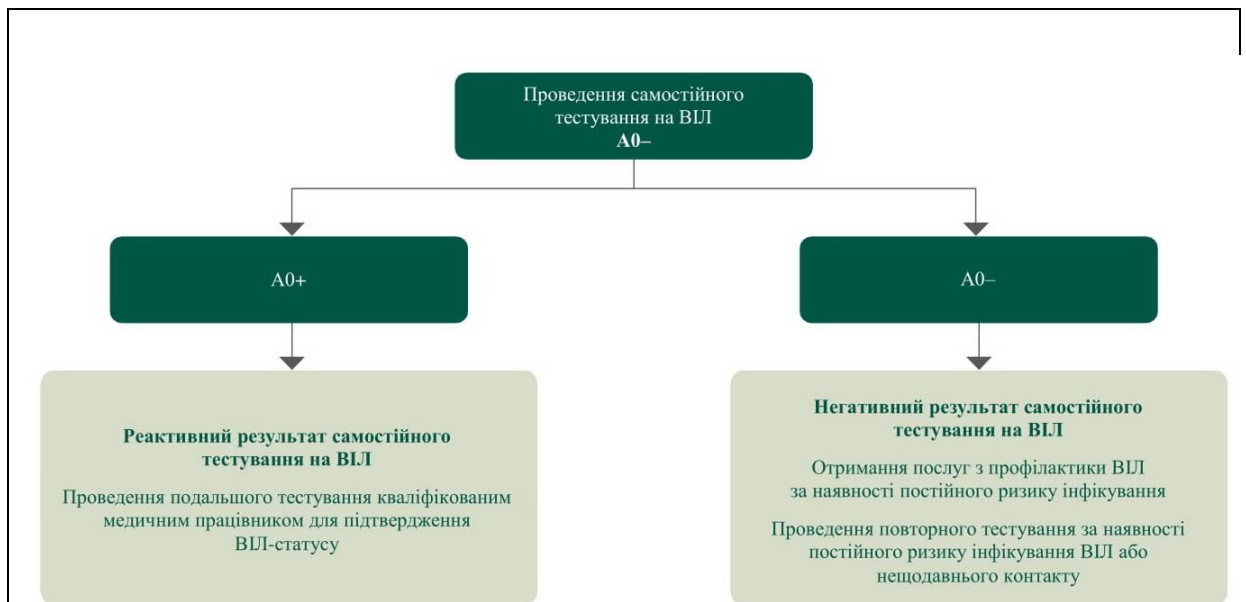
- Бажаним є надання послуг із самостійного тестування на ВІЛ та варіантів підтримки.
- Громади мають бути залучені до розробки та адаптації моделей самостійного тестування на ВІЛ.
- Самостійне тестування на ВІЛ не дає остаточного ВІЛ-позитивного діагнозу. Особи з реактивним результатом тесту повинні пройти подальше тестування у кваліфікованого спеціаліста з використанням національного алгоритму тестування.

*Джерела:* Рекомендації ВООЗ щодо самостійного тестування на ВІЛ: оновлення фактичних даних та міркування для досягнення успіху (13) та Зведена настанова щодо послуг з тестування на ВІЛ, 2019 р. (1).

Під час самостійного тестування на ВІЛ люди проводять взяття власного зразку (слина або кров) за допомогою швидкого тесту на ВІЛ, виконують тест та інтерпретують результати, коли і де їм завгодно. У вставці 2.2 коротко наведено ключові міркування щодо самостійного тестування на ВІЛ для надавачів послуг, людей, що проходять тестування, та громади.

##### **Вставка 2.2. Ключові міркування щодо самостійного тестування на ВІЛ для надавачів послуг, людей, що проходять тестування, та громад**

Самостійне тестування на ВІЛ – це сортувальний тест, що не дає остаточного ВІЛ-позитивного діагнозу. Реактивний (позитивний) результат самостійного тестування на ВІЛ не є еквівалентним ВІЛ-позитивному діагнозу. Після отримання позитивного результату самостійного тестування на ВІЛ слід звернутися для проведення подальшого тестування кваліфікованим надавачем медичних послуг для підтвердження ВІЛ-статусу, починаючи з першого тесту у Національному алгоритмі тестування.



Нереактивні результати самостійного тестування на ВІЛ слід вважати ВІЛ-негативними без необхідності негайного проведення подальшого тестування за виключенням осіб, які починають ДКП. Для людей, які починають або вже проходять ДКП, самостійне тестування на ВІЛ зазвичай не замінює початкових або подальших щоквартальних відвідувань медичних закладів та проведення тестування.

Людам, що отримали недійсні результати самостійного тестування на ВІЛ, необхідно повторити тест з використанням іншого набору для самостійного тестування на ВІЛ або звернутися за тестуванням до кваліфікованого надавача послуг. Будь-яку особу, яка невпевнена щодо результатів самостійного тестування на ВІЛ, слід заохочувати звертатися за тестуванням до кваліфікованого надавача послуг.

Самостійне тестування на ВІЛ не рекомендовано людям, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, оскільки можливим є отримання хибнонегативних результатів. Людей з позитивним ВІЛ-статусом, які не отримують АРТ, слід підтримувати та заохочувати розпочати АРТ.

Після отримання негативного результату самостійного тестування проведення повторного тестування є необхідним лише за наявності ризику інфікування ВІЛ, зокрема у людей з ключових груп населення та осіб, які повідомляють про потенційний контакт з ВІЛ-інфекцією протягом останніх 12 тижнів.

Самостійне тестування на ВІЛ означає тестування самого себе. Самостійне тестування на ВІЛ призначене для людей, які хочуть самостійно пройти тестування і дізнатися про особистий ВІЛ-статус. Надання набору для самостійного тестування на ВІЛ статевому партнеру, другу або дорослому члену сім'ї із заохоченням їх до використання самоперевірки часто може бути хорошим способом допомогти їм дізнатися про свій ВІЛ-статус.

Проте неприпустимим є примушення. Примусове або обов'язкове використання набору для самостійного тестування на ВІЛ не вважається самоперевіркою.

ВООЗ не рекомендує батькам або опікунам використовувати набори для самостійного тестування на ВІЛ для перевірки своїх немовлят або дітей. Самостійне тестування на ВІЛ не дасть правильного результату у дітей віком молодше 18 міс через можливу наявність у них антитіл матері.

Самостійне тестування на ВІЛ стало ефективним інструментом для розширення охоплення ПТВ людей, що мають ризик інфікування ВІЛ, але інакше не можуть пройти тестування, та осіб, що зазнають постійного ризику і потребують частого проходження тестування (14, 15). Самостійне тестування на ВІЛ – це зручний і конфіденційний варіант тестування на ВІЛ.

Самостійне тестування на ВІЛ є безпечним і точним засобом для проведення самоперевірки, при цьому показники такого тестування є порівнянними до результатів при проведенні тестування кваліфікованими медичними працівниками. Розширення загального використання самостійного тестування на ВІЛ у різних національних стратегіях надання ПТВ допомагає країнам у досягненні національних і глобальних цілей.

#### **Моделі надання послуг самостійного тестування на ВІЛ та механізми підтримки**

Набори для самостійного тестування на ВІЛ можуть поширюватися різними каналами, зокрема за підтримки державного чи донорського фінансування, у приватному секторі або у межах державно-приватного партнерства (рисунок 2.2). Наявність вибору варіантів надання послуг самостійного тестування на ВІЛ і типів наборів для тестування (наприклад, з використанням слини або крові) може допомогти в охопленні більшої кількості людей.

Більшість людей можуть правильно провести самостійне тестування на ВІЛ з мінімальною підтримкою або без неї; проте деякі люди можуть потребувати особливої підтримки, яку слід обов'язково надати. Це може бути надання відеоінструкцій, віртуальна підтримка або особиста демонстрація чи навчання. Забезпечення різноманітними варіантами підтримки є дуже важливим. Заходи та комплекс послуг з підтримки повинні бути адаптовані до місцевих умов, потреб населення та вподобань громади; також слід враховувати наявність ресурсів. Рекомендовано у програмах визначити мінімальний пакет підтримки, що супроводжує впровадження самостійного тестування на ВІЛ. Цей пакет може регулярно переглядатися і коригуватися у міру розширення і впровадження програм. Необхідним є врахування наявних ресурсів та вподобань громади.





**Примітка.** РКД: рандомізовані контрольовані дослідження.

## Рисунок 2.2. Моделі надання послуг самостійного тестування на ВІЛ

### Коментар мультидисциплінарної робочої групи:

Самотестування є додатковим заходом загальної системи ПТВ. Самотестування вимагає від людини певного рівня обізнаності, активності та мотивації. Тести для самотестування переважно призначені для дослідження ротової рідини (Oral mucosal transudate) або цільної крові. Зараз на ринку є багато схвалених до використання тестів.



На сьогодні в Україні питання проведення самотестування на ВІЛ не регулюється чинним законодавством. Необхідно затвердити Порядок тестування населення на ВІЛ за межами закладів охорони здоров'я, який зокрема має врегулювати й порядок організації самотестування на ВІЛ, а саме: визначити порядок доступу населення до таких тестів, затвердити інструкцію з використання швидких тестів для самотестування, врахувати можливість отримання безкоштовної консультаційної допомоги з використання тестів, визначити подальші дії пацієнта за результатом тесту, вирішити питання обліку таких пацієнтів тощо. Також необхідно передбачати план дій МОЗ України щодо реєстрації швидких тестів, призначених для самотестування, та порядок їх продажу.

#### 2.4.5. Партнерські послуги у протидії ВІЛ

##### Рекомендації (2019 р.)

Людам з ВІЛ у складі комплексного пакету з тестування слід пропонувати направлення для отримання послуг з лікування та догляду (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Використання соціальних мереж може бути запропоновано в якості підходу до тестування на ВІЛ для ключових груп населення у складі комплексного пакету заходів з догляду та профілактики (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

##### Досвід найкращих практик (2019 р.)

За будь-яких епідеміологічних умов, біологічним дітям, які народжені жінками з позитивним або невідомим ВІЛ-статусом, слід регулярно пропонувати ПТВ, і якщо буде встановлено, що вони інфіковані або мають високий ризик інфікування в результаті грудного вигодовування, їх слід підключити до послуг з лікування або профілактики та запропонувати більш широкий пакет послуг.

**Примітка.** Партнерські послуги включають сповіщення партнерів, відстеження контактів, індексне тестування та сімейне індексне тестування для охоплення партнерів людей, які живуть з ВІЛ. У цій настанові визначено партнерські послуги як такі, що охоплюють цілу низку пакетів партнерських послуг та підходів, зокрема використання соціальних мереж.

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ щодо послуг з тестування на ВІЛ, 2019 р. (1).

Партнерські послуги з добровільного тестування на ВІЛ пропонують статевим партнерам та/або партнерам із вживання наркотиків ін'єкційним шляхом людей, які живуть з ВІЛ. Це ефективний додатковий спосіб виявлення людей, які живуть з ВІЛ. Партнери з позитивним ВІЛ-статусом можуть бути підключені до послуг з лікування, а партнери з негативним ВІЛ-статусом, що мають постійний ризик інфікування ВІЛ, – до ефективної профілактики ВІЛ. Разом із партнерськими послугами біологічним дітям людей, які живуть з ВІЛ, слід також пропонувати ПТВ, якщо ВІЛ-статус дітей невідомий.

Партнерські послуги з ВІЛ можуть надаватися багатьма способами, включаючи прив'язку до послуг з лікування та догляду і направлення за ініціативи медичного працівника (16). За можливості і прийнятності для клієнта, направлення за ініціативи медичного працівника (*див.* вставку 2.3) має

бути пріоритетним, оскільки цей варіант є більш ефективним і надає можливість пропонувати комплексні профілактичні заходи партнерам з негативним ВІЛ-статусом, але високим ризиком інфікування ВІЛ.

### **Вставка 2.3. Визначення направлення за ініціативи медичного працівника**

При направленні за ініціативи медичного працівника (також називається сповіщенням партнерів або індексним тестуванням) кваліфіковані надавачі послуг розпитують людей, які живуть з ВІЛ, про їх статевих партнерів та/або партнерів із вживання наркотиків ін'єкційним шляхом, а потім, за згодою клієнта з позитивним ВІЛ-статусом, інформують партнерів про потенційний ризик інфікування ВІЛ. Потім партнерам пропонують послуги з добровільного тестування на ВІЛ. Постачальник послуг може зв'язатися з партнером (партнерами) по телефону, за допомогою електронної пошти або особисто та запропонувати ПТВ за місцем проживання або запросити для отримання ПТВ.

В усьому світі зростає рівень прийнятності стратегії впровадження партнерських послуг у протидії ВІЛ. Незважаючи на досягнутий прогрес, представники ключових груп населення та їх партнери часто не повною мірою користуються партнерськими послугами у протидії ВІЛ і направленням за ініціативи медичного працівника (14, 17). Хоча партнерські послуги безпечні, здійсненні та ефективні серед представників ключових груп населення та їх партнерів (14, 17), їх впровадження залишається обмеженим. Це часто пояснюється політичними та структурними перешкодами, проблемами конфіденційності та небажанням представників ключових груп населення розкривати своїх партнерів постачальникам послуг через побоювання щодо стигматизації та дискримінації (17, 18).

Для вирішення деяких проблем впровадження партнерських послуг з ВІЛ серед ключових груп населення, особливо проблеми конфіденційності, у 2019 р. ВООЗ було рекомендовано підходи до тестування на ВІЛ, що базуються на використанні соціальних мереж, для охоплення статевих партнерів або партнерів із вживання наркотиків ін'єкційним шляхом і соціальних контактів представників ключових груп населення. Впровадження цих підходів також може розширити сферу тестування для ВІЛ-негативних партнерів і соціальних контактів представників ключових груп населення, роблячи послуги з тестування більш прийнятними та нормалізуючи їх використання (16).

Підходи, засновані на соціальних мережах, безпечні, прийнятні і здійсненні та можуть допомогти у виявленні додаткових людей, які живуть з ВІЛ.

Всі партнерські послуги повинні бути добровільними. Кожного разу, коли пропонують партнерські послуги та підходи, засновані на соціальних мережах, клієнт повинен бути поінформований про їхні переваги та ризики, а також запевнений у тому, що його рішення про зв'язок з партнерами та

іншими людьми з соціальних мереж є добровільним та не піддається тиску. Хоча направлення за ініціативи медичного працівника слід заохочувати, клієнти повинні мати можливість обирати з усіх доступних варіантів партнерських послуг, включаючи підходи, засновані на соціальних мережах, або взагалі відмовитися від них. Вони можуть обирати різні методи для різних партнерів. Наприклад, вони можуть віддати перевагу самостійному інформуванню своїх основних партнерів (направлення за ініціативи пацієнта), але їм може бути незручно інформувати інших партнерів, і замість цього вони можуть обрати направлення за ініціативи медичного працівника.

#### **2.4.6. Планування стратегії надання ПТВ**

Незважаючи на щорічне збільшення кількості проведених тестів на ВІЛ, 19% людей, які живуть з ВІЛ, не знають про свій статус, і в багатьох ситуаціях ПТВ недостатньо цілеспрямовані (19). У багатьох країнах з високими показниками лікування та охоплення недостатня цілеспрямованість ПТВ призводить до пропускання людей, які живуть з ВІЛ, які зазнають найбільшого ризику інфікування і не знають особистого ВІЛ-статусу. До них належать ключові групи населення в усьому світі, а в умовах високого поширення ВІЛ-інфекції на півдні Африки – ще й чоловіки, підлітки та молодь (віком 15–24 роки). Ці реалії вимагають певної уваги та впровадження нових підходів для охоплення людей з недіагностованим ВІЛ на ранніх стадіях інфікування. Настанову ВООЗ щодо ПТВ 2019 р. було розроблено із врахуванням цієї мінливої епідеміологічної ситуації (1). ВООЗ підтримує розробку і розширення варіативності підходів до ПТВ, заснованих на фактичних даних, із впровадженням у медичних закладах та на рівні громади для людей, що потребують послуг з тестування, профілактики та лікування ВІЛ.

Країнам необхідно прийняти стратегічний комплекс підходів до надання послуг для забезпечення рівного доступу до ПТВ, враховуючи місцеві умови, характер епідемії, пріоритетні групи населення, прогалини та наявні ресурси. Національний план ПТВ повинен сприяти якомога більш ранній діагностиці якомога більшої кількості людей, які живуть з ВІЛ, із наданням пріоритетної уваги охопленню груп населення з більш високим ризиком інфікування ВІЛ, в яких розрив у поінформованості про особистий ВІЛ-статус є найбільшим. Після встановлення діагнозу служби з тестування на ВІЛ повинні здійснювати належну прив'язку до післятестових послуг. Люди, які живуть з ВІЛ та дізнаються про свій статус без належної підтримки, можуть не підключитися до медичної допомоги або не проходити подальше обстеження.

Необхідним є визначення цілеспрямованих підходів до ПТВ, особливо в умовах обмежених ресурсів (1). ПТВ можна оптимізувати, надаючи пріоритетної уваги новим інноваційним підходам, зокрема самостійному тестуванню на ВІЛ та партнерським послугам, включаючи направлення за ініціативою медичного працівника (індексне тестування) і підходи, в яких використовують соціальні мережі, орієнтуючи їх на конкретні медичні послуги, охоплення пріоритетних груп населення та враховуючи географічні умови. Оптимізовані ПТВ на рівні медичного закладу залишаються важливим

підходом, особливо в умовах високого рівня поширеності ВІЛ-інфекції. Крім того, тестування на рівні громади може ефективно охопити ключові групи населення та інші пріоритетні групи за допомогою різних моделей надання послуг, а саме – стаціонарні пункти тестування на рівні громади або мобільні аутріч-послуги у місцях скупчення людей та у громадських об'єктах, зокрема парках, барах, клубах, місцях для прогулянок та саунах, а також під час проведення заходів, у місцях віросповідань, на робочих місцях і у навчальних закладах або за допомогою ПТВ за місцем проживання. Для сортувального тестування на ВІЛ на рівні громади із залученням кваліфікованих працівників без спеціальної освіти та використанні принципу «рівний–рівному можна використовувати один швидкий діагностичний тест, а потім направляти всіх людей з реактивним результатом тестування до отримання відповідних послуг з профілактики, догляду та лікування ВІЛ (див. також розділ 7.2 щодо тестування на ВІЛ і прив'язки до послуг з лікування та догляду).

Для певних груп населення рекомендовано проведення повторного тестування (див. вставку 2.4). Основною метою повторного тестування має бути надання можливості людям з негативним результатом тестування на ВІЛ підтвердити негативний ВІЛ-статус, а також раннє виявлення осіб, що набули позитивного ВІЛ-статусу, для початку отримання ними лікування. Проведення повторного тестування у людей з негативним ВІЛ-статусом або невідомим статусом переслідує дві ключові цілі: 1) моніторинг ефективності заходів з профілактики ВІЛ; 2) виявлення нових випадків ВІЛ-інфекції та призначення лікування якомога раніше. Загалом у світі більшість людей з негативним результатом тестування на ВІЛ не потребують повторного тестування (1).

В умовах низького рівня поширеності ВІЛ-інфекції повторне тестування всіх вагітних жінок та жінок у післяпологовому періоді не рекомендовано. В умовах високого рівня поширеності ВІЛ-інфекції в усіх вагітних жінок з невідомим або негативним ВІЛ-статусом рекомендовано проводити повторне тестування на пізніх термінах вагітності (третьій триместр). Проведення повторного тестування є необхідним, якщо перше або подальше тестування було пропущено чи відкладено. Країни з високим рівнем поширеності ВІЛ можуть розглянути можливість додаткового повторного тестування у післяпологовому періоді для конкретних районів або регіонів з високою поширеністю або захворюваністю на ВІЛ, жінок з ключових груп населення або жінок, що мають партнера з ВІЛ без пригнічення вірусного навантаження.

У розділі 7 Зведеної настанови ВООЗ щодо ПТВ 2019 р. (1) детально описано міркування щодо стратегічного планування ефективних і дієвих ПТВ.

***Коментар мультидисциплінарної робочої групи:***

*Починаючи з 1996 р. в Україні концентрована стадія епідемії ВІЛ-інфекції відповідно до кількісних критеріїв ВООЗ/UNAIDS. Враховуючи високі показники поширення ВІЛ серед вагітних жінок у деяких регіонах (>1%) та дані інтегрованих біоповедінкових досліджень серед представників ключових груп населення (2017 р., 2020 р.), у країні відбулась регіоналізація епідемічного процесу – з перевагою концентрованої стадії у*

більшості регіонів, змішаним типом у 7 регіонах (Дніпропетровська, Донецька, Кіровоградська, Луганська, Миколаївська, Одеська, Чернігівська області) та низькою стадією епідемії у Закарпатській області. Для планування та пріоритизації стратегічних заходів з протидії епідемії ВІЛ-інфекції необхідно враховувати епідемічний контекст, зокрема у сфері ПТВ.

Джерело: Бюлетень «ВІЛ-інфекція в Україні», №52.

#### **Вставка 2.4. Рекомендована оптимальна частота проведення повторного тестування для різних груп населення**

##### ***Будь-які умови***

Тільки певні групи людей в умовах високого рівня поширеності ВІЛ або особи, що мають ризик інфікування ВІЛ, потребують післятестового консультування із заохоченням до проведення повторного тестування через визначений проміжок часу. ВООЗ рекомендує проведення щорічного повторного тестування:

- в усіх сексуально активних людей в умовах високого рівня поширеності ВІЛ;
- у людей з постійним ризиком інфікування ВІЛ за будь-яких умов, включаючи:
  - ключові групи населення (ЧСЧ, люди у в'язницях та інших закритих закладах, ЛВНІ, РКС, трансгендерні люди);
  - групи ризику, характерні для конкретної країни або рівня поширеності епідемії (чоловіки, дівчата-підлітки і молоді жінки у Східній та Південній Африці);
  - люди з відомим ВІЛ-позитивним партнером.

Проведення повторного тестування у визначених групах: за певних умов, люди, які у минулому проходили тестування на ВІЛ, можуть пройти повторне тестування. До них належать:

- особи, яким встановили діагноз або які отримують лікування ІПСШ чи вірусного гепатиту;
- особи з підтвердженим діагнозом або підозрою на ТБ;
- амбулаторні пацієнти з клінічними ознаками або симптомами, що вказують на ВІЛ;
- особи, які нещодавно зазнали ризику інфікування ВІЛ.

Частіше повторне тестування, тобто кожні 3–6 міс, може бути виправданим з урахуванням індивідуальних факторів ризику та у складі розширених послуг з профілактики ВІЛ, зокрема в осіб, що отримують ДКП та мають проходити щоквартальне тестування на ВІЛ, або у ключових групах населення, які звертаються для лікування ІПСШ.

##### ***Повторне тестування у вагітних жінок та жінок у післяпологовому періоді***

*В умовах високого рівня поширеності ВІЛ-інфекції*

Повторне тестування слід проводити в усіх вагітних жінок з невідомим або негативним ВІЛ-статусом на пізніх термінах вагітності під час відвідування

медичного закладу у третьому триместрі. Якщо перший або подальший тест було пропущено чи відкладено, необхідним є проведення повторного тестування.

Можна розглянути можливість проведення додаткового повторного тестування у жінок з невідомим або негативним ВІЛ-статусом у післяпологовому періоді. За таких умов країни можуть розглянути можливість проведення додаткового повторного тестування у післяпологовому періоді для конкретних районів або регіонів з високою поширеністю або захворюваністю на ВІЛ, а також серед жінок з ключових груп населення або жінок, що мають партнера з ВІЛ без пригнічення вірусного навантаження.

*В умовах низького рівня поширеності ВІЛ-інфекції*

У вагітних жінок з невідомим або негативним ВІЛ-статусом, які перебувають у серодискордантних відносинах, а партнер на фоні АРТ не має пригнічення вірусного навантаження, або мають інший відомий постійний ризик інфікування ВІЛ на пізніх термінах вагітності рекомендовано проведення повторного тестування при відвідуванні медичних закладів у третьому триместрі. Якщо перший або подальший тест було пропущено або відкладено, необхідним є проведення повторного тестування.

Проведення додаткового тестування у жінок з невідомим або негативним ВІЛ-статусом у післяпологовому періоді є можливим серед жінок з ключових груп населення або жінок, що мають партнера з ВІЛ без пригнічення вірусного навантаження. Також можна розглянути можливість проведення додаткового післяпологового тестування у конкретних районах або регіонах.

*Джерело: Зведена настанова ВООЗ щодо послуг з тестування на ВІЛ, 2019 р. (1).*

#### **2.4.7. Міркування щодо впровадження для пріоритетних груп населення**

Через зміни в епідеміології ВІЛ (20, 21) необхідно приділяти більшої уваги пріоритетним групам населення, що як і раніше недостатньо охоплені існуючими підходами (вставка 2.5). До пріоритетних груп населення відносять людей, що: 1) найбільше постраждали від ВІЛ та мають високий постійний ризик інфікування ВІЛ; 2) мають вирішальне значення для досягнення та підтримки низького рівня захворюваності на ВІЛ; 3) мають специфічну індивідуальну або структурну вразливість, пов'язану з ВІЛ (16). Хоча люди з ключових груп населення та їх партнери є пріоритетними за будь-яких умов, інші групи населення можуть бути пріоритетними залежно від специфіки країни, певних умов або місцевої епідеміології. Це можуть бути чоловіки, підлітки та молодь, вагітні жінки, немовлята і діти, серодискордантні пари, статеві партнери та партнери із вживання наркотиків ін'єкційним шляхом, люди, які живуть з ВІЛ, а також мігранти, біженці, переміщені особи та інші вразливі групи населення.

У розділі 6 Зведеної настанови ВООЗ щодо ПТВ від 2019 р. (1) детально описано ключові міркування щодо впровадження ПТВ для пріоритетних груп населення.

## **Вставка 2.5. Рекомендації та міркування щодо впровадження для пріоритетних груп населення**

### ***Немовлята та діти (3, 22–25)***

#### **Рекомендації**

Додавання тесту за методом АНК при народженні до існуючих підходів ранньої діагностики немовлят може бути розглянуто для виявлення ВІЛ-інфекції у немовлят, що зазнають ризику інфікування (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції немовлята та діти з невідомим ВІЛ-статусом, що надходять до стаціонару або перинатального центру, повинні обов'язково проходити тестування на ВІЛ (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції немовлятам та дітям з невідомим ВІЛ-статусом слід пропонувати тестування на ВІЛ в амбулаторно-поліклінічних закладах або у кабінетах щеплень (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Для діагностики ВІЛ у немовлят та дітей віком до 18 міс слід використовувати тестування за методом АНК у місці надання медичної допомоги (*наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних*).

Для оцінювання впливу ВІЛ у немовлят віком 4 міс можливим є використання швидких діагностичних тестів на серологію ВІЛ. Таким чином, ВІЛ-статус у немовлят і дітей віком 4–18 міс слід встановлювати шляхом проведення серологічного тестування на ВІЛ у матері (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Для діагностики ВІЛ-інфекції у дітей віком старше 18 міс можливим є використання швидких діагностичних тестів на серологію ВІЛ відповідно до національної стратегії тестування (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Для підвищення точності всіх тестувань за методом АНК при проведенні ранньої діагностики у немовлят слід використовувати невизначений діапазон еквівалентів вірусних копій (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

#### **Досвід найкращих практик**

Національним регулюючим органам рекомендовано не відкладати впровадження заходів з ранньої діагностики немовлят у місцях надання медичної допомоги, проводячи подальше оцінювання, а прискорити та



впорядкувати процес реєстрації із затвердженням на національному рівні для негайного впровадження.

За будь-яких умов, дітям, народженим жінками з позитивним або невідомим ВІЛ-статусом, слід регулярно пропонувати ПТВ, і якщо буде встановлено, що вони інфіковані або мають високий ризик інфікування в результаті грудного вигодовування, їх слід підключити до послуг з лікування або профілактики та запропонувати більш широкий пакет послуг за ініціативи медичного працівника.

### **Ключові групи населення (1, 26)**

#### **Рекомендації**

Всім людям з ключових груп населення слід регулярно пропонувати ПТВ як на рівні громади, так і на рівні медичного закладу.

За будь-яких умов людям з ключових груп населення на додаток до регулярного тестування на рівні медичного закладу слід пропонувати тестування на ВІЛ на рівні громади з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

Для ключових груп населення у межах комплексного пакету заходів з догляду та профілактики можливим є впровадження підходу до тестування на ВІЛ з використанням соціальних мережах (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

### **Підлітки (26)**

#### **Рекомендації**

Підліткам з ключових груп населення рекомендовано пропонувати тестування на ВІЛ з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

Підлітків з ВІЛ слід консультувати щодо потенційних переваг та ризиків розкриття особистого ВІЛ-статусу, наснажувати і підтримувати у визначенні того, за яких умов, де, як і кому розкривати особистий ВІЛ-статус (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

*В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ*

В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ всім підліткам рекомендовано пропонувати тестування на ВІЛ з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

*В умовах з низьким рівнем поширеності ВІЛ*

В умовах початкової та концентрованої епідемії<sup>a</sup> тестування на ВІЛ з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду повинно бути доступними для всіх підлітків (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

<sup>a</sup>Тепер їх називають умовами з низьким рівнем поширеності ВІЛ.

### **Досвід найкращих практик**

Урядам слід переглянути політику вікової згоди з огляду на необхідність дотримання прав підлітків щодо вільного вибору стосовно власного здоров'я і благополуччя (з урахуванням різних рівнів зрілості та розуміння).

### ***Вагітні жінки, сімейні пари та партнери (1, 26, 27)***

#### **Рекомендації**

Всі вагітні жінки повинні пройти тестування на ВІЛ, сифіліс і HBsAg<sup>a</sup> принаймні один раз і якомога раніше (*сифіліс: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних; HBsAg<sup>a</sup>: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

<sup>a</sup>Особливо в умовах поширеності HBsAg $\geq$ 2% у загальній популяції.

У стратегіях і алгоритмах першого тестування на ВІЛ у допологовий період можливим є використання швидких діагностичних тестів на ВІЛ і сифіліс.

У комплексі послуг з добровільного тестування всім людям з ВІЛ слід пропонувати прив'язку до послуг з лікування та догляду за ініціативи медичного працівника (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Парам і партнерам слід пропонувати послуги добровільного тестування на ВІЛ з підтримкою взаємного розкриття статусу (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

Жінки, які повідомляють про будь-яку форму насильства з боку інтимного партнера (чи іншого члена сім'ї) або про сексуальне насильство, мають отримати негайну підтримку. При повідомленні про насильство медичні працівники повинні, щонайменше, надати першу допомогу. Якщо постачальники медичних послуг не можуть надати безпосередню підтримку, вони повинні забезпечити негайне надання цих послуг іншою особою (у цьому ж медичному закладі або в іншому легкодоступному місці) (*наполеглива рекомендація, непрямі доказові дані*).

Медичні працівники повинні запитувати про схильність до насильства з боку інтимного партнера при оцінюванні умов, які можуть свідчити про наявність або ускладнення через насильство з боку інтимного партнера, для покращення діагностики, виявлення та подальшого догляду (*наполеглива рекомендація, непрямі доказові дані*).

### **Досвід найкращих практик**

Обов'язкове або примусове тестування в жодному разі не є виправданим. При консультації з клієнтом надавач медичних послуг повинен оцінити ризик заподіяння шкоди, підібрати найбільш вдалий підхід для тестування пари і партнера, включаючи надання підтримки та визначення ситуації, коли тестування пари або партнера є недоцільним.

## 2.5. Післятестові послуги та прив'язка до послуг з профілактики, лікування та догляду

Прив'язка до відповідних служб після діагностики ВІЛ є ключовим компонентом ефективних та комплексних ПТВ. Проведення консультацій після тестування та надання інших послуг, що сприяють отриманню належного догляду, слід впроваджувати як частину чіткої стратегії прив'язки. Основний пакет післятестових послуг включає:

- надання чітких та лаконічних консультативних повідомлень;
- направлення та пропонування швидкого початку АРТ;
- додаткова прив'язка до послуг з профілактики, догляду, підтримки та інших відповідних послуг при ВІЛ.

У розділі 7, присвяченому наданню послуг, наведено більш детальну інформацію про зв'язок між тестуванням на ВІЛ та отриманням послуг з лікування та догляду (див. розділ 7.4). У розділі 4 Зведеної настанови щодо ПТВ 2019 р. (1) також детально розглянуто необхідний пакет послуг після тестування.

### Особливі міркування щодо зв'язку із профілактикою ВІЛ та іншими послугами

Оскільки кількість людей, які живуть з ВІЛ і не знають про свій статус, скорочується у багатьох країнах, більшість людей, які проходять тестування на ВІЛ, швидше за все, матимуть негативний ВІЛ-статус (5). Максимальний вплив програми та підвищення економічної ефективності вимагає оптимізації надання послуг для охоплення людей, які мають негативний ВІЛ-статус, але мають постійний ризик, з прив'язкою до результативних профілактичних послуг (рисунок 2.3). Як тільки людину буде залучено до профілактичних заходів, служби з тестування на ВІЛ будуть продовжувати служити частиною профілактичного моніторингу, проводячи щоквартальне тестування серед людей, що отримують ДКП, для виявлення нещодавно інфікованих осіб та найшвидшого початку АРТ (16).

Рекомендовані підходи до профілактики ВІЛ наведено у розділі 3.



**Примітка.** ДМЧО: добровільне медичне чоловіче обрізання.

### Рисунок 2.3. Континуум послуг з профілактики ВІЛ

#### 2.6. Стратегії забезпечення доступності ПТВ

Декілька рекомендованих ВООЗ методів планування в галузі охорони здоров'я можуть підвищити доступність і ефективність ПТВ як на рівні медичного закладу, так і на рівні громади, а саме – інтеграція ПТВ до інших медичних послуг, децентралізація ПТВ та їх надання у закладах первинної медико-санітарної допомоги і у громаді, розподіл обов'язків при наданні ПТВ із залученням працівників без спеціальної освіти що пройшли відповідну підготовку.

##### **Інтеграція**

Інтеграція – це спільне розташування та використання послуг і ресурсів у різних галузях охорони здоров'я, що передбачає надання ПТВ, профілактики, лікування та догляду разом з іншими відповідними медичними послугами. ВООЗ рекомендує інтегрувати послуги з ВІЛ, зокрема ПТВ, до низки інших відповідних клінічних послуг, таких як лікування ТБ, вірусного гепатиту, ІПСШ, послуг з охорони здоров'я матері та дитини, сексуального і репродуктивного здоров'я, первинної медико-санітарної допомоги, програм для ключових груп населення, зокрема програм зі зниження шкоди для ЛВНІ, і, у пріоритетних країнах, програм ДМЧО. Основна мета такої інтеграції полягає в тому, щоб зробити ПТВ більш зручними для людей, які відвідують медичні заклади з інших причин, і розширити охоплення тестуванням на ВІЛ. Інтеграція є доречною за будь-яких епідемічних умов, проте особливо важливою – в умовах високого рівня поширеності ВІЛ; при інтеграції послуг слід враховувати особливості основних груп населення та місцевий контекст.

##### **Децентралізація**

Децентралізовані ПТВ надають у периферійних медичних установах, зокрема у закладах первинної медико-санітарної допомоги та в установах на рівні громади. Децентралізація ПТВ може бути доцільною як в умовах високого, так і низького рівнів поширеності ВІЛ. Проведення тестування на ВІЛ у місцях, розташованих ближче до місця проживання людей, може знизити транспортні витрати і скоротити час очікування у центральних лікарнях, сприяючи розширенню охоплення. Наприклад, ПТВ на рівні громади можуть бути більш привабливими для чоловіків, молоді та ключових груп населення, які в іншому випадку менш імовірно пройдуть тестування (3). Тісна співпраця між програмами з тестування на ВІЛ у громаді та розташованими неподалік медичними закладами і постачальниками медичних послуг, ймовірно, призведе до підвищення показників раннього охоплення медичною допомогою. Прив'язку до АРТ та послуг із догляду слід надавати якнайшвидше, в ідеалі – в усіх децентралізованих закладах.

Децентралізація ПТВ не завжди може бути доцільною або прийнятною для потенційних користувачів. За деяких умов централізовані служби протидії ВІЛ можуть забезпечити вищий рівень анонімності, ніж служби за місцем проживання, для людей з ключових груп населення або інших осіб, які

побоюються стигматизації та дискримінації. У деяких країнах з низьким рівнем поширеності ВІЛ децентралізовані ПТВ можуть бути неефективними і дорогими. Для прийняття рішення щодо доцільності проведення децентралізації ПТВ необхідно ретельно проаналізувати контекст, потреби, прогалини у наданні послуг, загальний обсяг видатків та корисних ефектів.

### **Розподіл обов'язків**

#### **Рекомендація (2015 р.)**

Працівники без спеціальної медичної освіти, які пройшли професійну підготовку щодо використання швидких діагностичних тестів, можуть самостійно проводити безпечне та ефективне тестування *(наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних)*.

*Джерело: Зведені керівні принципи щодо послуг тестування на ВІЛ, 2015 (26).*

У багатьох країнах досі відзначено дефіцит кваліфікованих медичних працівників. Розподіл обов'язків, тобто раціональний перерозподіл завдань від медичних працівників з тривалішою підготовкою до менш кваліфікованих співробітників, – це прагматична відповідь на кадровий дефіцит у сфері охорони здоров'я. Цей підхід спрямований на підвищення ефективності та результативності роботи наявного персоналу для забезпечення надання ПТВ у достатньому обсязі більшій кількості людей.

Залучення кваліфікованих працівників без спеціальної освіти та надання послуг за принципом «рівний–рівному» сприяє розподілу обов'язків. Працівник без спеціальної освіти визначається як будь-яка особа, що виконує функції, пов'язані з наданням медичної допомоги, пройшла підготовку для надання конкретних послуг, але не отримала свідоцтва про медичну, парамедичну або вищу медичну освіту. Працівники без спеціальної освіти можуть пройти професійну підготовку щодо надання всіх послуг з тестування, включаючи інформування перед тестуванням, проведення тестування на ВІЛ з використанням швидких діагностичних тестів, інтерпретацію результатів тестування та встановлення ВІЛ-статусу, надання післятестових консультацій та прив'язки до послуг з профілактики, лікування та догляду. При наданні послуг за принципом «рівний–рівному» також можна використовувати такий підхід професійної підготовки кадрів.

ВООЗ рекомендує залучення працівників без спеціальної освіти, що пройшли відповідне навчання, до надання під наглядом ПТВ як у громаді, так і в медичних закладах. Підхід, заснований на сортувальному тестуванні з використанням одного швидкого діагностичного тесту у громаді або проведенні самостійного тестування на ВІЛ з прив'язкою до подальшого тестування у медичному закладі, свідчить на користь залучення працівників без спеціальної освіти до надання ПТВ на рівні громади.

У розділі 7 наведено додаткову наполегливу рекомендацію щодо розподілу обов'язків при взятті зразків та проведенні тестування у місці



надання допомоги кваліфікованими працівниками без спеціальної освіти в умовах нестачі професійних кадрів.

## 2.7. Підтримка точності та надійності діагностики ВІЛ-інфекції

### Настанова ВООЗ зі стратегій діагностики та тестування на ВІЛ

#### ***Вестерн-блоттінг***

Вестерн-блоттінг та лінійний імуноаналіз не слід використовувати у національних стратегіях і алгоритмах тестування на ВІЛ (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

#### ***Стратегія та алгоритм тестування на ВІЛ***

ВООЗ рекомендовано використання алгоритмів тестування на ВІЛ, що мають позитивну прогностичну цінність принаймні 99%, із комбінацією тестів з чутливістю  $\geq 99\%$  та специфічністю  $\geq 98\%$ .

Перший тест у стратегії і алгоритмі тестування на ВІЛ повинен мати найвищу чутливість, а другий і третій – найвищу специфічність.

Країнам слід розглянути можливість переходу до стратегії трьох тестувань, оскільки якщо ВІЛ-позитивність в межах національних програм ПТВ падає нижче 5%, це означає, що всі люди, які звертаються за ПТВ, повинні мати три послідовних реактивних результати тесту, щоб підтвердити ВІЛ-позитивний діагноз.

При першому тестуванні на ВІЛ у стратегіях і алгоритмах допологового нагляду можна використовувати подвійні швидкі діагностичні тести на ВІЛ/сифіліс.

ВООЗ пропонує використовувати таку стратегію тестування для діагностики ВІЛ, яка підходить для подальшого спостереження, регулярно повертаючи учасникам результати тестування на ВІЛ.

#### ***Повторне тестування перед початком АРТ***

Всі люди з нещодавно діагностованим ВІЛ повинні пройти повторне тестування для підтвердження свого ВІЛ-статусу до початку АРТ, використовуючи ту саму стратегію і алгоритм тестування, що і під час первинного дослідження.

Проведення повторного тестування у людей з ВІЛ, які вже знають свій статус, зокрема отримують лікування, не рекомендовано, оскільки воно може дати невірні результати, якщо людина з ВІЛ знаходиться на АРТ.

*Джерело: Зведена настанова ВООЗ щодо послуг з тестування на ВІЛ, 2019 р. (1).*

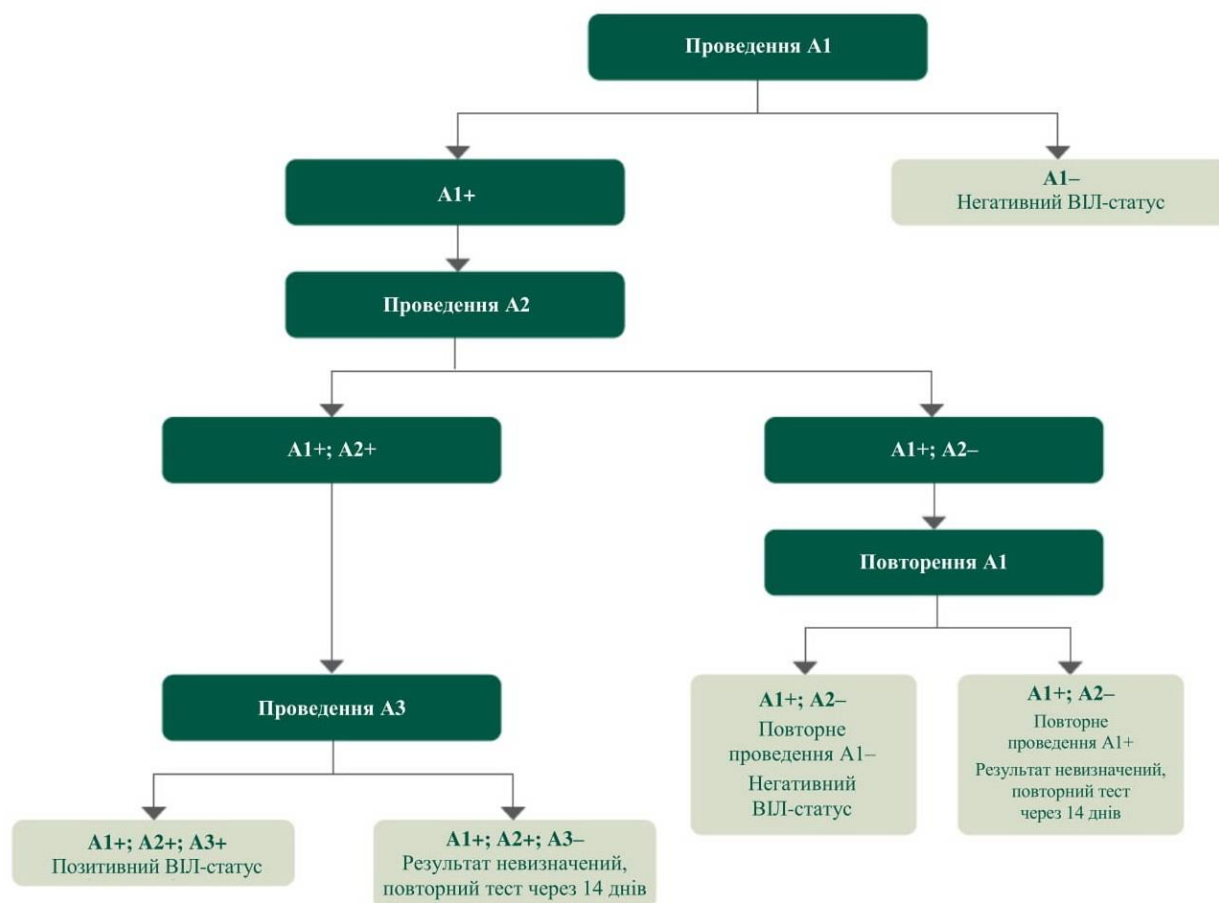
Встановлення правильного діагнозу ВІЛ якомога швидше має вирішальне значення для всіх служб тестування на ВІЛ та національних програм. Точна діагностика дозволяє людям із нещодавно встановленим діагнозом ВІЛ швидко почати АРТ, що має вирішальні переваги для їх

здоров'я і, завдяки направленню за ініціативою медичного працівника (індексне тестування), для здоров'я їх партнерів та громади (1). Для отримання точних результатів у дітей віком старше 18 міс, підлітків та дорослих ВООЗ рекомендує використання стратегії або алгоритму тестування на ВІЛ, у яких поєднують швидкі діагностичні тести і імуноферментний аналіз (ІФА), що при спільному використанні забезпечують позитивну прогностичну цінність не менше 99% (рисунок 2.4). Позитивне прогностичне значення вказує на ймовірність того, що ВІЛ-позитивний діагноз вірний.

ВООЗ рекомендує загальне використання трьох послідовних реактивних результатів тестування для встановлення ВІЛ-позитивного діагнозу. Через зниження рівня поширеності ВІЛ серед осіб, що не отримували лікування (поширеність з поправкою на лікування), і зниження ВІЛ-позитивності у програмах надання ПТВ, країнам, які використовують два послідовні реактивні результати для встановлення ВІЛ-позитивного діагнозу, рекомендовано перейти до використання трьох реактивних результатів тестування, оскільки у цих країнах поширеність з поправкою на лікування і національні показники ВІЛ-позитивності у програмах ПТВ опускаються нижче 5%. Країнам з низьким рівнем поширеності ВІЛ-інфекції, коли національний показник поширеності ВІЛ сягає нижче 5%, необхідно продовжувати використання трьох послідовних реактивних результатів тестування для встановлення ВІЛ-позитивного діагнозу.

ВООЗ також рекомендує відмовитися від використання методів вестерн-блоттінгу та лінійних імуноаналізів у національних стратегіях або алгоритмах тестування на користь більш простих і менш витратних швидких діагностичних тестів та/або ІФА, що сприятиме розширенню тестування, профілактики та лікування ВІЛ. За допомогою швидкого діагностичного тесту кваліфікований працівник без спеціальної освіти може встановити діагноз ВІЛ протягом одного відвідування у медичному закладі або громадському середовищі (1).



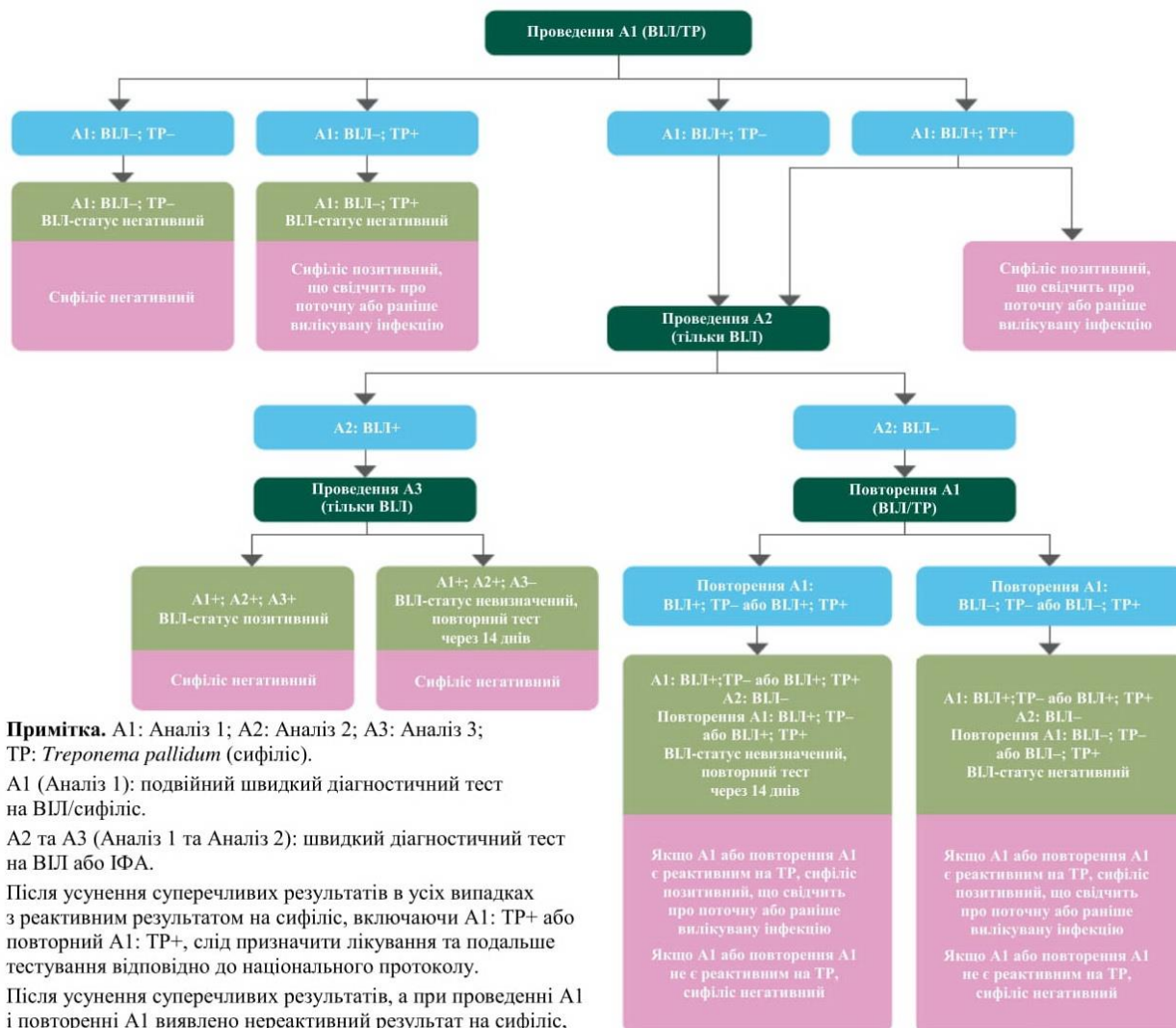


**Примітка.** А1: Аналіз 1 (перший тест); А2: Аналіз 2 (другий тест); А3: Аналіз 3 (третій тест). Аналіз: швидкий діагностичний тест на ВІЛ або ІФА.

### Рисунок 2.4. Стандартна стратегія тестування ВООЗ для діагностики ВІЛ-1 (серед людей віком $\geq 18$ міс)

Як і раніше, ВООЗ рекомендує проведення повторного тестування людей з діагнозом ВІЛ до початку довічного лікування. Це повторне тестування для перевірки ВІЛ-позитивного діагнозу призначене для виявлення людських помилок, зокрема неправильного маркування результатів тесту або виявлення інших випадкових помилок, пов'язаних з обладнанням для тестування, партією або місцем тестування (1). Повторне тестування проводять і серед людей, які живуть з ВІЛ та вже знають свій статус, зокрема серед осіб, які проходять лікування. Причини повторного тестування бувають різними, коли виникають сумніви щодо точності попереднього результату тестування, почуття нездужання або бажання отримати надійне підтвердження ВІЛ-позитивного діагнозу. Таке повторне тестування не рекомендовано проводити у людей, які живуть з ВІЛ і отримують АРТ, через ризик отримання хибних результатів. Для деяких людей, які знають свій ВІЛ-статус, але не почали або припинили лікування, проведення повторного тестування є важливою можливістю почати або відновити отримання медичної допомоги, а також підвищити рівень прихильності, познайомитись з медичними працівниками і долучитись до процесу отримання послуг з лікування та догляду.

За будь-яких умов, для розширення охоплення послугами з тестування та лікування можливим є використання подвійних швидких діагностичних тестів на ВІЛ і сифіліс в якості першого тесту при наданні послуг допологового догляду. На рисунку 2.5 наведено рекомендовану ВООЗ стратегію тестування для подвійного виявлення ВІЛ-інфекції та сифілісу в умовах допологового догляду.



**Рисунок 2.5. Рекомендована ВООЗ стратегія тестування для подвійного виявлення ВІЛ-інфекції і сифілісу в умовах допологового догляду**

Важливо не використовувати швидкі подвійні тести на ВІЛ і сифіліс:

- у жінок з ВІЛ, які отримують АРТ;
- у жінок, в яких вже було діагностовано сифіліс і які вже проходили лікування під час поточної вагітності;
- при повторному тестуванні на ВІЛ.

Додаткові міркування щодо вибору діагностичних засобів для діагностики ВІЛ та використання подвійних швидких діагностичних тестів на ВІЛ і сифіліс під час допологового догляду наведено у розділі 8 Зведеної настанови ВООЗ щодо ПТВ від 2019 р. (1).

Крім того, важливим є впровадження системи контролю якості для будь-якої служби тестування, починаючи від тестування на ВІЛ, що проводять у лабораторіях і медичних закладах, і закінчуючи послугами у громаді, включаючи використання швидких діагностичних тестів із залученням працівників без спеціальної освіти.

Докладні рекомендації щодо впровадження систем якості наведено у розділі 9 Зведеної настанови ВООЗ щодо ПТВ від 2019 р. (1) та інших відповідних публікаціях (28, 29).

## 2.8. Діагностика ВІЛ у немовлят та дітей

### Передумови

Через високі показники смертності протягом першого року життя у немовлят, які живуть з ВІЛ, але не отримували лікування, необхідним є проведення раннього тестування на ВІЛ із швидким отриманням результатів і негайним початком лікування (30, 31). Наявність ВІЛ-інфекції у немовлят може бути остаточно підтверджено лише за допомогою вірусологічного тестування з використанням тесту за методом АНК. Це пов'язано з тим, що материнські антитіла до ВІЛ, які передаються через плаценту, можуть зберігатися у дитини до 18 міс, що унеможливує проведення серологічного тестування для діагностики ВІЛ-інфекції (32, 33). Останнім часом доступ до ранньої діагностики немовлят значно покращився, але у 2020 р. лише 60% всіх немовлят, інфікованих ВІЛ, пройшли тестування до другого місяця життя (19). Все ще наявна затримка в отриманні результатів при тестуванні немовлят призводить до подальшої втрати з каскаду послуг від тестування до лікування (34), отже тільки 30% (35) перинатально інфікованих немовлят мають належну прив'язку до послуг з лікування та догляду і своєчасно починають АРТ. Впровадження інноваційних підходів, таких як проведення тестування у місці надання медичної допомоги та використання тесту за методом АНК при народженні або невдовзі після нього (0–2 дні), може покращити швидке виявлення і прискорити початок лікування у немовлят (4, 36, 37).



**Рисунок 2.6. Комплексний підхід до тестування на ВІЛ немовлят і дітей**

Хоча проведення ранньої діагностики у немовлят має вирішальне значення у зменшенні ризику смертності, також необхідним є для виявлення немовлят і дітей, які живуть з ВІЛ, інфікованих у післяпологовому періоді, або яких пропустили служби діагностики немовлят (рисунок 2.6). Для забезпечення своєчасної діагностики ВІЛ-інфекції у дітей знадобиться комплекс заходів, впроваджених у різних пунктах надання медичної допомоги. Для дітей віком старше 18 міс використовують серологічне тестування (як у дорослих) відповідно до затвердженого національного алгоритму тестування.

Оскільки добровільне консультування і тестування дітей має певні труднощі, тестування на рівні медичних закладів має важливе значення для покращення виявлення дітей, які живуть з ВІЛ, особливо дітей, народжених у матерів, які не вживали заходів з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (3). Визначення ризику інфікування ВІЛ в усіх немовлят і дітей, які звертаються до ключових пунктів надання медичних послуг, зокрема перинатальних центрів, туберкульозних і стаціонарних відділень, та проведення подальшого тестування в осіб, що мають ризик інфікування ВІЛ, сприятиме розширенню виявлення випадків захворювання (5). Впровадження індексного тестування (його також називають сімейним тестуванням) сприяло суттєвому покращенню у виявленні дітей, пропущених у межах програм з діагностики немовлят (38), але необхідним є більш масштабне впровадження цього методу. Насамкінець, для вирішення конкуруючих пріоритетних завдань та використання обмежених ресурсів все частіше розглядають можливість проведення цілеспрямованого тестування з використанням інструментів для підвищення ефективності тестування в умовах, коли низький рівень поширеності може не відповідати застосуванню стандартних підходів (39).

### 2.8.1. Терміни проведення вірусологічного тестування

#### Рекомендація (2016 р.)

Додавання тесту за методом АНК при народженні до існуючих підходів ранньої діагностики у немовлят можна розглянути для виявлення ВІЛ-інфекції у немовлят, які мають ризик інфікування ВІЛ (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (3).

#### Передумови

У немовлят, в яких методом АНК було виявлено ВІЛ при народженні та які були інфіковані ВІЛ, ймовірніше, внутрішньоутробно, стан захворювання прогресуватиме швидко і за відсутності лікування з великою вірогідністю призведе до смерті протягом перших кількох місяців життя (40, 41). Немовлята, інфікування яких відбулося під час пологів чи приблизно у цей

період, можуть не мати такого рівня вірусу, який можна визначити за допомогою методу АНК протягом перших днів чи тижнів життя. На можливість виявлення вірусу у крові за допомогою методу АНК може впливати застосування АРВ-препаратів, які приймає матір або немовля для постнатальної профілактики і які можуть стати причиною отримання хибнонегативних результатів. Однією з цих причин може бути наявність препарату у грудному молоці через прийом матір'ю АРВ-препаратів у період грудного вигодовування. Крім того, оскільки поширеність ВІЛ серед населення знижується в результаті впровадження ефективних заходів щодо запобігання передачі інфекції від матері до дитини, частка хибнопозитивних результатів тестування за методом АНК збільшується, що свідчить про необхідність ефективного підтвердження тих результатів, які було визначено як позитивні (42, 43).

Насамкінець, постійний ризик інфікування ВІЛ під час грудного вигодовування може відтермінувати остаточне визначення ВІЛ-статусу на термін понад 18 міс. Тому визначення оптимального часу проведення і кількості тестувань у немовлят є проблематичним. Наявні підходи до тестування спрямовані на спрощення програм і узгодження термінів тестування з календарем щеплень дітей. Проте, враховуючи нещодавнє зниження вартості тест-систем і розширення програм діагностики немовлят, можна розглянути альтернативні підходи до тестування для максимального охоплення, утримання в системі та своєчасного початку лікування, відстежуючи при цьому динаміку епідемії та передачі інфекції.

Через значне розширення програми «лікувати всіх» (включаючи вагітних жінок і жінок, що годують грудьми), посилення післяпологової профілактики та профілактики передачі інфекції від матері до дитини, а також підвищення показників післяпологової передачі, виникають певні ускладнення при проведенні діагностики немовлят. Діагностика немовлят більше не може обмежуватися проведенням одного тесту, оскільки існує необхідність проведення додаткових тестувань протягом усього періоду ризику інфікування ВІЛ. Таким чином, слід врахувати додаткові аспекти для посилення каскаду послуг з тестування немовлят протягом усього періоду ризику інфікування, зокрема забезпечення негайного початку АРТ у немовлят, в яких виявлено позитивний ВІЛ-статус.

#### **Обґрунтування та доказові дані**

Оптимальність часу проведення вірусологічного тесту з діагностики ВІЛ-інфекції для немовлят визначається чотирма факторами: 1) коли відбулося інфікування (під час внутрішньоутробного розвитку, під час пологів або у післяпологовому періоді під час грудного вигодовування); 2) чутливість, специфічність та прогностичне значення використовуваного тесту; 3) ризик смертності з розбивкою за віком; 4) утримання у системі послуг з тестування та лікування (4). Відповідні доказові дані, на основі яких було сформульовано цю рекомендацію, включають криві виживання, наявні дані про каскад послуг від тестування до лікування та дані нещодавнього огляду щодо діагностичної точності методу АНК для тестування при народженні (0–2 дні) і у віці від чотирьох до шести тижнів у контексті впливу АРВ-препаратів (44).



Хоча існують певні занепокоєння щодо потенційної затримки виявлення ВІЛ в результаті впливу АРВ-препаратів (42, 43), на сьогодні не виявлено жодних прямих доказів того, що ефективність застосування методу АНК на СКК у немовлят віком від чотирьох до шести тижнів є нижчою у контексті впливу АРВ-препаратів (сукупна чутливість і специфічність становили 100 і 99,03% відповідно; 95% ДІ 98,19–99,88%). Проте якість наявних доказових даних низька, тому необхідним є термінове отримання додаткових даних щодо результатів вірусологічного тестування, особливо у контексті прийому АРВ-препаратів матір'ю і розширення (протягом тривалого часу, з використанням ряду лікарських засобів) післяпологової профілактики у немовлят. Враховуючи наявні дані, можливість виявлення факту інфікування як у період внутрішньоутробного розвитку, так і під час пологів, а також враховуючи відповідне надання стандартних послуг з охорони здоров'я матері і дитини, зокрема проведення планових візитів з вакцинації і профілактики ко-тримоксазолом, вік від чотирьох до шести тижнів залишається критичним проміжком для проведення вірусологічного тестування, як це рекомендовано наявною стратегією тестування (16).

Точність діагностичних тестів було переглянуто у 2015 р. (44) для визначення доцільності додавання тесту за методом АНК при народженні задля виявлення перинатального інфікування ВІЛ. Було виявлено два дослідження із загальною чутливістю 67,8% (95% ДІ 60,9–74,8%) і специфічністю 99,73% (95% ДІ 99,4–100%), що відображає складність виявлення інфікування під час пологів. Через відносно низьку чутливість, про що свідчать наявні дані, проведення одного тестування за методом АНК при народженні, ймовірно, може не виявити наявного інфікування, тому цей метод слід розглядати як додатковий варіант тестування, а не заміну існуючого підходу до тестування у віці від чотирьох до шести тижнів.

Загалом слід відзначити недостатню кількість емпіричних доказових даних для надання рекомендації щодо поточного впровадження методу АНК для тестування при народженні чи у перші дні після народження (0–2 дні) до основних способів покращення результатів у немовлят та досягнень програми. Проте існує ряд потенційних переваг на підтримку застосування такого підходу, адже він надає додаткову можливість для тестування та сприяє ранньому виявленню інфікованих немовлят в умовах недостатнього розширення масштабів діагностики немовлят. Проведення тестування при народженні із негайним початком АРТ та прив'язкою до послуг із догляду потенційно впливає на зниження рівня ранньої смертності та захворюваності, що спостерігається у немовлят, інфікованих у період внутрішньоутробного розвитку, і в яких захворювання прогресує швидше. З огляду на перспективи планування, існують потенційні переваги (проте бракує досвіду) додавання методу АНК до тестування при народженні (0–2 дні) та певні сумніви між рівнем клінічних переваг й виникненням потенційних труднощів у лікуванні новонароджених, а також потенційні складнощі та витрати, пов'язані із впровадженням додаткового тесту у нових пунктах надання послуг. Також виникає низка проблем, пов'язаних з початком лікування новонароджених і недоношених немовлят, враховуючи доступні на сьогодні АРВ-препарати для цієї вікової групи (див. розділ 4.3).



За даними обговорення у фокус-групах (45) із залученням 105 жінок, які живуть з ВІЛ, з Кенії, Намібії та Нігерії, проведеного у 2015 р., впровадження більш раннього тестування немовлят може бути прийнятним, оскільки матері зацікавлені в тому, щоб уникнути прогресування захворювання у немовлят. Проте існують також занепокоєння щодо недостатнього розуміння потенційної необхідності проведення повторного тестування у немовлят з негативними результатами тесту за методом АНК і пов'язаних з цим втрат для подальшого спостереження, а також ризик виникнення ускладнень, пов'язаних з потенційним емоційним перенавантаженням жінок відразу після пологів і проблем збереження конфіденційності у присутності членів сім'ї, партнерів та інших осіб у пологових відділеннях. Загалом, жінки у фокус-групах виявили деяке небажання погоджуватися на планове вірусологічне тестування при народженні і більше воліли мати широкий вибір варіантів.

Моделювання (46), проведене у 2015 р., допомогло оптимізувати тестування у віці шести тижнів перед додаванням тесту за методом АНК при народженні. Крім того, було висунуто припущення, що при ідеальному сценарії повного охоплення та утримання у системі (100% немовлят, інфікованих ВІЛ, проходять тестування і зберігаються у системі надання послуг від тестування до лікування) стратегії з двома тестами за методом АНК (з першим тестом при народженні і другим тестом через шість тижнів) покращать показники виживаності порівняно до використання одного тесту у віці шести тижнів. Будь-яка програма тестування, будь то при народженні або протягом шести тижнів, повинна мати механізм швидкого повернення результатів тестування і прив'язки немовлят, які живуть з ВІЛ, до послуг із догляду та АРТ. На основі програмних, клінічних та витратних даних щодо немовлят із ризиком інфікування ВІЛ з Південної Африки було проведено моделювання, за даними якого програма тестування при народженні та у віці шести тижнів може бути дуже економічно ефективною в умовах, подібних до таких у Південній Африці. За даними моделювання, кількість отримання хибнопозитивних результатів може бути значущою (близько 30 позитивних результатів із 100 можуть бути хибнопозитивними), навіть при відносно високій специфічності тесту (98,0–99,0%), особливо якщо ризик передачі інфекції від матері до дитини низький (менше 2% протягом шести тижнів). Задля мінімізації токсичності, стигми та витрат на тестування неінфікованих немовлят із хибнопозитивним результатом проведення підтверджувального тестування є критично важливим.

Враховуючи ризики, переваги, можливу прийнятність та потенційну економічну ефективність, у Зведеній настанові ВООЗ щодо ВІЛ 2016 р. (3) рекомендовано розглядати додавання тесту за методом АНК при народженні або невдовзі після народження (0–2 дні) виключно у випадку, якщо це доцільно, але тільки паралельно із зміцненням та розширенням наявних підходів до тестування немовлят. Наявні рекомендації відносно того, що в немовлят із позитивним результатом першого вірусологічного тесту слід починати АРТ без жодних зволікань, залишаються важливими. Проте необхідно зібрати другий зразок для підтвердження початкового позитивного

результату вірусологічного тесту. Негайний початок АРТ рятує життя, тому його не слід відкладати, очікуючи на результати підтверджувального тесту.

### **Міркування щодо впровадження**

У міру подальшого розширення програм діагностики немовлят необхідно докласти максимальних зусиль для покращення впровадження тесту за методом АНК, посилення утримання у системі від тестування до лікування, забезпечення підтвердження позитивних результатів тестування за методом АНК з використанням другого зразку і гарантування того, що немовлята з негативним результатом тесту за методом АНК залишаться у системі до встановлення остаточного діагнозу. Якщо розглядається можливість додавання тесту за методом АНК при народженні, слід забезпечити ефективну прив'язку до скринінгу на ВІЛ у матері під час пологів, дотримуючись наступних заходів:

- збір даних під час впровадження щодо ефективності і доцільності тестування при народженні;
- покращення впровадження та утримання в каскаді послуг від тестування до лікування;
- активне відстеження немовлят з негативним результатом тесту за методом АНК при народженні, щоб гарантувати їх повернення через шість тижнів для повторного тестування і початку прийому ко-тримоксазолу;
- у немовлят з позитивним результатом тесту при народженні проведення повторного тестування якомога швидше з використанням другого зразку, при цьому починаючи АРТ одразу після отримання першого позитивного результату і припиняючи, якщо результат другого тестування буде негативним.

Деякі країни вже почали впровадження тестування за методом АНК при народженні. Враховуючи досвід цих країн, нижче наведено деякі міркування щодо впровадження (24).

• Країни, які розглядають можливість впровадження тестування при народженні, повинні критично проаналізувати поточні показники та можливості посилення шеститижневого тестування та загальної програми діагностики немовлят, а також переглянути ключові показники (такі як охоплення вакцинацією PENTA 1 та кількість відвідувачів) для більш повного визначення потенційної користі від тестування при народженні. Наприклад, в умовах, коли кількість відвідувачів є значно нижчою, ніж охоплення вакцинацією PENTA 1 (шість тижнів), додаткова цінність тестування при народженні як засобу для розширення діагностики немовлят може бути обмеженою.

• Впровадження пілотних проєктів є корисним для отримання національного досвіду щодо цього інноваційного підходу до тестування, але для загального визначення ефективності необхідним є отримання даних про доцільність цього методу і вплив на прискорений початок АРТ.

- Очікується, що впровадження цільових підходів з тестуванням при

народженні тільки немовлят з високим ризиком інфікування сприятиме отриманню кращих результатів, ніж звичайне тестування при народженні. Цей підхід потенційно може бути менш витратним і справляти менше навантаження на працівників охорони здоров'я.

- Активне відстеження немовлят з негативними результатами тестування за методом АНК при народженні має вирішальне значення для забезпечення їх повернення через шість тижнів для повторного тестування і початку профілактики ко-тримоксазолом; можна розглянути можливість створення індивідуальних ідентифікаторів пацієнтів або впровадження інших інноваційних механізмів (таких як штрих-коди) для відстеження немовлят.

- Для оптимізації переваг тестування за методом АНК при народженні вкрай важливим є надання результатів тестування медичним працівникам та особам, які проводять огляд, у найшвидші терміни. За можливості, слід використовувати підхід з тестуванням і отриманням результатів в той самий день.

- Тестування при народженні є прийнятним для матерів, проте потребує розширення кадрових ресурсів, наявності кваліфікації для взяття зразків крові у новонароджених, необхідності забезпечення можливості взяття зразків та отримання результатів у неробочий час, прив'язки до АРТ і наявності загальної системи діагностики немовлят (запас витратних матеріалів, налагоджені механізми передачі зразків і швидке отримання результатів).

- Запорукою ефективного впровадження є забезпечення новонароджених, ідентифікованих як ВІЛ-інфікованих, негайною прив'язкою до лікування, а також доступністю відповідних віковій групі препаратів для початку лікування.

- Для контролю за наданням послуг, наглядом, наставництвом і циклом підвищення якості необхідним є впровадження належного керівництва і координації.

### **Забезпечення точної інтерпретації результатів тестування немовлят віком 9 міс**

У зведеній настанові ВООЗ щодо ВІЛ 2016 р. (3) рекомендовано використання швидких діагностичних тестів для оцінювання ризику інфікування ВІЛ серед немовлят віком до чотирьох місяців, а у немовлят віком 4–18 міс ризик інфікування ВІЛ має бути встановлений шляхом проведення тестування у матері. Якщо тестування матері провести неможливо, у настанові наголошено, що негативний результат швидкого діагностичного тесту у немовлят віком 4–18 міс не можна вважати остаточним виключенням ризику інфікування ВІЛ. У вставці 2.6 наведено міркування щодо впровадження.

Як зазначено у зведеній настанові ВООЗ щодо ВІЛ 2016 р. (3), швидкі діагностичні тести є серологічним дослідженням, яке також може бути використано для виключення ризику інфікування ВІЛ у здорових немовлят віком 9 міс і старше. Проте зміни у динаміці передачі, а також у стратегії та практиці, ускладнили використання швидких діагностичних тестів для визначення ВІЛ-статусу. Немовлята зазнають впливу лікарських засобів в результаті впровадження стратегії «лікувати всіх» для матерів та посилення післяпологової профілактики у ВІЛ-інфікованих немовлят, що, можливо,

призводить до зниження вірусного навантаження і затримки вироблення антитіл у немовлят, які живуть з ВІЛ. Врешті-решт, виникнення інфекції у матері на пізніх строках вагітності або у післяпологовому періоді могло призвести до відсутності пасивної передачі антитіл ВІЛ інфікованому немовляті. Ці фактори все більше ставлять під загрозу точність результатів швидких діагностичних тестів при використанні для виключення інфекції у немовлят віком 9 міс, що мають ризик інфікування ВІЛ. Ці побоювання підтверджено даними з Кенії та Уганди (47, 48), де у 15–40% дітей віком до двох років, ідентифікованих як ВІЛ-позитивні, було отримано позитивний результат тесту за методом АНК, але негативний результат швидкого діагностичного тесту.

**Вставка 2.6. Використання швидких діагностичних тестів: міркування щодо впровадження**

- Як і раніше, пріоритетну увагу слід приділяти тестуванню матерів для визначення статусу впливу інфекції у немовлят і дітей віком до 18 міс.
- За відсутності матері або неможливості проведення в неї тестування, у дитини слід провести швидкий діагностичний тест, але негативні результати у немовлят віком старше 4 міс остаточно не виключають ризику інфікування і знадобиться проведення подальшого тестування.
- За відсутності матері або неможливості проведення в неї тестування, якщо у дитини наявні ознаки і симптоми ВІЛ-інфекції, слід провести тестування за методом АНК.
- Після отримання позитивного результату будь-якого швидкого діагностичного тесту у матері або немовляти слід провести тестування за методом АНК, а у разі отримання позитивного результату – провести підтверджувальне тестування за методом АНК.

Швидке діагностичне тестування у дев'ять місяців було спочатку рекомендовано настановою ВООЗ щодо діагностики ВІЛ-інфекції у немовлят і дітей 2010 р. (49) для охоплення тестуванням за методом АНК дітей з ризиком інфікування ВІЛ, що, ймовірно, матимуть ВІЛ-інфекцію (наприклад, за наявності позитивного результату швидкого діагностичного тесту) в якості міри економії. Проте через зниження показників передачі інфекції від матері до дитини, доступність та зниження вартості тесту за методом АНК, зміни динаміки передачі та впливу лікарських засобів, а також той факт, що швидкі тести є менш ефективними при визначенні необхідності тестування за методом АНК, такий цілеспрямований підхід може бути менш переконливим. Крім того, додаткове ускладнення програми і ризик отримання хибних результатів тестування мають також непередбачені наслідки.

Таким чином, враховуючи наведені дані та ризик виникнення певних ускладнень, тепер можна розглянути можливість заміни проведення швидкого діагностичного тесту у дев'ять місяців на тест за методом АНК, що зведе до

мінімуму ризик помилки інтерпретації результатів та спростить алгоритм тестування немовлят.

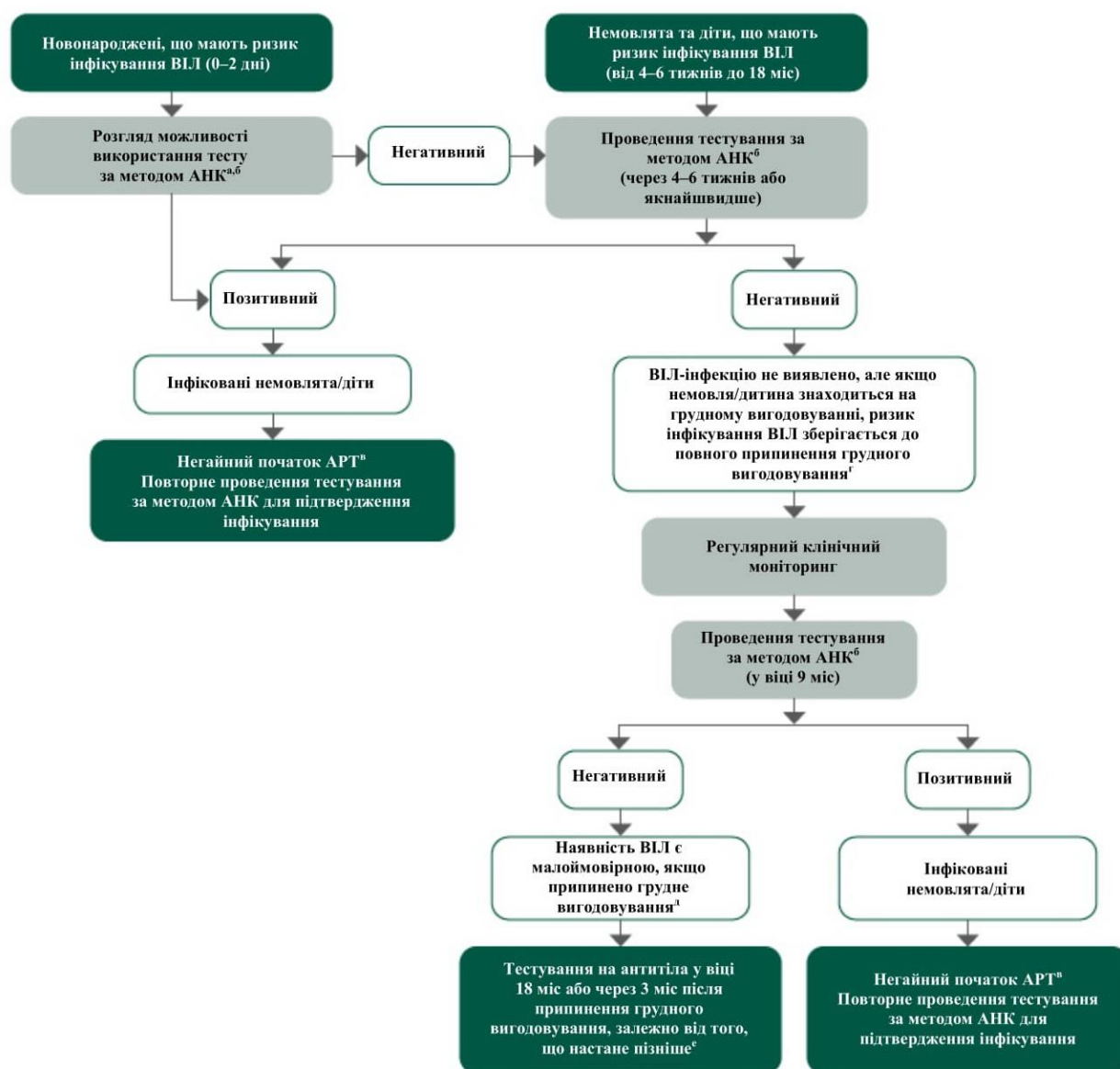
### **2.8.2. Алгоритм діагностики немовлят**

Діагностика немовлят протягом усього періоду впливу інфекції має вирішальне значення для виявлення всіх немовлят і дітей, які живуть з ВІЛ та потребують лікування. Існує декілька заходів, включаючи рекомендації про те, коли проводити тестування, де проводити тестування і за допомогою чого проводити тестування, спрямованих на покращення виявлення випадків захворювання і швидку прив'язку до лікування.

Деякі ключові міркування щодо нового спрощеного алгоритму (рисунок 2.7):

- оцінювання ризику інфікування ВІЛ шляхом проведення швидкого діагностичного тесту у матері;
- проведення тесту за методом АНК у немовлят віком 9 міс, що мають ризик інфікування ВІЛ, за наявності або відсутності симптомів, навіть якщо попередні результати тесту за методом АНК були негативними;
- проведення негайного повторного тестування при отриманні невизначених результатів та надання пріоритету у вирішенні цього питання;
- проведення підтверджувального тестування після отримання будь-якого позитивного результату;
- забезпечення регулярного спостереження за всіма немовлятами, що мають ризик інфікування ВІЛ, до встановлення остаточного діагнозу, включаючи надання профілактики ко-тримоксазолом, проведення клінічного огляду та оцінювання харчування.

Нарешті, продовження утримання немовлят під доглядом залишається критично важливим до закінчення періоду впливу ВІЛ-інфекції. Слід докласти додаткових зусиль для встановлення остаточного діагнозу у віці 18 міс або через 3 міс після закінчення грудного вигодовування, залежно від того, що станеться пізніше. Хоча охоплення немовлят традиційним тестуванням через шість тижнів після народження збільшується, все частіше розглядають більш ранні терміни проведення тестування через мінливу динаміку передачі і збільшення впливу лікарських засобів, що свідчить про необхідність додаткових зусиль для продовження спостереження протягом усього періоду впливу ВІЛ-інфекції. Мета полягає в тому, щоб забезпечити виявлення та лікування всіх ВІЛ-інфікованих немовлят, зокрема інфікованих у післяпологовому періоді.



**Примітка.** <sup>а</sup>Спираючись на Зведену настанову ВООЗ щодо АРТ 2016 р. (3), можна розглянути можливість додавання тесту за методом АНК при народженні до діючого алгоритму тестування.

<sup>б</sup>У пункті надання медичної допомоги тест за методом АНК може бути використаний для діагностики ВІЛ-інфекції, а також для підтвердження позитивних результатів.

<sup>в</sup>Негайний початок АРТ. Одночасно слід повторити тестування для підтвердження інфікування. У міру розширення лікування матерів і зниження частоти передачі інфекції від матері до дитини очікуваним є збільшення кількості хибнопозитивних результатів, тому важливим є проведення повторного тестування після отримання першого позитивного результату тесту за методом АНК, щоб уникнути непоказаного лікування, особливо в умовах з більш низькими показниками передачі. Якщо результат другого тесту негативний, перед припиненням АРТ слід провести третє тестування за методом АНК.

<sup>г</sup>Для дітей, які ніколи не перебували на грудному вигодовуванні, додаткове тестування після негативного результату тесту за методом АНК на 4–6-му тижні включено до цього алгоритму для обліку потенційних хибнонегативних результатів тестування за методом АНК.



<sup>д</sup>Ризик передачі ВІЛ зберігається протягом всього періоду грудного вигодовування. Якщо тест у 9 міс проводиться раніше, ніж через 3 міс після припинення грудного вигодовування, ризик інфікування протягом останніх днів грудного вигодовування може бути пропущено. Повторне тестування у 18 міс або через 3 міс після припинення грудного вигодовування (залежно від того, що станеться пізніше) має бути проведено для остаточного визначення ВІЛ-статусу.

<sup>е</sup>Якщо грудне вигодовування триває більше 18 міс, остаточне визначення ВІЛ-статусу може бути проведено лише після його повного припинення. Якщо грудне вигодовування закінчується до 18 міс, остаточний діагноз ВІЛ-статусу за допомогою тестування на антитіла може бути поставлений тільки після 18 міс. Тестування на антитіла слід проводити не менше ніж через 3 міс після припинення грудного вигодовування (для виявлення антитіл до ВІЛ). У немовлят віком до 18 міс підтвердити наявність інфекції можна за допомогою методу АНК. Якщо дитині більше 18 міс, негативний результат тестування на антитіла до ВІЛ підтверджує, що немовля неінфіковане; позитивний результат підтверджує, що немовля інфіковане.

### **Рисунок 2.7. Спрощений алгоритм діагностики немовлят**

#### **Підтверджувальне тестування**

За даними дослідження щодо економічної ефективності, проведеного для визначення вартості підтверджувального тесту за різними сценаріями, таке тестування дійсно є економічно доцільним (50). Також було виявлено, що без підтверджувального тестування в умовах, коли показники передачі від матері до дитини є подібними до таких у Південній Африці, понад 10% немовлят, в яких починають АРТ, насправді можуть не бути ВІЛ-інфікованими. Підтверджувальне тестування для позитивних результатів з використанням нового зразка, відповідно до рекомендацій ВООЗ, може це попередити, хоча ця стратегія не впроваджується послідовно (вставка 2.7).

Програми мають забезпечити всім дітям, які зазнали впливу ВІЛ, нагляд і проведення належного тестування протягом усього періоду впливу ВІЛ, а всім немовлятам з позитивним результатом тестування – проведення підтверджувального тестування. Крім того, осіб, що неодноразово отримували невизначений результат тестування, слід активно відстежувати, брати під нагляд і проводити в них повторне тестування – їх ВІЛ-статус має бути встановлений.

#### **Вставка 2.7. Надання пріоритету проведенню підтверджувального тестування при отриманні позитивних і невизначених результатів**

- Загальне зниження показників передачі інфекції від матері до дитини призвело до побоювань щодо отримання хибнопозитивних і невизначених результатів тестування.
- Люди з невизначеними результатами потребують негайного повторного тестування, проведеного відповідно до стандартних операційних процедур (рисунок 2.8).
- Люди, що неодноразово отримували невизначений результат тестування, потребують залучення багатопрофільної команди медичних працівників для підтримки, відстеження та визначення ВІЛ-статусу.

- У програмах АРТ слід надавати пріоритет підтверджувальному тестуванню всіх позитивних результатів з використанням нового зразку.
- До встановлення остаточного ВІЛ-статусу необхідно проводити клінічний моніторинг та подальше тестування згідно національного графіку обстеження немовлят.

Нарешті, тестування немовлят на місцях здійснюється в декількох країнах і за різних умов (див. розділ 2.8.3). Раніше бракувало доказових даних щодо проведення підтверджувального тестування після отримання позитивних результатів у немовлят за місцем надання медичної допомоги, але після публікації у 2016 р. Зведеної настанови ВООЗ щодо ВІЛ (3) було отримано результати декількох досліджень щодо ефективності такого підходу. Дві технології для діагностики немовлят у місцях надання медичної допомоги включено до списку попередньо схвалених діагностичних продуктів ВООЗ *in vitro* (51). Результати як лабораторних, так і клінічних досліджень свідчать про ефективність, порівнянну з результатами лабораторних технологій (52). Крім того, було опубліковано два дослідження впливу на пацієнтів, в яких відзначено суттєве покращення результатів лікування пацієнтів при використанні технологій для ранньої діагностики немовлят у місцях надання медичної допомоги (53, 54). Враховуючи отримання цих оновлених даних, тестування немовлят у місці надання медичної допомоги може бути використано для підтвердження позитивних результатів тестування.

### 2.8.3. Методи діагностики для тестування немовлят

#### Рекомендація (2021 р.)

Для діагностики ВІЛ у немовлят та дітей віком до 18 міс слід використовувати тестування за методом АНК у місці надання медичної допомоги (*наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних*).

*Джерело:* Оновлені рекомендації щодо профілактики ВІЛ, діагностики немовлят, початку антиретровірусної терапії та моніторингу (22).

#### Передумови

Хоча останнім часом в умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції здебільшого було проведено значне інвестування для вдосконалення діагностичних мереж, централізованих лабораторій і мереж взяття зразків, суттєве покращення доступності тестування немовлят і початку в них лікування не відбулося такими ж темпами. Все ще залишаються певні проблеми і перешкоди. Насамперед у 2019 р. лише 60% немовлят зазнали інфікування ВІЛ протягом перших двох місяців життя (19). Крім того, лише 53% дітей віком до 15 років, які живуть з ВІЛ, отримували АРТ у 2019 р. Смертність через відсутність лікування у перинатально інфікованих немовлят сягає максимуму у віці від двох до трьох місяців, при цьому близько 35% вмирають у віці до 12 міс, а 52% – до 24 міс (40, 55). За даними нещодавно проведеного систематичного огляду лабораторних тестувань немовлят за стандартами надання медичної допомоги відзначено, що середній термін від

взяття зразків до отримання результатів у медичному закладі становив 4,5 дня (34). Різниця у часі при порівнянні отримання результатів у медичному закладі та безпосередньо у місці надання медичних послуг становила 4 дні. Середній вік немовлят при проведенні тестування становив 74 дні; проте середній вік на початку лікування становив 214 днів (7 міс). Крім того, у підгрупі дослідження немовлят, які живуть з ВІЛ, 15% померли у період між тестуванням і початком АРТ.

Тести за методом АНК для діагностики ВІЛ у немовлят з отриманням результатів у день взяття зразків, подібні до тих, що використовують для тестування на ВІЛ у дітей старшого віку і дорослих, тепер доступні на ринку і схвалені регулюючими органами (51). Для деяких доступних технологій на основі нуклеїнових кислот використовують пристрої, які також можна використовувати для проведення інших молекулярних досліджень при діагностиці різних захворювань. Зараз знаходяться на стадії розроблення додаткові тести без використання спеціальних пристроїв. У 2016 р. ВООЗ було умовно рекомендовано використання технології тестування у місці надання медичної допомоги для діагностики немовлят (3). Це було засновано на доказових даних низької якості, отриманих в результаті проведення двох досліджень щодо діагностичної точності, доступних на той час. Подальші дослідження, включаючи вплив на пацієнта та клінічні дослідження, було завершено, і рекомендації було оновлено на початку 2021 р. (22).

### **Обґрунтування та доказові дані**

#### *Короткий виклад результатів огляду*

Для систематичного огляду (56) клінічних наслідків проведення діагностики немовлят у місці надання медичної допомоги з отриманням результатів у день тестування порівняно до використання лабораторного тестування було виявлено сім досліджень (53, 54, 57–61) за участі понад 37 000 немовлят з 15 країн Африки на південь від Сахари. До огляду увійшли два рандомізованих контрольованих дослідження та декілька докладно описаних великих когортних досліджень. У дослідженнях проводили безпосереднє порівняння результатів, отриманих у медичних закладах, та результатів тестування у місці надання медичних послуг, отриманих у той самий день. Дані та результати всіх досліджень були узгодженими. Більшість досліджень мали низький ризик виникнення систематичної похибки (включаючи терміни отримання результатів), за винятком випадків збереження результатів лікування і смертності (при цьому було виявлено значний ризик виникнення систематичної похибки), враховуючи обмежену кількість досліджень та незначний обсяг вибірки. Загальну якість доказових даних цього огляду було визначено як високу.

*Середній термін очікування від взяття зразку до отримання результату особою, що проводить догляд за немовлям*

Проведення тестування у місці надання медичної допомоги з отриманням результату в той самий день значно скоротило період часу, необхідного для надання результату особі, що проводить догляд за немовлям (висока якість доказових даних). В усіх семи дослідженнях середній час від взяття зразків до отримання результатів особою, що проводить догляд за

немовлям, становив 0 днів (95% ДІ 0–0 днів) при тестування у місці надання медичної допомоги незалежно від використовуюваного тесту, віку дитини або типу медичного закладу. Результати було повернуто в той самий день у 97% випадків при тестуванні у місці надання медичних послуг порівняно до 0% при використанні стандартного протоколу тестування. При стандартному тестуванні середній термін очікування від взяття зразків до отримання результату особою, що проводить догляд за немовлям, становив 35 днів (діапазон 8–125 днів; 95% ДІ 35–37 днів). У п'яти з семи досліджень середній термін очікування при отриманні результату становив понад 30 днів. За даними шести досліджень, середній термін очікування від взяття зразків до початку АРТ у немовлят зі встановленим позитивним ВІЛ-статусом становив 0 днів (95% ДІ 0–1) при проведенні тестування у місці надання медичної допомоги (2–6,8). При тестуванні у місці надання медичної допомоги у 51% немовлят, які живуть з ВІЛ, було розпочато АРТ у день взяття зразків порівняно до 0% при проведенні стандартного тестування. При проведенні стандартного тестування середній термін очікування від взяття зразків до початку лікування становив 40 днів (діапазон 6–127 днів; 95% ДІ 34–43 дні). Загалом було відзначено високу якість доказових даних.

*Частка немовлят, які живуть з ВІЛ та починають лікування протягом 60 днів*

Загальна частка немовлят, які живуть з ВІЛ та почали лікування протягом 60 днів, становила 90% при проведенні тестування в пункті надання медичної допомоги порівняно до 54% при стандартному тестуванні. Коефіцієнт ймовірності початку лікування протягом 60 днів становив 7,9 (95% ДІ 5,4–11,5). Загалом було відзначено високу якість доказових даних.

*Утримання під наглядом та смертність*

У двох дослідженнях було представлено дані щодо подальшого нагляду за немовлятами, які живуть з ВІЛ, після встановлення діагнозу і початку лікування (53, 59). За даними першого дослідження, проведеного у Мозамбіку, немовлята, що проходили тестування у місці надання медичної допомоги, мали значно вищі показники утримання під наглядом після 90 днів спостереження порівняно до аналогічних показників при проведенні стандартного тестування (скоригований коефіцієнт 1,40) (53). За даними другого дослідження, проведеного у Замбії, високі показники смертності відзначено в обох групах, але не було виявлено статистично значущих відмінностей у показниках смертності або пригнічення вірусу у віці 12 міс; проте обсяг вибірки був невеликим: тільки 20 із 81 немовля з ВІЛ-інфекцією залишилися живі і перебували під наглядом протягом 12 міс з обох груп (59). Загалом було відзначено дуже низьку якість доказових даних.

Систематичний огляд мав декілька обмежень. Насамперед всі дослідження було проведено у країнах Африки на південь від Сахари, хоча це обумовлено тим фактом, що понад 90% вертикальної передачі ВІЛ припадає на Африканський регіон ВООЗ. Хоча у більшості досліджень був низький ризик виникнення систематичної похибки щодо збереження результатів лікування та смертності, ризик упередженості та неточності даних було

визначено як суттєвий, враховуючи обмежену кількість досліджень та невеликий обсяг вибірки. Надання послуг за принципом «віялоподібної структури» та «ближнього пункту надання медичної допомоги» не можна було проаналізувати з урахуванням наявних даних. У деяких дослідженнях результати тестування за принципом «віялоподібної структури» було наведено разом із результатами, отриманими у пункті надання медичних послуг того ж дня, тому їх було виключено через неможливість диференціювати тестування з отриманням результатів того ж дня та провести порівняння з тестуванням у найближчому пункті надання медичної допомоги. Хоча отримані дані свідчать про те, що надання результатів у день тестування сприяє покращенню показників початку лікування, проведення додаткових досліджень щодо порівняння тестування у пункті надання медичної допомоги з отриманням результатів того ж дня, тестування у найближчому пункті надання медичної допомоги (очікування результатів менше семи днів) та стандартного тестування (лабораторне дослідження) забезпечить більш надійну основу для оцінювання цього результату.

### **Витрати та економічна ефективність**

Узагальнення наявних моделей економічної ефективності було розроблено з використанням чотирьох досліджень щодо рентабельності та двох загальних підходів до моделювання (62). Модель Університету Джонса Гопкінса було орієнтовано на країни Африки на південь від Сахари і Замбію (63, 64); педіатричну модель CEPAC (Cost-effectiveness of Preventing AIDS Complications – економічна ефективність профілактики ускладнень СНІДу) було орієнтовано на Зімбабве (65, 66). В усіх дослідженнях відзначено, що тестування у місці надання медичної допомоги було б економічно доцільнішим, ніж стандарт медичної допомоги, визначений у кожному дослідженні. Перевагами для здоров'я вважали збереження років життя, додаткову кількість людей, що почали АРТ, і запобігання смертності. У більшості сценаріїв інтеграція або спільне використання платформ для виявлення різних захворювань (тестування на ТБ Xpert<sup>®</sup> або тестування на визначення вірусного навантаження ВІЛ) свідчило на користь тестування у місці надання медичної допомоги порівняно до стандарту медичної допомоги. У Замбії тестування у місці надання медичної допомоги коштувало на 752 долари США менше, ніж стандарт медичної допомоги, на одну додаткову людину, що починає АРТ, при спільному використанні пристроїв в межах програм протидії ТБ та ВІЛ.

### **Доступність**

На сьогодні діагностичні тести для немовлят у місці надання медичної допомоги коштують 15–25 доларів США за тест, а обладнання для проведення тестування – близько 15 000 доларів США.

Зараз доступність тестування у пунктах надання медичної допомоги з отриманням результатів того ж дня у чотирьох країнах з високим рівнем поширеності ВІЛ (Замбія, Малаві, Мозамбік, Уганда), за підрахунками, вже становить 30–50%. Передбачувані додаткові витрати на розширення доступу

до 70%, 80% або 90% для немовлят, що мають ризик інфікування ВІЛ, з використанням технології тестування у місці надання медичної допомоги становитимуть 60, 109 і 194 долара США відповідно (67).

Ці витрати, як на медичне обслуговування, так і на лабораторне тестування, можуть бути амортизовані в межах (але їх не було розраховано) інших програм, зокрема програми із боротьби з ТБ, в яких використовують те саме обладнання. Решта немовлят з ризиком інфікування ВІЛ потребуватимуть доступу до лабораторного тестування.

Впровадження тестування у місці надання медичної допомоги в цих чотирьох країнах призведе до того, що значно більше дітей, які живуть з ВІЛ, почнуть АРТ. При розширенні до 70%, 80% або 90% обсягу тестування немовлят у пунктах надання медичної допомоги 149 000, 162 000 або 175 000 немовлят, які живуть з ВІЛ, відповідно почали б лікування порівняно лише до 110 000 в умовах нинішніх показників тестування у пунктах надання медичної допомоги. Це призведе до витрат у розмірі від 325 до 622 доларів США на кожну додаткову людину, що починає АРТ.

З етичних міркувань побоювання щодо витрат не повинні бути перешкодою для впровадження. Якщо клінічні дані та дані громадської охорони здоров'я на користь впровадження цього методу такі переконливі, як здається, то світова спільнота охорони здоров'я повинна співпрацювати з національними урядами та місцевими органами влади для забезпечення тестування немовлят на місцях. Подальші шляхи включатимуть звернення до міжнародних агентств і безпосередньо до компаній-виробників для максимального зниження витрат.

### **Цінності та вподобання**

У дослідженні, проведеному в Кенії (74 інтерв'ю та 7 обговорень у фокус-групах) та Зімбабве (85 інтерв'ю та 8 обговорень у фокус-групах) серед членів та лідерів громад, було зібрано дані до введення тестування у місці надання медичної допомоги та після його впровадження протягом принаймні трьох місяців (68). Скорочення часу на очікування результатів тестування знизило занепокоєння з приводу ВІЛ-статусу дитини і сприяло прискоренню початку лікування. Дехто вважав друковані результати за місцем надання медичної допомоги більш надійними, ніж звичайні рукописні, вважаючи, що це знижує ймовірність людської помилки; дехто не довіряв результатам тестування на ВІЛ, отриманим занадто швидко. Особи, що проводять догляд за немовлятами, підтримали проведення тестування у місцях надання медичної допомоги; проте для підвищення рівня визнання і створення попиту необхідна додаткова співпраця з громадськими групами.

Крім того, було проведено онлайн-опитування серед 43 осіб, які живуть з ВІЛ, для визначення їх цінностей та вподобань щодо використання тестування у місці надання медичної допомоги для діагностики немовлят порівняно до проведення лабораторного тестування (22). Більшість людей, які живуть з ВІЛ (72%), вважали, що взяття зразку, проведення тестування та отримання результату протягом однієї години було б прийнятним. Половина (51%) респондентів вважали, що було б корисно дізнатися про ВІЛ-статус



якомога швидше, а 41% опитаних вважали, що перевага тестування і отримання результатів того ж дня полягає у можливості негайного початку лікування. Більшість (81%) респондентів вважали, що тестування, діагностика та початок лікування дитини протягом одного дня було б прийнятним. Більшість людей, які живуть з ВІЛ (74%), вважають що середній медичний персонал зможе провести тестування немовля і надати результати тесту протягом одного візиту. Більшість респондентів (72%) впевнені, що медичні працівники зможуть це зробити.

### **Прийнятність та доцільність**

Дослідження, проведене у восьми африканських країнах (Камерун, Кот-д'Івуар, Есватіні, Кенія, Лесото, Мозамбік, Руанда та Зімбабве), включало структуровані інтерв'ю з медичними працівниками, що надають послуги з тестування немовлят, і напівструктуровані інтерв'ю з керівниками національних та регіональних лабораторій або керівниками програм ранньої діагностики немовлят – до і після проведення тестування немовлят у місці надання медичної допомоги (69). Медичні працівники визнали проведення тестування немовлят у місці надання медичної допомоги простим (74% відзначили, що провести тест було дуже просто), були дуже задоволені швидким отриманням результату і можливістю почати лікування у немовлят, які живуть з ВІЛ, раніше (93%). Всі медичні працівники рекомендували розширення тестування немовлят у пунктах надання медичної допомоги, тоді як 87% респондентів виявили бажання мати пристрій для тестування у своєму медичному закладі. Керівники лабораторій також підтримали розширення масштабів тестування на місцях, хоча вони були обережні через необхідність забезпечення надійною інфраструктурою для роботи платформ з тестування.

Крім того, для визначення рівня прийнятності та доцільності впровадження тестування немовлят у місці надання медичної допомоги було проведено онлайн-опитування 51 медичного працівника та 53 керівників програм (22).

#### *Опитування 51 медичного працівника*

Більшість (88%) респондентів вважали зручним проведення тесту, надання результатів, консультування та початок лікування того ж дня. Більшість медичних працівників вважали б це прийнятним (77%), а 65% вважали б за краще тестування немовлят на місцях, якщо це можливо. Більшість (88%) опитаних вважали, що мати погодиться на обстеження немовля та отримання у деяких випадках позитивного діагнозу того ж дня. Майже половина (45%) медичних працівників вважали, що впровадження тестування немовлят у місці надання медичної допомоги підвищить завантаженість клініки, але для цього буде достатньо персоналу.

#### *Опитування 53 керівників програм*

У більшості опитаних країн (72%) вже існує стратегія тестування немовлят у місці надання медичної допомоги; проте 85% респондентів зазначили, що більшість тестів для немовлят проводили з використанням стандартного лабораторного тестування. Більшість (55%) опитаних вважали, що тестування немовлят на місцях було б кращим і доцільнішим. Більше

половини керівників програм (55%) не вважали, що робоче навантаження збільшиться, якщо тестування немовлят на місцях буде проводитися або у лабораторії, або у медичному закладі.

#### *Точність діагностики*

Було підготовлено систематичний огляд для проведення загального оцінювання діагностичної точності технологій, які можуть бути використані у пункті надання медичної допомоги. Загальна чутливість становила понад 98%, а специфічність – 99% (70).

#### *Доцільність*

На ринку представлено декілька технологій, доступних для використання у пункті надання медичної допомоги; дві з них вже пройшли попередню кваліфікацію ВООЗ (58). Багато пристроїв для проведення такого тестування вже закуплено, їх використовують для тестування на ТБ (Cepheid GeneXpert<sup>®</sup>) або діагностики немовлят (Abbott m-Pima<sup>™</sup> та/або Cepheid GeneXpert<sup>®</sup>). В обох тестах використовують зразок цільної крові; проведення тестування не потребує ніякого додаткового обладнання або спеціальної кваліфікації. За допомогою пристрою Abbott m-PIMA<sup>™</sup> можна виконувати близько 6–8 тестувань на день, а пристрою Cepheid GeneXpert<sup>®</sup> – близько 6–8 тестів в одному модулі на день (71). У 140 країнах з високим рівнем поширеності ТБ та ВІЛ-інфекції (програма СЕРНЕІД для країн з високим рівнем поширеності) було виділено понад 11 600 пристроїв, що включають 52 000 модулів. У 2017 та 2018 рр. щорічно закуповували майже 12 млн картриджів GeneXpert<sup>®</sup> ТБ, проте зараз проводять тільки 1,2 тести в одному модулі на день. Це надає можливість для розширення тестування на ТБ і розгляд можливості тестування на ВІЛ у немовлят. За наявності багатоцільових технологій або спільних програм тестування, діагностика немовлят повинна залишатися пріоритетом.

Для охоплення більшості немовлят, що мають ризик інфікування ВІЛ, можливо, не потрібно буде окремо закуповувати для кожного закладу пристрої для технології тестування у місці надання медичної допомоги. У багатьох країнах з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції більшість дітей з ризиком інфікування ВІЛ відвідують нечисленні доступні медичні заклади. Згідно дослідження, проведеного у Малаві, Мозамбіку, Уганді та Замбії, 80% дітей, що мають ризик інфікування ВІЛ, відвідали 32%, 33%, 12% та 10% медичних закладів відповідно; це свідчить про незначні закупівлі та цілеспрямоване розміщення обладнання у місцях надання медичної допомоги, що впливатиме на багатьох дітей з ризиком інфікування ВІЛ (67). Крім того, 10% медичних закладів у кожній країні обслуговують 49%, 46%, 75% та 80% немовлят, що зазнають ризику інфікування ВІЛ, відповідно у цих чотирьох країнах.

#### **Справедливість**

При розробці даної настанови було обговорено етичні аспекти та міркування щодо справедливості надання послуг (72). Деякі висновки

стосувалися справедливого розподілу пілг та супутніх витрат на рівні населення (соціальна справедливість), рівного ставлення до людей (справедливість) та немовлят, які не повинні перебувати у невідгідному становищі порівняно до інших членів їхніх громад, коли практично відсутні перешкоди для надання додаткових або наявних медичних ресурсів. Якщо інші члени громади не постраждають через використання певних ресурсів, необхідних для запровадження тестування на місцях, тоді незрозуміло, що може заважати його впровадженню.

### **Обґрунтування рішення**

Групою з розробки настанови було сформульовано наполегливу рекомендацію на користь проведення тестування за методом АНК у пунктах надання медичної допомоги для діагностики ВІЛ у немовлят та дітей віком до 18 міс. Це було аргументовано наявними перевагами цього підходу, включаючи, зокрема, наступне:

- більш швидке отримання результатів тестування особами, що проводять догляд за немовлятами, та лікарями;
- підвищення рівня утримання у каскаді від тестування до лікування;
- зменшення кількості відвідувань медичних закладів особами, що проводять догляд за немовлятами, для отримання результатів, більшої впевненості щодо термінів отримання результатів і, можливо, швидшого отримання висновку щодо тестування;
- підвищення справедливості до рівня тестування на ВІЛ для дорослих – отримання результату у день тестування;
- розширення доступу до АРТ і більш швидкий його початок, що може знизити смертність;
- покращення якості послуг.

Жодних значних ризиків виявлено не було. Проте було зазначено деякі аспекти підвищення загальних витрат на тестування (проте це не розглядалося як перешкода для впровадження), розширення мережевої підтримки, необхідної медичним працівникам, та надання технічної підтримки і обслуговування (технічне обслуговування, забезпечення якості та система постачання).

### **Міркування щодо впровадження**

Групою з розробки настанови було зазначено деякі міркування щодо впровадження. По-перше, технології діагностики немовлят у місці надання медичної допомоги повинні бути розглянуті і використані в межах поточного алгоритму діагностики немовлят кожного разу, коли знадобиться проведення тесту за методом АНК (24) (див. рисунок 2.7). По-друге, доступ до високоякісного діагностичного тестування повинен постійно розширюватися з урахуванням потреб у тестуванні на ВІЛ та проведенні інших молекулярних тестувань, в ідеалі – з поєднанням лабораторних технологій та спільного надання медичної допомоги в інтегрованій діагностичній мережі. За неможливості проведення тестування у місці надання медичної допомоги необхідно знайти альтернативні варіанти, зокрема із забезпеченням швидкого лабораторного тестування. Оптимальне впровадження технологій надання

медичної допомоги на місцях слід розглядати в контексті загальної системи охорони здоров'я, враховуючи потреби інших медичних програм. Це дозволить підвищити ефективність та підтримати розширення і вдосконалення діагностичних послуг щодо ВІЛ та інших захворювань.

Нарешті, слід забезпечити достатній обсяг кадрових ресурсів, належний рівень професійної підготовки (включаючи технічну підготовку, інтерпретацію результатів, консультування та систему постачання), технічного обслуговування та забезпечення якості. Для підтримки формування попиту, розширення охоплення, прихильності та скористання послугами слід враховувати чітке інформування, комунікацію та грамотність персоналу, включаючи тісну співпрацю із громадськими групами. Для досягнення максимальних клінічних переваг від тестування у місці надання медичної допомоги необхідним є постійне покращення послуг з лікування та догляду за новонародженими, немовлятами і дітьми, належна прив'язка немовлят до послуг з лікування та догляду у день проведення тестування, забезпечення надійної закупівлі відповідних форм лікарських засобів для дітей і нагляду за медичними працівниками, що здійснюють догляд за немовлятами.

#### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Попри наявність вагомих доказів, можна було б розглянути можливість подальшого вивчення підходів до забезпечення якості для розуміння стабільності проведення тестування у місці надання медичної допомоги для діагностики немовлят. Крім того, слід вивчити потенційну можливість проведення подвійного тестування при наданні медичної допомоги серед немовлят, дітей та дорослих як для діагностики ВІЛ, так і для визначення показників вірусного навантаження для оптимізації системи постачання і створення більш ефективних діагностичних систем.

Крім того, на стадії розроблення знаходяться тести, які не потребуватимуть наявності додаткового обладнання і будуть ближче до традиційних швидких діагностичних тестів. Вони, ймовірно, сприятимуть подальшій децентралізації і не потребуватимуть додаткових ресурсів для медичних закладів, особливо невеликих. Було б корисно провести дослідження з діагностичної точності та клінічної ефективності цих тестів.

#### **2.8.4. Швидкі діагностичні тести для серологічного дослідження на ВІЛ**

##### **Рекомендації (2016 та 2018 рр.)**

Швидкі діагностичні тести для серологічного дослідження на ВІЛ можна використовувати для оцінювання впливу ВІЛ-інфекції у немовлят віком до чотирьох місяців. Таким чином, статус інфікування ВІЛ у немовлят і дітей віком від 4 до 18 міс слід встановлювати шляхом проведення серологічного тестування на ВІЛ у матері (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Швидкі діагностичні тести для серологічного дослідження на ВІЛ можна використовувати для діагностики ВІЛ-інфекції у дітей віком старше 18 міс

відповідно до національної стратегії тестування (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

*Джерела:* Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (3); Діагностика ВІЛ та використання АРВ-препаратів у дітей, що мають ризик інфікування ВІЛ: оновлення програми (24).

За допомогою серологічного дослідження на ВІЛ можна виявити антитіла до ВІЛ у дітей, але не можна відрізнити стійкі материнські антитіла до ВІЛ від антитіл, вироблених дитиною. Таким чином, позитивний результат тесту на антитіла до ВІЛ у немовлят і дітей віком до 18 міс підтверджує контакт із ВІЛ, але не дає можливості остаточно діагностувати інфікування. Навпаки, наявність антитіл до ВІЛ є швидким і надійним засобом остаточної діагностики ВІЛ-інфекції у дітей старше 18 міс, оскільки материнські антитіла до ВІЛ зазвичай більше не виявляються.

Діти, які починають АРТ у віці від трьох до шести місяців, навряд чи вироблятимуть антитіла до вірусу і можливим є отримання помилкового ВІЛ-негативного результату при проведенні серологічного дослідження. Тому тестування на антитіла до ВІЛ не слід використовувати для підтвердження або виключення інфекції у дітей, які вже отримують АРТ (73–75).

Продуктивність наявних на сьогодні швидких діагностичних тестів є порівнянною з результатами традиційних лабораторних серологічних досліджень. ВООЗ рекомендовано використання тестування на антитіла до ВІЛ з мінімальною чутливістю 99% і мінімальною специфічністю 98% (3). Використання цих тестів може бути особливо актуальним в умовах обмежених ресурсів через можливість їх проведення у клініці або у громаді з мінімальними вимогами до інфраструктури. Проте існують певні побоювання щодо ефективності швидких діагностичних тестів, особливо їх здатності визначати ступінь впливу та ефективність виключення ВІЛ-інфекції у різному віці (49).

*Оцінювання ризику інфікування ВІЛ у немовлят та дітей віком до 18 міс*

Для дослідження ефективності швидких діагностичних тестів у рамках серологічного обстеження на ВІЛ з метою оцінювання ризику інфікування ВІЛ та діагностики ВІЛ у різні періоди часу було проведено огляд діагностичної достовірності (76). За даними чотирьох виявлених досліджень, діагностична точність доступних зараз на ринку швидких діагностичних тестів максимально відповідає еталонному стандарту (ІФА) серед немовлят віком 0–3 міс, коли виявляються материнські антитіла, із середньою чутливістю на рівні 95,4% (95% ДІ 89,3–98,1%) та середньою специфічністю на рівні 99,7% (95% ДІ 92,2–100,0%). Ефективність швидкого діагностичного тесту у віці 4 міс була нижчою, при цьому середня чутливість для виявлення впливу ВІЛ знизилася до 51,9% (95% ДІ 40,9–62,8%), що, ймовірно, є результатом зниження рівня материнських антитіл.

Хоча використання швидких діагностичних тестів сприяє потенційному розширенню доступу до тестування на ВІЛ, зокрема у сільських і віддалених

районах, наявні дані свідчать про потенційно високий ризик того, що ці тести не виявлятимуть ВІЛ-інфікованих немовлят віком старше чотирьох місяців. Тестування матерів є найкращим способом встановлення впливу, тому його, за можливості, слід пріоритетувати. Коли тестування матері не можливе, можна використовувати швидкі діагностичні тести для визначення впливу ВІЛ серед немовлят віком до 4 міс. Навпаки, коли швидкі діагностичні тести використовують у немовлят та дітей віком від 4 до 18 міс, отримання негативного результату не слід вважати остаточним виключенням інфікування ВІЛ. Якщо дитина молодше 18 міс хворіє, а мати недоступна для оцінювання впливу, слід провести тестування за методом АНК незалежно від результату швидкого діагностичного тесту (таблиця 2.1).

**Таблиця 2.1. Використання швидких діагностичних тестів для серології на ВІЛ залежно від віку, статусу впливу і практики грудного вигодовування**

<b>Вікова група</b>	<b>Відомий статус контакту з ВІЛ</b>	<b>Невідомий статус контакту з ВІЛ та грудне вигодовування</b>	<b>Невідомий статус контакту з ВІЛ та відсутність грудного вигодовування<sup>а</sup></b>
<b>0–4 міс</b>	Жодних переваг, адже статус контакту з ВІЛ встановлений, а швидкі тести на ВІЛ не можуть визначити статус інфікування.	Тестування матері дитини. За відсутності матері, за допомогою швидких тестів можна надійно оцінити ризик інфікування ВІЛ у дитини.	Тестування матері дитини. За відсутності матері, за допомогою швидких тестів можна надійно оцінити ризик інфікування ВІЛ у дитини.
<b>5–18 міс</b>	Жодних переваг, адже статус контакту з ВІЛ встановлений, а швидкі тести на ВІЛ не можуть визначити статус інфікування.	Тестування матері дитини. За відсутності матері, позитивний результат швидкого тесту на ВІЛ може встановити наявність контакту з ВІЛ, проте негативний результат швидкого тесту на ВІЛ не може повністю його виключити. Якщо дитина хвора і результат швидкого діагностичного тесту негативний, слід провести тест за методом АНК для визначення ВІЛ-статусу <sup>б</sup> . У дітей з позитивним результатом швидкого діагностичного тесту необхідно провести тест за методом АНК для діагностики інфекції.	Тестування матері дитини. За відсутності матері, позитивний результат швидкого тесту на ВІЛ може встановити наявність контакту з ВІЛ, проте негативний результат швидкого тесту на ВІЛ не може повністю його виключити. Якщо дитина хвора і результат швидкого діагностичного тесту негативний, слід провести тест за методом АНК для визначення ВІЛ-статусу <sup>б</sup> . У дітей з позитивним результатом швидкого діагностичного тесту необхідно провести тест за методом АНК для діагностики інфекції.
<b>&gt;18 міс</b>	Серологічне тестування (включаючи швидкий діагностичний тест) рекомендовано для оцінювання статусу ВІЛ-інфекції, якщо дитина все ще перебуває на грудному вигодовуванні.		

Вікова група	Відомий статус контакту з ВІЛ	Невідомий статус контакту з ВІЛ та грудне вигодовування	Невідомий статус контакту з ВІЛ та відсутність грудного вигодовування <sup>a</sup>
	Якщо дитина все ще перебуває на грудному вигодовуванні, тестування за методом АНК слід проводити через три місяці після закінчення грудного вигодовування.		

<sup>a</sup>Не перебуває на грудному вигодовуванні щонайменше 12 тижнів до моменту проведення тестування.

<sup>b</sup>Необхідно розглянути початок АРТ за вагомої підозри щодо наявності ВІЛ-інфекції, паралельно очікуючи результати тестування за методом АНК, особливо за умови отримання позитивного результату швидкого тесту для діагностики ВІЛ.

### *Діагностика ВІЛ у дітей віком старше 18 міс*

За даними п'ятьох відповідних досліджень, точність діагностики у дітей віком старше 18 міс з використанням доступних комерційних тестів відповідає встановленим ВООЗ стандартам серологічного дослідження із середньою чутливістю 97,6% (95% ДІ 89,7–99,5%) і середньою специфічністю 99,1% (95% ДІ 97,7–99,7%) (77). Ризик отримання хибнонегативних або хибнопозитивних результатів, ймовірно, буде незначним, а потенційне розширення охоплення тестуванням переважатиме, особливо при дотриманні національних перевірених алгоритмів тестування, використовуваних для дорослих.

*Міркування щодо впровадження швидких діагностичних тестів для використання у немовлят та дітей*

Загалом, використання швидких діагностичних тестів у немовлят та дітей сприятиме забезпеченню тестуванням на ВІЛ у сільських та віддалених районах. Хоча обсяг витрат офіційно не визначали, швидкі діагностичні тести є дешевшими за лабораторне серологічне дослідження (з урахуванням загальної вартості тестування, а не тільки вартості самих тестів), а їх використання, ймовірно, буде економічно ефективним, про що свідчать дані результатів подібних аналізів, проведених для дорослого населення (78), та дані використання швидких діагностичних тестів для виявлення сифілісу та малярії (79–81).

### **Міркування щодо впровадження**

Попри наявність рекомендації щодо активного виявлення випадків захворювання у дітей з проведенням тестування і консультування на рівні медичного закладу з 2007 р., її впровадження виявилось недостатньо. Проблеми, пов'язані з віковою згодою та дискомфортом через розкриття інформації постачальником послуг, призводили до відсутності порозуміння, особливо у підлітків і дітей старшого віку. За даними нещодавнього дослідження, проведеного в шести закладах первинної медико-санітарної допомоги у Зімбабве, було виявлено низку інших факторів, зокрема відсутність розуміння важливості тестування дітей старшого віку та відчуття, що проведення тестування не є виправданим за відсутності у дітей симптомів



(10). Бракування часу, нестачу реактивів та дискомфорт при зверненні до чоловіків-лікарів також було відзначено серед причин відмови від тестування. Крім того, за даними опитування ВООЗ, проведеного серед медичних працівників, осіб, відповідальних за прийняття рішень, та керівників програм з 17 країн, майже половина респондентів вважають, що тестування дітей у кабінетах щеплень буде просто або дуже просто впровадити, що свідчить про доцільність такої стратегії. Досвід країн, які намагалися впровадити тестування і консультування дітей на рівні медичного закладу, свідчить про важливість надійної прив'язки до послуг з лікування та догляду для дітей, які зазнали впливу ВІЛ або інфіковані ВІЛ. Прив'язка до системи надання медичної допомоги може бути простішою для дітей у стаціонарних умовах, ніж для дітей у перевантажених амбулаторно-поліклінічних закладах. Негативний вплив тестування на ВІЛ при впровадженні інших основних медичних заходів для дітей, а саме – вакцинації, вказувався як аргумент проти проведення тестування у кабінетах щеплень (11). За даними дослідження, проведеного в Об'єднаній Республіці Танзанія, впровадження тестування на ВІЛ призвело до збільшення показників вакцинації у міських центрах, проте у сільських закладах було відзначено зниження цього показника, можливо через вищий рівень стигматизації у сільських громадах (12).

### **2.8.5. Мінімізація ризику отримання хибнопозитивних результатів шляхом введення невизначеного діапазону для діагностики немовлят при використанні тесту за методом АНК**

#### **Рекомендація (2018 р.)**

Для підвищення точності всіх досліджень на основі нуклеїнових кислот при проведенні ранньої діагностики у немовлят необхідно використовувати невизначений діапазон<sup>a</sup> еквівалентів вірусних копій (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

<sup>a</sup>Невизначений діапазон: діапазон еквівалентів вірусних копій, який був би занадто низьким, щоб точно діагностувати наявність ВІЛ-інфекції. На сьогодні запропоновано невизначений діапазон, еквівалентний пороговому значенню 33 у циклі якісного дослідження на ВІЛ-1 Roche COBAS<sup>®</sup> Ampliprep/COBAS<sup>®</sup> TaqMan<sup>®</sup> v.2.0.

*Джерело:* Оновлені рекомендації щодо антиретровірусних схем першого та другого ряду, постконтактної профілактики та ранньої діагностики ВІЛ у немовлят: проміжні рекомендації. Доповнення до Зведеної настанови ВООЗ щодо застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції 2016 р. (25).

**Таблиця 2.2. Порогові еквіваленти циклу невизначеного діапазону поточних аналізів діагностики немовлят на основі нуклеїнових кислот**

Аналіз	Розрахунковий поріг циклу невизначеного діапазону
--------	---

Abbott RealTime HIV-1 Qualitative	≥29
Abbott m-PIMA™ HIV-1/2 Detect	a
Cepheid Xpert® HIV-1 Qual	a
Roche COBAS® Ampliprep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test v.2.0	≥33
Roche COBAS® HIV-1 Quantitative nucleic acid test for use on the COBAS® 4800 System	≥38
Roche COBAS® HIV-1 Quantitative nucleic acid test for use on the COBAS® 6800/8800 Systems	≥37

<sup>a</sup>Через специфіку технології та спрощений порядок звітності про результати (тестування у місці надання медичної допомоги з можливістю децентралізації та проведення працівниками, що не належать до персоналу лабораторії), проводять перегляд результатів для зазначення невизначеного діапазону для позначення тих зразків, що потребують повторного тестування, відповідно до рекомендацій ВООЗ.

### **Передумови**

У 2016 р. ВООЗ було рекомендовано використовувати вірусологічне тестування на ВІЛ для діагностики ВІЛ-інфекції у немовлят і дітей віком до 18 міс та невідкладно починати АРТ при отриманні позитивного результату, паралельно проводячи повторне тестування для підтвердження позитивного результату вірусологічного тесту (3). Проведення підтверджувального тестування має вирішальне значення через ризик отримання хибнопозитивних результатів, потенційного контакту з материнською кров'ю (і вірусом), помилкового маркування зразків, лабораторного або перехресного забруднення, а також тенденції до зниження показників виявлення ВІЛ як серед матерів, так і серед немовлят через підвищений вплив лікування матері та посилення профілактики (82). Ризик отримання хибнопозитивних результатів викликає особливе занепокоєння в умовах, коли частота передачі інфекції від матері до дитини становить менше 5%, оскільки позитивна прогностична цінність високочутливих технологій на основі нуклеїнових кислот може знизитися майже до 70% (83). Проте у деяких країнах Африки на південь від Сахари менше 10% немовлят з початковим позитивним результатом тесту проходять повторне тестування, що потенційно може призвести до призначення непоказаного лікування протягом усього життя у значної частки (12,5%) немовлят.

Хоча отримання хибнопозитивного результату тесту можливе з різних причин, більшість немовлят з хибнопозитивними результатами тесту мають низький рівень віремії; проте рекомендацію обмежено варіантами інтерпретації низького рівня віремії, виявленого в ході ранньої діагностики немовлят. При отриманні позитивного результату тестування за методом АНК зазвичай його вважають істинно позитивним, виходячи з порогових значень виявлення, вказаних виробниками. Для попередження ризику призначення у немовлят непоказаного лікування протягом всього життя було розглянуто різні підходи. У настанові для США припускають, що немовлят не слід вважати ВІЛ-інфікованими, якщо у них немає еквівалента щонайменше

5000 вірусних копій/мл (84), а у Південній Африці введено невизначений діапазон, який потребує проведення подальшого тестування перед встановленням остаточного діагнозу та початком лікування (85).

У попередній настанові ВООЗ окремо не розглядали цю зростаючу занепокоєність щодо отримання хибнопозитивних результатів тестування. Крім того, на сьогодні не визначено, який саме рівень віремії слід вважати істинно позитивним результатом тестування у немовлят.

### **Обґрунтування та доказові дані**

#### *Систематичний огляд*

При проведенні систематичного огляду 32 досліджень з використанням будь-якого невизначеного діапазону було виявлено 14 753 результати тестування, які не були негативними, з них 2436 (16,5%; 95% ДІ 15,9–17,1%) було класифіковано як невизначені (86). За даними одного дослідження, в якому повідомляли про встановлення остаточного діагнозу при отриманні невизначених результатів, 76% немовлят з початковим невизначеним результатом тестування отримали негативний результат при повторному тестуванні; це дозволяє припустити, що більшість немовлят не були ВІЛ-інфіковані, незважаючи на початковий результат тесту, що не був негативним. Виходячи з наведених даних, у країнах, які не застосовують невизначений діапазон для класифікації результатів тестування при ранній діагностиці немовлят, до 12,5% результатів, що не є негативними, можуть бути хибнопозитивними при початковому тестуванні, і ці немовлята потенційно можуть отримати призначення непоказаного лікування протягом усього життя.

Оптимальним невизначеним діапазоном вважають приблизний еквівалент порогового значення 33 у циклі якісного дослідження на ВІЛ-1 Roche COBAS® Ampliprep/COBAS® TaqMan® версії 2.0. Це являє собою баланс між часткою немовлят, які живуть з ВІЛ, які отримали помилковий невизначений результат (близько 8–13%), і часткою ВІЛ-неінфікованих немовлят, які потенційно могли б почати отримувати непоказане лікування (близько 2–7%). Порогові значення циклу залежать від використовуваного тестування і не можуть бути безпосередньо застосовані між різними технологіями або дослідженнями. Оскільки діти з істинно позитивним результатом тестування, що мають низький рівень віремії, зазвичай, мають повільніше прогресування захворювання і потребують спостереження до встановлення остаточного діагнозу, група з розробки настанови визначила, що більш прийнятною є вища частка істинно позитивних результатів, помилково класифікованих як невизначені, ніж хибнопозитивних, оскільки всі невизначені результати тесту необхідно перевірити і повторити тестування якомога швидше перед призначенням довічного лікування.

Впровадження невизначеного діапазону при тестуванні за методом АНК сприятиме більш точній ранній діагностиці немовлят. Менша кількість ВІЛ-негативних немовлят, ймовірно, почне непоказане лікування протягом усього життя, оскільки більшість хибнопозитивних результатів потраплять у невизначений діапазон, а не будуть ідентифіковані як позитивні. Це

обмежить плутанину та проблеми при інтерпретації потенційних подальших суперечливих результатів тестування, якщо дитину було класифіковано як ВІЛ-позитивну і розпочато в неї лікування. Нарешті, на додаток до скорочення масштабів непоказаного лікування через обмеження кількості випадків хибнопозитивних результатів, використання невизначеного діапазону сприятиме приділенню більшої уваги проведенню підтверджувального тестування в усіх випадках отримання результатів, які не можна вважати негативними, і впровадженню коригувальних заходів для мінімізації потенційного забруднення у місці взяття зразку або у лабораторії (див. рисунок 2.8).

Виявлені можливі ризики пов'язані з потенційною потребою у додаткових зразках, що може призвести до затримок на початку лікування та пов'язаного з цим ризику втрати з-під нагляду ВІЛ-інфікованих немовлят з невизначеними результатами за першим зразком. Проте очікується, що у немовлят з низьким рівнем віремії (невелика частка ВІЛ-інфікованих немовлят, які потраплять в невизначений діапазон) розвиток захворювання прогресуватиме повільніше (87). Крім того, впровадження невизначеного діапазону може знизити впевненість медичних працівників у програмі тестування під час ранньої діагностики немовлят, якщо зростуть показники необхідності повторного взяття зразків та проведення повторного тестування.

#### *Витрати та економічна ефективність*

Впровадження невизначеного діапазону було визнано економічно доцільним, оскільки для повторного тестування при отриманні всіх результатів, які не можна вважати негативними, особливо при початковому невизначеному результаті тесту, знадобляться мінімальні додаткові ресурси порівняно до вартості непоказаного довічного лікування.

При моделюванні економічної ефективності з проведенням порівняння стандарту медичної допомоги (без невизначеного діапазону) та різних варіантів з використанням невизначеного діапазону дійшли висновку, що впровадження невизначеного діапазону набагато ефективніше, ніж стандарт медичної допомоги у різних вірусних діапазонах (88). Оскільки поширеність, виявлення і частота передачі інфекції від матері до дитини постійно знижуються, економічна ефективність невизначеного діапазону підвищується і сприяє більшій економії витрат, ніж за відсутності невизначеного діапазону.

#### *Справедливість і прийнятність*

Впровадження невизначеного діапазону може підвищити справедливість за рахунок забезпечення того, що у ВІЛ-негативних немовлят не починають непоказане довічне лікування. Це також може розширити можливості лікування інших немовлят з точно встановленим діагнозом ВІЛ.

За даними опитування щодо цінностей та вподобань, проведеного серед людей, які живуть з ВІЛ, медичних працівників та керівників програм, впровадження невизначеного діапазону є досить прийнятним. Більшість респондентів зазначили необхідність чіткого пояснення матерям та особам, що проводять догляд за немовлятами, поняття невизначеного результату тестування. Головною проблемою був ризик виникнення потенційної

плутанини через неналежне пояснення необхідності проведення повторного дослідження та тестування немовляти. Проте за наявності чіткої рекомендації щодо надання вичерпного пояснення при отриманні невизначеного результату тесту для матерів та інших осіб, що проводять догляд за немовлятами, не виникає будь-якої невпевненості щодо прийнятності впровадження.

#### *Доцільність*

Очікується, що впровадження невизначеного діапазону буде доцільним, особливо якщо невизначені результати випробувань повторно перевірятимуть з використанням того самого зразка. При опитуванні керівників програм трохи більше половини вказали, що в їхній країні вже існує стандартна робоча процедура для запиту другого зразка при отриманні невизначених результатів тестування. Проте було відзначено певне занепокоєння щодо необхідності додаткового часу для проведення повторного тестування всіх невизначених результатів досліджень, а також необхідності зберігання зразків у лабораторії.

Для підвищення прийнятності і доцільності впровадження невизначеного діапазону було розроблено стандартну оперативну процедуру, засновану на експертних висновках та визначенні цінностей і вподобань, для надання країнами підтримки та рекомендацій (24, 89). Цією стандартною операційною процедурою передбачається, що при отриманні всіх невизначених результатів дослідження слід повторити тестування з використанням того самого зразка, за можливості. Очікується, що більшість невизначених результатів тесту буде усунуто за допомогою повторного тестування того самого зразка, що спростить тестування і попередить затримку, пов'язану із взяттям нового зразка у немовляти (82). За неможливості проведення повторного дослідження того самого зразка слід якомога швидше запросити новий зразок і провести тестування. Проведення повторного тестування того самого зразка може виявитися неможливим при використанні технологій тестування у місці надання медичної допомоги або поблизу до місця надання медичної допомоги, коли зразок наносять безпосередньо з п'яти на картридж; проте у таких випадках слід взяти новий зразок і негайно провести тестування, щоб підтвердити позитивний результат попереднього тесту.

Ця рекомендація щодо використання невизначеного діапазону для встановлення більш точного діагнозу у немовлят стосується будь-яких тестів на основі нуклеїнових кислот при застосуванні у немовлят віком молодше 18 міс, включаючи тестування при народженні та у віці шести тижнів.

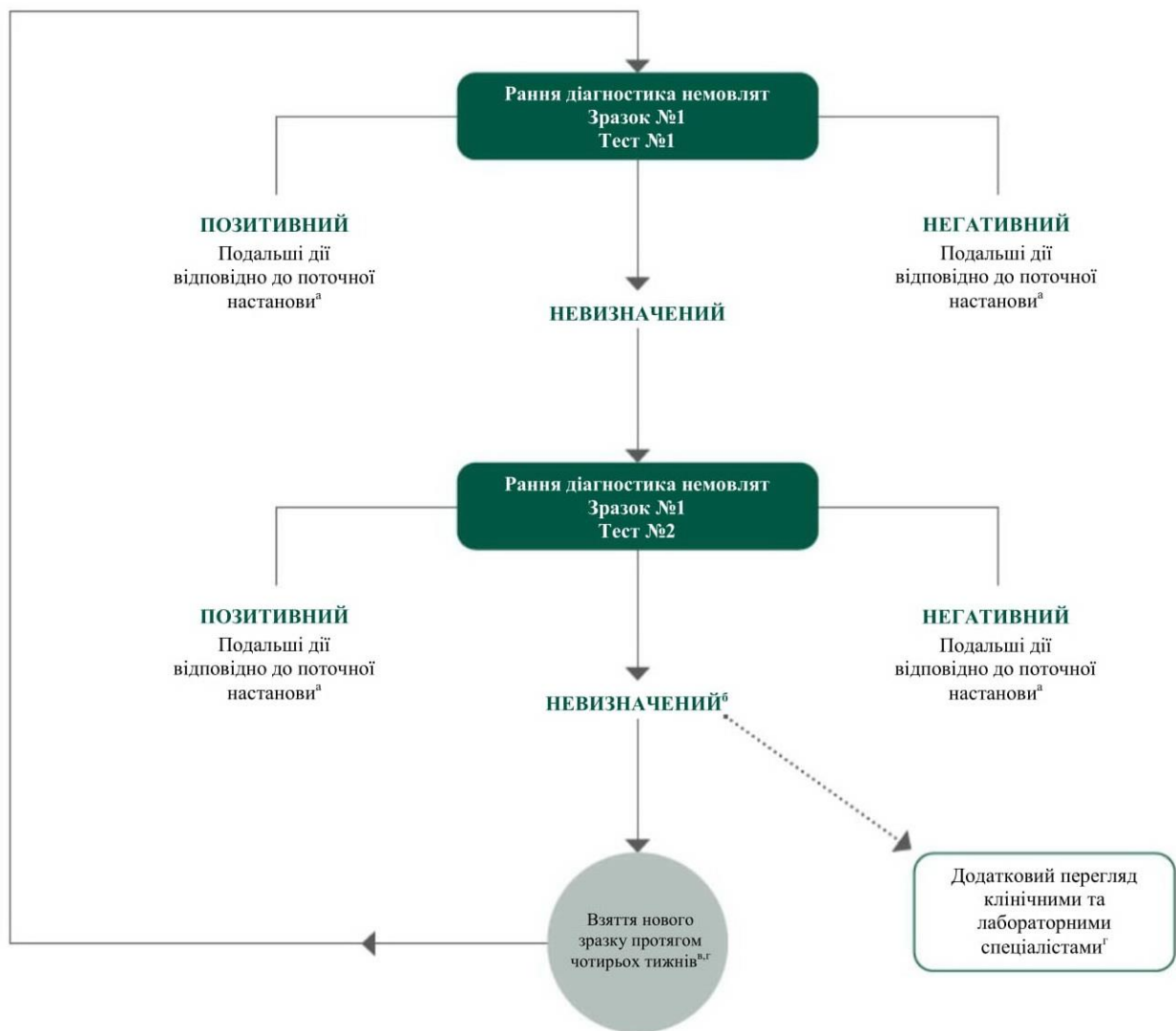
#### **Міркування щодо впровадження**

Зазвичай при проведенні ранньої діагностики у немовлят визначають наявність вірусу з використанням технологій на основі нуклеїнових кислот у реальному часі із можливістю визначення порогових значень циклу. Поріг циклу – цикл полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), коли спостерігається ампліфікація, – обернено корелює з кількістю вірусу у зразку.

Враховуючи дані метааналізу та моделювання економічної ефективності, група з розробки настанови дійшла висновку, що використання приблизного еквівалентного порогового значення 33 у циклі якісного дослідження на ВІЛ-1 Roche COBAS® Ampliprep/COBAS® TaqMan® версії 2.0 буде найбільш підходящим для збалансування ризиків і переваг введення невизначеного діапазону. Слід зазначити, що порогові значення циклу варіюються залежно від використовуваного дослідження і не можуть бути безпосередньо застосовані при використанні різних технологій або тестувань. Крім того, країнам, які при тестуванні немовлят використовують зразки плазми крові, а не цільної крові або СКК, може знадобитись додатковий перегляд, оскільки при використанні останніх типів зразків зазвичай відбувається захоплення та ампліфікація внутрішньоклітинних нуклеїнових кислот, що може підвищувати виявлений рівень вірусу.

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

До пріоритетних напрямків досліджень щодо використання невизначеного діапазону слід віднести необхідність отримання докладніших даних про застосування цього методу у групах населення з підвищеним впливом лікарських засобів та посиленою профілактикою серед немовлят, про термін проведення тестування (більш ранній термін тестування після народження), використання різних типів зразків, відмінності у рівні поширеності і врахування різних підтипів вірусу. Було б корисно провести додаткові дослідження щодо найкращого інформування медичних працівників, матерів та інших осіб, що проводять догляд за немовлятами, а також визначення оптимальної стандартної операційної процедури при отриманні невизначених результатів тестування. Крім того, розуміння можливості впровадження невизначеного діапазону з використанням усіх доступних технологій на основі нуклеїнових кислот при ранній діагностиці немовлят за різних програмних умов буде мати вирішальне значення.



<sup>а</sup>У розділі 3 наведено додаткову інформацію щодо післяпологового пакету медичної допомоги.

<sup>б</sup>Не слід повідомляти про отримання позитивного результату та не слід починати АРТ; слід продовжувати профілактику відповідно до поточної настанови.

<sup>в</sup>Необхідним є надання пріоритетної уваги проведенню повторного тестування у лабораторії.

<sup>г</sup>Команда з працівників лабораторій, лікарів, педіатрів, експертів зі складних випадків (за можливості) та осіб, що проводять догляд за немовлятами, повинна проаналізувати повторні невизначені результати у двох окремих зразках разом із врахуванням клінічної інформації. Таких немовлят слід ретельно відстежувати, щоб забезпечити подальше спостереження та утримання в системі.

## Рисунок 2.8. Отримання невизначених результатів тестування: стандартна операційна процедура

### 2.8.6. Отримання суперечливих результатів та переривання лікування

З 2010 р. ВООЗ рекомендує починати АРТ у немовлят після отримання початкового позитивного результату тестування за методом АНК з одночасним взяттям підтверджувального зразку. У Зведеній настанові ВООЗ щодо ВІЛ 2016 р. (3) припускали проведення третього тестування за методом АНК, якісного або кількісного (вірусне навантаження), у випадку отримання



негативного результату другого (підтверджувального) тестування за методом АНК, перш ніж розглядати переривання АРТ. Введення невизначеного діапазону потенційно повинно зменшити кількість і частку немовлят з суперечливими результатами тестування (отримання різних результатів тестування за методом АНК при використанні окремих зразків); проте необхідним є визначення рекомендації про те, як проводити переривання лікування.

При оцінюванні щодо переривання АРТ слід враховувати декілька факторів після того, як за суперечливими результатами тестування (позитивний, а потім негативний результат) отримано негативний результат третього тестування:

- у немовляти не повинно бути клінічних ознак або симптомів, що свідчать про наявність ВІЛ-інфекції (49);
- план подальших дій повинен бути узгоджений із сім'єю, опікуном (опікунами) та медичним персоналом;
- слід зібрати підтверджену інформацію (телефон, адреса тощо) сім'ї та опікуна (опікунів) для проведення подальшого спостереження.

При нагляді за будь-якою дитиною, в якій перервали курс лікування, слід враховувати наступні фактори.

• Необхідним є проведення активного подальшого спостереження для забезпечення догляду та відновлення лікування, якщо у потенційно інфікованого немовля відбудеться сероконверсія.

• Очікується, що сероконверсія у немовлят, які живуть з ВІЛ і почали лікування на ранній стадії, відбудеться більше ніж у 99% випадків протягом восьми місяців після переривання терапії (90).

• Немовлята, у яких розвиваються ознаки і симптоми, що вказують на ВІЛ-інфекцію, повинні пройти негайне тестування.

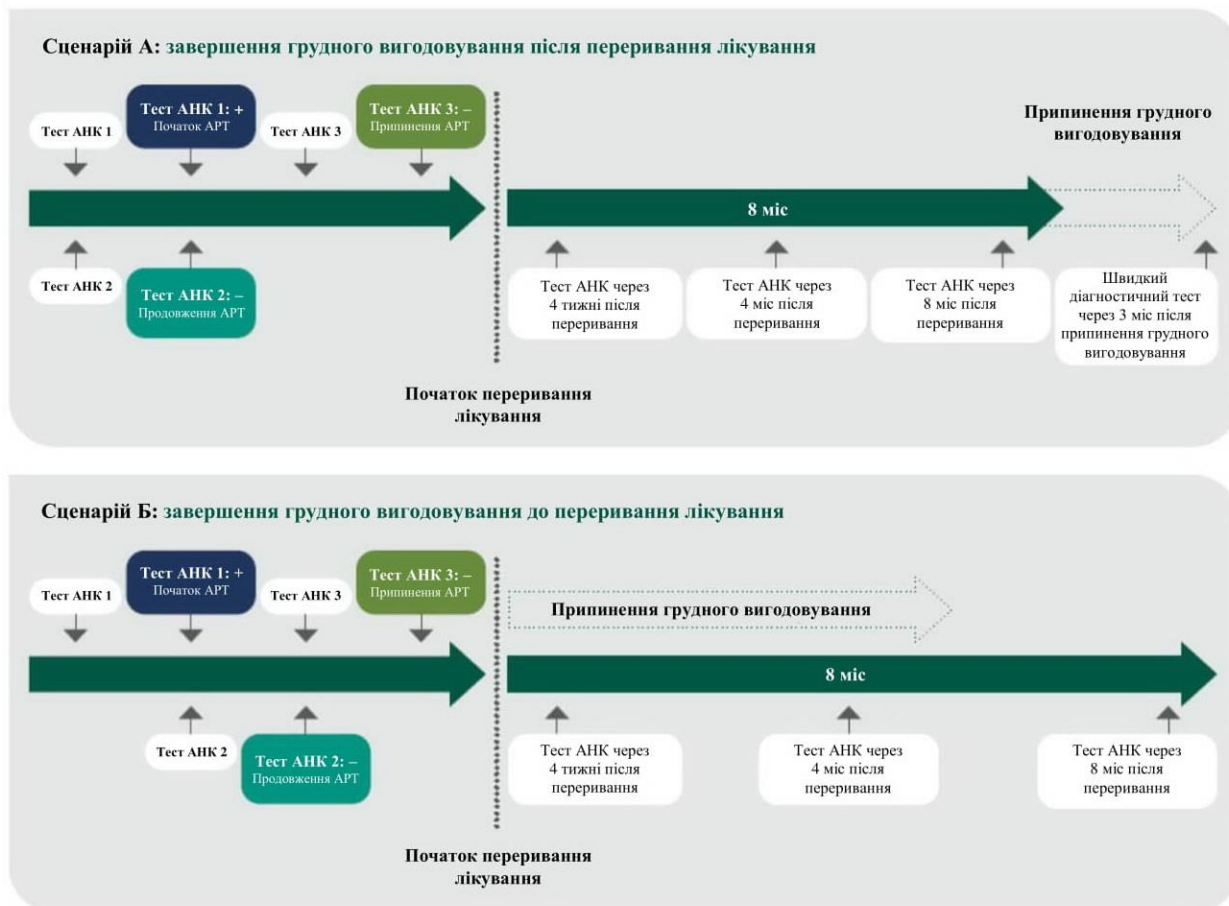
• Грудне вигодовування і тривалий ризик інфікування вимагають подальшого спостереження та відповідного тестування протягом усього періоду ризику до встановлення остаточного діагнозу.

• Має сенс звести до мінімуму подальше тестування за рахунок використання існуючих можливостей для проведення тестування немовлят (на основі національного графіка тестування немовлят і календаря щеплень або загального розкладу візитів у педіатричній практиці) до встановлення остаточного діагнозу.

Лише у небагатьох країнах існує протокол для переривання лікування при отриманні суперечливих результатів тестування у немовлят. У Південній Африці, наприклад, впроваджено стратегію інтенсивного лабораторного та клінічного нагляду за такими немовлятами протягом 18 міс (85). Як ранню діагностику немовлят (якісне дослідження), так і тестування на визначення вірусного навантаження (кількісне дослідження) проводили через чотири тижні, три місяці та кожні три місяці після переривання лікування. Проте через незначний ризик наявності ВІЛ-інфекції у цих дітей дотримання менш

агресивного восьмимісячного підходу також є можливим для спрощення процедури подальшого нагляду: це підтверджено новими даними щодо термінів сероконверсії у немовлят, які живуть з ВІЛ та починали лікування на ранній стадії (55). У такому випадку рання діагностика немовлят (якісне дослідження) і тестування на визначення вірусного навантаження (кількісне дослідження) можуть бути проведені через чотири тижні, чотири місяці та через вісім місяців після переривання лікування (рисунок 2.9). Немовлята з позитивним результатом будь-якого наступного тестування за будь-яким протоколом повинні відновити лікування відповідно до діючої настанови (3) з одночасним взяттям зразку для проведення підтверджувального тестування.

При впровадженні будь-яких стандартних операційних процедур переривання лікування слід враховувати постійний ризик передачі інфекції в результаті грудного вигодовування, а після завершення інтенсивного спостереження (через 8 міс після переривання лікування) слід дотримуватись національного графіку тестування немовлят, що зазнають ризику інфікування ВІЛ, для встановлення остаточного діагнозу. Якщо грудне вигодовування було припинено до закінчення інтенсивного спостереження, остаточний ВІЛ-статус може бути визначений тестуванням за методом АНК, проведеним принаймні через шість тижнів після закінчення грудного вигодовування, як зазначено на рисунку 2.9 у сценарії Б.



**Рисунок 2.9. Отримання суперечливих результатів та переривання лікування**

## **Прогалини у наукових дослідженнях**

Для отримання вичерпних даних щодо впровадження стратегії тестування немовлят необхідним є усунення деяких важливих прогалин у дослідженнях. Можливо, буде корисним проведення оцінювання впливу лікування матері та профілактики в немовлят у міру збільшення впливу лікарських засобів та зменшення вертикальної передачі. Крім того, вирішальне значення матиме визначення та оцінювання найбільш ефективних підходів до нагляду за немовлятами протягом усього періоду впливу до встановлення остаточного діагнозу. Належні інструменти відстеження можуть забезпечити ефективний нагляд за немовлятами протягом усього періоду впливу, включаючи немовлят з негативним результатом попереднього тестування.

Необхідним є виявлення додаткових даних для оцінювання впливу додавання вірусологічного тестування при народженні на успішний початок АРТ у новонароджених, результати у немовлят та проведення вірусологічного тестування у шість тижнів. Також мало б додаткову цінність спільне проведення тестування при народженні та щеплення БЦЖ. Для визначення доцільності та прийнятності проведення вірусологічного тестування при народженні також необхідним є проведення подальших досліджень у контексті національних програм за різних епідеміологічних умов, а також окремо для немовлят з високим ризиком.

Також слід розглянути частоту тестування під час грудного вигодовування та після його припинення для покращення ранньої діагностики у цей період. Необхідно визначити оптимальні терміни та періодичність тестування на вірусне навантаження у вагітних жінок та жінок, що годують грудьми.

## **Література**

1. Consolidated guidelines on HIV testing services, 2019. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336323>, accessed 1 June 2021).
2. Differentiated service delivery for HIV: a decision framework for HIV testing services. Geneva: International AIDS Society; 2018.
3. 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://apps.who.int/iris/handle/10665/208825>, accessed 1 June 2021).
4. March 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/104264>, accessed 1 June 2021).
5. Cohn J, Whitehouse K, Tuttle J, Lueck K, Tran T. Paediatric HIV testing beyond the context of prevention of mother-to-child transmission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016;3:e473–81.
6. McCollum ED, Johnson DC, Chasela CS, Siwande LD, Kazembe PN, Olson D et al. Superior uptake and outcomes of early infant diagnosis of HIV services at an immunization clinic versus an «under-five» general pediatric clinic in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:e107.

7. Asafo-Agyei SB, Antwi S, Nguah SB. HIV infection in severely malnourished children in Kumasi, Ghana: a cross-sectional prospective study. *BMC Pediatr.* 2013;13:181.
8. Sweeney S, Obure CD, Maier CB, Greener R, Dehne K, Vassall A. Costs and efficiency of integrating HIV/AIDS services with other health services: a systematic review of evidence and experience. *Sex Transm Infect.* 2012;88:85–99.
9. Ramirez-Avila L, Noubary F, Pansegrouw D, Sithole S, Giddy J, Losina E, et al. The acceptability and feasibility of routine pediatric HIV testing in an outpatient clinic in Durban, South Africa. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:1348–53.
10. Kranzer K, Meghji J, Bandason T, Dauya E, Mungofa S, Busza J, et al. Barriers to provider-initiated testing and counselling for children in a high HIV prevalence setting: a mixed methods study. *PLoS Med.* 2014;11:e1001649.
11. Ndirangu J, Barnighausen T, Tanser F, Tint K, Newell ML. Levels of childhood vaccination coverage and the impact of maternal HIV status on child vaccination status in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Trop Med Int Health.* 2009;14:1383–93.
12. Goodson JL, Finkbeiner T, Davis NL, Lyimo D, Rwebembera A, Swartzendruber AL, et al. Evaluation of using routine infant immunization visits to identify and follow-up HIV-exposed infants and their mothers in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63:e9–15.
13. WHO recommends HIV self-testing – evidence update and considerations for success: policy brief. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/329968>, accessed 9 June 2021).
14. Guidelines on HIV self-testing and partner notification: supplement to the consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/251655>, accessed 1 June 2021).
15. HIV self-testing strategic framework: a guide for planning, introducing and scaling up. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/275521>, accessed 9 June 2021).
16. Consolidated guidelines on HIV testing services for a changing epidemic: policy brief. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/329966>, accessed 1 June 2021).
17. Semple SJ, Pines HA, Strathdee SA, Vera AH, Rangel G, Magis-Rodriguez C, et al. Uptake of a partner notification model for HIV among men who have sex with men and transgender women in Tijuana, Mexico. *AIDS Behav.* 2018;22:2042–55.
18. Carballo-Diéguez A, Remien RH, Benson DA, Dolezal C, Decena CU, Blank S. Intention to notify sexual partners about potential HIV exposure among New York City STD clinics' clients. *Sex Transm Dis.* 2002;29:465–71.
19. AIDSInfo [online database]. Geneva: UNAIDS; 2021 (<http://aidsinfo.unaids.org>, accessed 1 June 2021).
20. Dwyer-Lindgren L, Cork MA, Sligar A, Steuben KM, Wilson KF, Provost NR, et al. Mapping HIV prevalence in sub-Saharan Africa between 2000 and 2017. *Nature.* 2019;570:189–93.
21. Brown T, Peerapatanapokin W. Evolving HIV epidemics: the urgent need to refocus on populations with risk. *Curr Opin HIV AIDS.* 2019;14:337.
22. Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190>, accessed 1 June 2021).

23. Toolkit: HIV molecular diagnostics toolkit to improve access to viral load testing and infant diagnosis: HIV treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/325961>, accessed 1 June 2021).
24. HIV diagnosis and ARV use in HIV-exposed infants: a programmatic update. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/273155>, accessed 1 June 2021).
25. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/277395>, accessed 1 June 2021).
26. Consolidated guidelines on HIV testing services, 2015. Geneva: World Health Organization; 2015 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/179870/9789241508926\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/179870/9789241508926_eng.pdf), accessed 1 June 2021).
27. Responding to intimate partner violence and sexual violence against women: WHO clinical and policy guidelines. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/85240>, accessed 1 June 2021).
28. Laboratory quality management system: handbook. Version 1.1. Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44665>, accessed 1 June 2021).
29. Improving the quality of HIV-related point-of-care testing: ensuring the reliability and accuracy of test results. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/199799>, accessed 1 June 2021).
30. Marston M, Becquet R, Zaba B, Moulton LH, Gray G, Coovadia H, et al. Net survival of perinatally and postnatally HIV-infected children: a pooled analysis of individual data from sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol.* 2011;40:385–96.
31. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F, et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet.* 2004;364:1236–43.
32. Moodley D, Bobat RA, Coutsooudis A, Coovadia HM. Predicting perinatal human immunodeficiency virus infection by antibody patterns. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:850–2.
33. Chantry CJ, Cooper ER, Pelton SI, Zorilla C, Hillyer GV, Diaz C. Seroreversion in human immunodeficiency virus-exposed but uninfected infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:382–7.
34. Markby J BC, 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.
35. Chatterjee A, Tripathi S, Gass R, Hamunime N, Panha S, Kiyaga C, et al. Implementing services for early infant diagnosis (EID) of HIV: a comparative descriptive analysis of national programs in four countries. *BMC Public Health.* 2011;11:553.
36. Penazzato M, Revill P, Prendergast AJ, Collins IJ, Walker S, Elyanu PJ, et al. Early infant diagnosis of HIV infection in low-income and middle-income countries: does one size fit all? *Lancet Infect Dis.* 2014;14:650–5.
37. Ciaranello AL, Park J-E, Ramirez-Avila L, Freedberg KA, Walensky RP, Leroy V. Early infant HIV-1 diagnosis programs in resource-limited settings: opportunities for improved outcomes and more cost-effective interventions. *BMC Med.* 2011;9:1–15.

38. Essajee S, Putta N, Brusamento S, Penazzato M, Kean S, Mark D. Family-based index case testing to identify children with HIV. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/327145>, accessed 1 June 2021).
39. Clemens SL, Macneal KD, Alons CL, Cohn JE. Screening algorithms to reduce burden of pediatric HIV testing: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Infect Dis J*. 2020;39:e303–9.
40. 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.
41. Innes S, Lazarus E, Ot wombe K, Liberty A, Germanus R, Van Rensburg AJ. et al. Early severe HIV disease precedes early antiretroviral therapy in infants: Are we too late? *J Int AIDS Soc*. 2014;17:18914.
42. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, Descamps P, Allemon MC, Ciraru-Vigneron N, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr*. 2012;160:60–6.
43. Nielsen-Saines K, Watts D, Veloso V, Bryson Y, Joao E, Pilotto J. NICHD HPTN 040/PACTG 1043 Protocol Team. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection *N Engl J Med*. 2012;366:2368–79.
44. Mallampati D, Ford N, Hanaford A, Sugandhi N, Penazzato M. Performance of virological testing for early infant diagnosis: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75:308–14.
45. Early infant diagnosis: understanding the perceptions, values and preferences of women living with HIV in Kenya, Namibia and Nigeria. Geneva: International Community of Women Living with HIV (ICW) and Global Network of People Living with HIV (GNP+); 2015 (<http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/08/ICW-GNP-Early-Infant-Diagnosis-Perspectives-of-Women-Living-with-HIV.pdf>, accessed 1 June 2021).
46. Francke JA, Penazzato M, Hou T, Abrams EJ, MacLean RL, Myer L, et al. Clinical impact and cost-effectiveness of diagnosing HIV infection during early infancy in South Africa: test timing and frequency. *J Infect Dis*. 2016;214:1319–28.
47. Urick B, Fong Y, Okiira C, Nabukeera-Barungi N, Nansera D, Ochola E, et al. Rapid serological tests ineffectively screen for HIV exposure in HIV-positive infants. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;77:331–6.
48. Wagner AD, Njuguna IN, Andere R, Cranmer LM, Okinyi HM, Benki-Nugent S, et al. Infant/ child rapid serology tests fail to reliably assess HIV exposure among sick hospitalized infants. *AIDS*. 2017;31:F1.
49. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access: recommendations for a public health approach – 2010 revision. Geneva: World Health Organization; 2010 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/164255>, accessed 1 June 2021).
50. Dunning L, Francke JA, Mallampati D, MacLean RL, Penazzato M, Hou T, et al. The value of confirmatory testing in early infant HIV diagnosis programmes in South Africa: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med*. 2017;14:e1002446.
51. WHO list of prequalified in vitro diagnostic products. Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/200424\\_prequalified\\_product\\_list.pdf?ua=1](https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/200424_prequalified_product_list.pdf?ua=1), accessed 1 June 2021).
52. HIV diagnostics: novel point-of-care tools for early infant diagnosis of HIV: information note. Geneva; World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255857>, accessed 1 June 2021).

53. 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.
54. Mwenda R, Fong Y, Magombo T, Saka E, Midiani D, Mwase C, 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.
55. 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.
56. Luo R, Boeras D, Vojnov L. Systematic review on the clinical impact of point-of-care early infant diagnosis for HIV. In preparation.
57. Bianchi F, Cohn J, Sacks E, Bailey R, Lemaire J-F, Machezano 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.
58. Boeke CE, Joseph J, Wang M, Abate ZM, Atem C, Coulibaly KD, et al. Point-of-care testing can achieve same-day diagnosis for infants and rapid ART initiation: results from government programmes across six African countries. *J Int AIDS Soc*. 2021;24:e25677.
59. Chibwesa CJ, Mollan KR, Ford CE, Shibemba A, Saha PT, Lusaka M, et al. A randomised trial of point-of-care early infant HIV diagnosis. 2020 (available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3646123> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3646123>, accessed 1 June 2021).
60. 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;19:731.
61. Technau KG, 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.
62. Le Roux S ML, 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.
63. 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;35:287–97.
64. De Broucker G, Salvatore PP, Mutembo S, Moyo N, Mutanga JN, Thuma PE, et al. The cost-effectiveness of scaling-up rapid point-of-care testing for early infant diagnosis of HIV in southern Zambia. *PLoS One*. 2021;16:e0248217.
65. 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.
66. 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.
67. Point-of-care infant diagnosis affordability analysis across four sub-Saharan African countries. Boston: Clinton Health Access Initiative; 2020.
68. 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.



69. 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.
70. Ochodo EA, Kakourou A, 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;(11):CD013207.
71. HIV/AIDS diagnostics technology landscape. Paris: Unitaid; 2015 ([http://www.unitaid.org/assets/UNITAID\\_HIV\\_Nov\\_2015\\_Dx\\_Landscape-1.pdf](http://www.unitaid.org/assets/UNITAID_HIV_Nov_2015_Dx_Landscape-1.pdf), accessed 1 June 2021).
72. Ethical and equity considerations regarding the potential future implementation of HIV/AIDS novel diagnostics. See Web Annex C.2 In the Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240022232>, accessed 1 June 2021).
73. Essajee S, Vojnov L, Penazzato M, Jani I, Siberry GK, Fiscus SA, et al. Reducing mortality in HIV-infected infants and achieving the 90–90–90 target through innovative diagnosis approaches. *J Int AIDS Soc*. 2015;18:20299.
74. Kuhn L, Schramm DB, Shiao S, Strehlau R, Pinillos F, Technau K, et al. Young age at start of antiretroviral therapy and negative HIV antibody results in HIV-infected children when suppressed. *AIDS*. 2015;29:1053.
75. Payne H, Mkhize N, Otwombe K, Lewis J, Panchia R, Callard R, et al. Reactivity of routine HIV antibody tests in children who initiated antiretroviral therapy in early infancy as part of the Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) trial: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:803–9.
76. Deeks J MS, Perez Gonzalez M. A systematic review of rapid antibody tests for infant and childhood diagnosis of HIV exposure and infection. Unpublished.
77. Hsiao N, Kroon M, Dunning L, Myer L. Evaluation of the Alere q for point-of-care early infant HIV diagnosis in South Africa. *PLoS One*. 2016;11:e0152672.
78. Sanders GD, Anaya HD, Asch S, Hoang T, Golden JF, Bayoumi AM, et al. Cost-effectiveness of strategies to improve HIV testing and receipt of results: economic analysis of a randomized controlled trial. *J Gen Intern Med*. 2010;25:556–63.
79. Schackman BR, Neukermans CP, Fontain SN, Nolte C, Joseph P, Pape JW, et al. Cost-effectiveness of rapid syphilis screening in prenatal HIV testing programs in Haiti. *PLoS Med*. 2007;4:e183.
80. Uzochukwu BS, Obikeze EN, Onwujekwe OE, Onoka CA, Griffiths UK. Cost-effectiveness analysis of rapid diagnostic test, microscopy and syndromic approach in the diagnosis of malaria in Nigeria: implications for scaling-up deployment of ACT. *Malar J*. 2009;8:265.
81. Batwala V, Magnussen P, Hansen KS, Nuwaha F. Cost-effectiveness of malaria microscopy and rapid diagnostic tests versus presumptive diagnosis: implications for malaria control in Uganda. *Malar J*. 2011;10:372.
82. Mazanderani AH, Moyo F, Kufa T, Sherman GG. Brief report: declining baseline viremia and escalating discordant HIV-1 confirmatory results within South Africa’s early infant diagnosis program, 2010–2016. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;77:212–6.
83. Feucht U, Forsyth B, Kruger M. False-positive HIV DNA PCR testing of infants: implications in a changing epidemic. *S Afr Med J*. 2012;102:149–52.
84. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Washington (DC): United States Department of Health and Human Services; 2017 (<https://aidsinfo.nih.gov/>

guidelines/brief-html/2/pediatric-arv/55/diagnosis-of-hiv-infection-in-infants-and-children, accessed 1 June 2021).

85. Mazanderani AH, Technau K-G, Hsiao N-Y, Maritz J, Carmona S, Sherman GG. Recommendations for the management of indeterminate HIV PCR results within South Africa's early infant diagnosis programme. *S Afr J HIV Med.* 2016;17:451.
86. Luo R, Boeras D, Broyles LN, Fong Y, Hsiao N-Y, Kiyaga C, et al. Use of an indeterminate range in HIV early infant diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;82:281–6.
87. Luzuriaga K, Mofenson LM. Challenges in the elimination of pediatric HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2016;374:761–70.
88. Salvatore P, Johnson K, Vojnov L, Doherty M, Dowdy D. Clinical consequences of using an indeterminate range for early infant diagnosis of HIV: a decision model. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;82:287.
89. Migone C, Ghardshenas A. Web Annex D. In: Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/276492/WHO-CDS-HIV-18.27-eng.pdf?ua=1>, accessed 1 June 2021).
90. Violari A, Chan M, Otvombe K, Panchia R, Jean-Philippe P, Gibb D. Time to viral rebound after stopping ART in children treated from infancy in CHER. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 4–7 March 2018, Boston, MA, USA (<https://www.croiconference.org/abstract/time-viral-rebound-after-stopping-art-children-treated-infancy-cher>, accessed 1 June 2021).

### 3. ПРОФІЛАКТИКА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

#### 3.1. Комбінована профілактика ВІЛ

У програмах комбінованої профілактики використовують комплекс заснованих на доказових даних медичних, поведінкових та структурних заходів для надання профілактики ВІЛ окремим особам і групам, щоб максимально попередити виникнення нових випадків інфікування. При розробленні програм комбінованої профілактики слід враховувати епідеміологію ВІЛ та місцевий контекст. Необхідним є зосередження на охопленні груп населення з найвищим ризиком інфікування ВІЛ за допомогою впровадження ефективних та прийнятних заходів профілактики для попередження як безпосередньо ризику інфікування, так і загальної вразливості. Впровадження комбінованої профілактики потребує мобілізації ресурсів держави, громадянського суспільства, приватного сектору, уряду та глобальних ресурсів. Комбінована профілактика вимагає розширення партнерських відносин та координації дій, вона повинна включати механізми навчання, нарощування потенціалу і гнучкості, що дозволить постійно вдосконалювати та адаптувати заходи із профілактики до наявних епідеміологічних умов.

АРВ-препарати відіграють ключову роль у профілактиці ВІЛ. Люди, які отримують АРТ та досягли пригнічення вірусного навантаження (<200 копій/мл), не можуть передавати ВІЛ статевим партнерам. АРВ-препарати, що використовують для ДКП та ПКП у людей без ВІЛ-інфекції, є високоефективними у попередженні інфікування ВІЛ.

Нижче наведено інші заходи, що знижують ризик інфікування ВІЛ та/або ймовірність передачі ВІЛ при кожному контакті.

- **Чоловічі/жіночі презервативи та лубриканти, сумісні з презервативами.** За підрахунками, чоловічі презервативи знижують рівень передачі ВІЛ при гетеросексуальних контактах щонайменше на 80% та надають до 64% захисту при анальному сексі серед ЧСЧ за умови постійного та правильного використання (1, 2). Існує менше даних щодо ефективності жіночих презервативів, проте наявні дані свідчать про те, що вони можуть надавати подібний профілактичний ефект (3).

- **Програми зі зниження шкоди для ЛВНІ,** що забезпечують впровадження певних заходів та послуг.

- Програми обміну голочок та шприців є високоефективними у зниженні передачі ВІЛ через вживання наркотиків ін'єкційним шляхом (4).
- ЗПТ з використанням метадону або бупренорфіну є найбільш ефективним варіантом лікування опіоїдної залежності та має додаткові переваги щодо ефективного зниження передачі ВІЛ при вживанні наркотиків ін'єкційним шляхом. ЗПТ також ефективна у покращенні сприйняття та підвищенні рівня прихильності до АРТ у людей з опіоїдною залежністю (5, 6).

- Керування передозуванням із розповсюдженням налоксону серед населення для запобігання смертельним наслідкам від передозування опіоїдами (7).
- ВООЗ розробляє нові рекомендації щодо поведінкових втручань для зниження ризику передачі ВІЛ, гепатиту та ПСШ через практику хімсексу, що може включати вживання наркотиків ін'єкційним шляхом.

- **ДМЧО.** У настанові ВООЗ з ДМЧО 2020 р. рекомендовано продовжувати пропонувати цей додатковий ефективний варіант профілактики ВІЛ у складі комбінованої профілактики для хлопчиків-підлітків віком від 15 років та дорослих чоловіків в умовах глобальної епідемії для зниження ризику інфікування ВІЛ при гетеросексуальних контактах. За достовірними даними трьох рандомізованих контрольованих досліджень (8), підтвердженими результатами обсерваційних досліджень у період з 1986 по 2017 рр., ДМЧО знижує ризик інфікування ВІЛ при гетеросексуальних стосунках приблизно на 60%. Серед інших переваг ДМЧО слід зазначити зниження ризику поширення інших ПСШ серед жінок і чоловіків, зокрема ПВЛ, що спричинює рак шийки матки (9).

Під час прийняття рішення щодо доцільності впровадження цього заходу у молодших підлітків віком 10–14 років слід враховувати рівень фізичного розвитку та можливість отримання інформованої згоди на додачу до таких факторів, як вплив на громадське здоров'я, прийнятність та можливість проведення ДМЧО поряд з іншими послугами та збереженням переваг високого рівня охоплення (8).

Мінімальний пакет послуг має включати консультування з питань безпечного сексу, пропаганду презервативів, пропозицію ПТВ та лікування ПСШ; його слід надавати разом з проведенням ДМЧО. Можливим є одночасне надання додаткових медичних послуг, зокрема проведення скринінгу на артеріальну гіпертензію та/або ТБ, лікування малярії та щеплення від правця (8).

Охоплення чоловіків послугами з профілактики ВІЛ, тестування, лікування та догляду є важливим для їхнього здоров'я та профілактики передачі ВІЛ серед їхніх статевих партнерів. Необхідним є впровадження заходів, спрямованих на усунення перешкод до доступу, та залучення посередників для розширення охоплення дорослих чоловіків послугами ДМЧО та іншими медичними послугами. У настанові ВООЗ з ДМЧО 2020 р. (8) наведено доказові дані та приклади з практики, оновлені з урахуванням досвіду.

Впровадження послуг ДМЧО до загальної системи охорони здоров'я має ключове значення для зміцнення всієї системи та забезпечення загального охоплення медичними послугами. Для розгляду можливості та підтримки впровадження послуг з ДМЧО можна використовувати різні складові ВООЗ для систем охорони здоров'я (8).

Наведені нижче варіанти поведінки можуть знизити частоту потенційних ризиків передачі інфекції.

- Цільове інформування та просвітництво. Це програми, в яких використовують різні комунікаційні підходи, а саме – шкільні просвітницькі заходи на тему сексуальних стосунків, консультування за принципом «рівний–рівному» та на рівні групи, а також міжособистісне консультування (включаючи короткі виступи) для мотивування щодо поведінкових змін. Такі заходи спонукають людей уникати ризикованої поведінки та дотримуватись безпечної поведінки (наприклад, більш безпечне вживання наркотиків, більш пізній початок статевого життя, зниження частоти випадків незахищеного сексу, правильне і послідовне використання чоловічих/жіночих презервативів, обізнаність щодо особистого ВІЛ-статусу та ВІЛ-статусу партнера). Зростає роль використання соціальних мереж та мобільних технологій, що є важливими інструментами, які можна інтегрувати у програми профілактики ВІЛ і які можуть бути особливо корисними при інформуванні та наданні послуг із профілактики таким групам населення як ЧСЧ.

- Заходи, що сприяють усуненню структурних перешкод, можуть розширити доступ до послуг з профілактики, тестування та лікування, підвищити рівень охоплення та прихильності. Такі заходи спрямовані на вирішення найважливіших соціальних, правових та політичних питань у контексті виявлення умов, що сприяють передачі ВІЛ, зокрема проведення правової і політичної реформ, спрямованих на декриміналізацію поведінки (на кшталт вживання наркотиків, комерційного сексу, одностатевого сексу), впровадження заходів щодо зниження стигматизації та дискримінації (зокрема у секторі охорони здоров'я), сприяння гендерній рівності, запобігання насильству за статевою ознакою та насильству щодо ключових груп населення, розширення економічних і соціальних можливостей, доступність шкільної освіти та використання допоміжних заходів, спрямованих на посилення ефективності прив'язки до послуг з лікування та догляду, підвищення рівня прихильності, утримання у системі та залучення громади.

### **Комбінована профілактика для ключових груп населення**

У 2014 р. ВООЗ було рекомендовано комплексний пакет науково обґрунтованих заходів і послуг, пов'язаних з ВІЛ, для всіх ключових груп населення, оновлений у 2016 р. (10, 11). У цьому пакеті наведено комплекс клінічних та найважливіших допоміжних заходів, необхідних для успішного впровадження програм та забезпечення доступу до послуг для п'яти ключових груп населення<sup>4</sup>. Зараз триває оновлення цієї настанови з приділенням більшої уваги медичним послугам та інтеграції послуг щодо ВІЛ, гепатиту та ПСШ. В оновленій настанові будуть рекомендовані заходи та профілактичні пакети для населення, що як і раніше включатимуть найважливіші засоби, наведені у вставці 3.1.

### **Вставка 3.1. Основні стратегії для створення сприятливих умов**

<sup>4</sup> ВООЗ визначено такі ключові групи населення: ЧСЧ; люди у в'язницях та інших закритих закладах; ЛВНІ; РКС; трансгендерні люди.

1. Підтримуюче законодавство, політичні та фінансові гарантії, включаючи легалізацію такої поведінки як комерційний секс, одностатевий секс, визначення гендерної ідентичності та самовираження, вживання наркотиків.
  2. Боротьба зі стигматизацією та дискримінацією, зокрема шляхом надання доступних і прийнятних медичних послуг.
  3. Розширення прав і можливостей громадян.
  4. Боротьба з насильством щодо представників ключових груп населення.
- Джерело:* Зведена настанова ВООЗ з профілактики, діагностики, лікування та догляду у зв'язку із ВІЛ для ключових груп населення (11).

### 3.2. Доконтактна профілактика для запобігання інфікуванню ВІЛ

ДКП – це використання АРВ-препаратів ВІЛ-негативними особами для зменшення ризику інфікування ВІЛ. Враховуючи дані рандомізованих досліджень, відкритих розширених досліджень та демонстраційних проєктів, з 2015 р. ВООЗ було рекомендовано додаткову пероральну ДКП із щоденним прийомом тенофовіру для профілактики ВІЛ у людей із значним ризиком інфікування. У 2019 р. ВООЗ було оновлено цю рекомендацію, включивши додатковий режим дозування – ДКП за потреби – для ЧСЧ-цисгендерів.

У 2021 р. ВООЗ випустила умовну рекомендацію про можливість використання вагінального кільця з дапівірином для додаткової профілактики у жінок<sup>5</sup> зі значним ризиком інфікування ВІЛ у складі комбінованих підходів до профілактики (12). У міру отримання нових доказових даних щодо інших варіантів ДКП, зокрема препаратів тривалої дії, ВООЗ може надавати нові або оновлювати наявні рекомендації щодо ДКП.

#### 3.2.1. Пероральна доконтактна профілактика для запобігання інфікуванню ВІЛ

##### Рекомендації (2016 р.)

Пероральну ДКП, що містить TDF, слід пропонувати як додатковий варіант профілактики для людей з підвищеним ризиком інфікування ВІЛ<sup>a</sup> у складі комбінованих підходів до профілактики ВІЛ (*наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних*).

<sup>a</sup>Див. вставку 3.2 щодо визначення підвищеного ризику інфікування ВІЛ.

*Джерело:* Оновлені рекомендації ВООЗ щодо профілактики ВІЛ, діагностики у немовлят, початку антиретровірусної терапії та проведення моніторингу (12).

#### Передумови

У Зведеній настанові щодо ВІЛ від 2016 р. ВООЗ було рекомендовано застосування пероральної ДКП, що містить TDF, в якості додаткового варіанту

<sup>5</sup> У контексті рекомендації щодо використання вагінального кільця з дапівірином термін «жінки» стосується жінок-цисгендерів, тобто приналежність до жіночої статі встановлено при народженні. На сьогодні відсутні дані на підтримку використання вагінального кільця з дапівірином у представників інших груп населення.

профілактики для людей зі значним ризиком інфікування ВІЛ у складі комбінованих підходів до профілактики ВІЛ (13), що перекривало попередні рекомендації (10, 14). Ця рекомендація була заснована на систематичному огляді 12 досліджень щодо ефективності пероральної ДКП серед серодискордантних пар, гетеросексуальних чоловіків, жінок, ЧСЧ, ЛВНІ і трансгендерних жінок (15). За даними огляду, в умовах високого рівня прихильності було досягнуто значної ефективності, що свідчить про доцільність цього заходу у складі комбінованих підходів до профілактики.

При рекомендації щодо проведення ДКП у людей, схильних до ризикованої поведінки (див. вставку 3.2), слід враховувати епідеміологічну ситуацію та індивідуальні ознаки, а не тільки приналежність до групи ризику, що дозволить більшій кількості населення отримувати переваги профілактики і забезпечить врахування місцевих особливостей щодо умов та обставин передачі ВІЛ.

У 2017 р. ВООЗ випустила настанову із впровадження ДКП (16) і практичні інструкції з профілактики ВІЛ під час вагітності та грудного вигодовування у контексті ДКП (17). У 2018 р. ВООЗ опублікувала звіт про прийняття країнами політики ДКП і оновлену інформацію про взаємозамінність FTC і 3ТС у режимах ДКП (18).

У 2019 р. ВООЗ опублікувала практичні інструкції з оновлення рекомендації щодо пероральної ДКП із включенням додаткового режиму дозування – ДКП за потреби – для ЧСЧ-цистендерів (19). Цей режим складається з використання подвійної дози перорального препарату за 2–24 години до сексуального контакту, третьої дози – через 24 години після перших двох доз та четвертої – через 48 годин після перших двох доз, тобто за схемою «2+1+1». Якщо протягом наступних днів відбудеться більше статевих контактів, разову дозу можна продовжувати приймати щодня протягом всього періоду ризику, при цьому разова добова доза приймається протягом кожного з двох днів після останнього статевого акту. У 2019 р. ВООЗ також було опубліковано практичні інструкції щодо профілактики ІПСШ та їх лікування у період пероральної ДКП щодо ВІЛ (20).

З того часу, як ВООЗ було опубліковано рекомендацію щодо пероральної ДКП у 2015 р., понад 100 країн включили ДКП до своїх національних настанов щодо ВІЛ-інфекції, а з 77 країн було отримано дані про користувачів ДКП (21).

**Коментар мультидисциплінарної робочої групи:**

*За результатами подвійного сліпого контрольованого дослідження за участю понад 6000 учасників, ДКП за потребою доцільно використовувати в усіх цистендерних чоловіків, які повідомляють про випадки ризикованої сексуальної поведінки.*

*Джерело: Molina JM, Ghosn J, Assoumou L, Delaugerre C, Algarte-Genin M, Pialoux G, et al; ANRS PREVENIR Study Group. Daily and on-demand HIV pre-exposure prophylaxis with emtricitabine and tenofovir disoproxil (ANRS PREVENIR): a prospective observational cohort study. Lancet HIV. 2022;9(8):e554–62. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00133-3.*

**Вставка 3.2. Поняття «значний ризик інфікування ВІЛ»**



Коли цю рекомендацію було вперше сформульовано у 2016 р., ВООЗ попередньо визначила значний ризик інфікування ВІЛ як захворюваність на ВІЛ, що перевищує 3 випадки на 100 випадків за відсутності ДКП. Захворюваність на ВІЛ, що перевищує 3 випадки на 100 випадків, було виявлено серед ЧСЧ, трансгендерних жінок та гетеросексуальних чоловіків і жінок, чиї сексуальні партнери мають недиагностовану ВІЛ-інфекцію або не залучені до послуг з її лікування. У 2016 р. було висловлено припущення, що впровадження ДКП у популяції з таким рівнем поширеності ВІЛ є економічно доцільним або сприяє зниженню витрат, хоча ДКП все ще може бути економічно ефективним при більш низькому рівні поширеності ВІЛ.

Проте індивідуальний ризик значною мірою варіюється у різних групах населення залежно від індивідуальної поведінки і характеристик статевих партнерів. В умовах з низьким загальним рівнем поширеності ВІЛ можуть бути особи, які мають значний ризик і потребують послуг ДКП (22). У програмах ДКП слід враховувати місцеві особливості ризику. При визначенні осіб, що матимуть найбільшу користь від ДКП, важливішим є врахування індивідуальних та поведінкових особливостей, які можуть призвести до інфікування ВІЛ, а не показників загальної захворюваності на ВІЛ.

Особам, які звертаються по послуги з ДКП, слід приділяти пріоритетну увагу, оскільки потреба у ДКП, ймовіріше, свідчить про наявність ризику інфікування ВІЛ. Економічна ефективність не повинна бути єдиним фактором при впровадженні програм ДКП, оскільки попередження та контроль за ризиком інфікування ВІЛ мають нематеріальну цінність для людей і суспільства.

### **Обґрунтування та доказові дані**

У цьому розділі стисло викладено обґрунтування та доказові дані для рекомендації із щоденної пероральної ДКП, наведеної у Зведеній настанові щодо ВІЛ 2016 р. Це базувалося на систематичному огляді 12 рандомізованих контрольованих випробувань щодо пероральної ДКП з використанням TDF. Всі висновки детально розглянуто в іншій публікації (15). У нещодавно проведеному систематичному огляді було отримано аналогічні висновки (23).

#### *Короткий виклад результатів огляду*

За результатами систематичного огляду та метааналізу досліджень з ДКП, що містять TDF, було виявлено, що ДКП є ефективною у зниженні ризику інфікування ВІЛ. Рівень захисту не відрізнявся за віком, статтю, режимом (TDF порівняно з FTC+TDF) і способом інфікування ВІЛ (ректальний або вагінальний) (15). Проте він повністю залежав від дотримання режиму ДКП.

#### *ВІЛ-інфекція*

ВІЛ-інфекцію оцінювали в 11 рандомізованих контрольованих дослідженнях, в яких порівнювали ДКП з плацебо, у 3 рандомізованих контрольованих дослідженнях, в яких порівнювали ДКП з відсутністю ДКП

(наприклад, відтермінованою ДКП або методом «без таблеток»), та трьох обсерваційних дослідженнях. За даними метааналізу 10 досліджень із порівняння ДКП та плацебо, відзначено зниження ризику інфікування ВІЛ при використанні ДКП на 51% порівняно із плацебо (15, 24, 25).

#### *Прихильність*

При проведенні загального аналізу даних досліджень було виявлено значну неоднорідність результатів. Результати аналізу методом метарегресії, проведеного з метою визначення окремих факторів, що роблять більш помірним вплив ДКП на зниження ризику інфікування ВІЛ, свідчать, що прихильність є значним модеруючим фактором.

Коли дослідження було стратифіковано відповідно до рівня прихильності (високий, помірний та низький, що базувалося на кількісному відношенні рівня лікарського засобу у крові), неоднорідність ефективності значною мірою знижувалася у підгрупах за рівнем прихильності, демонструючи, що найбільш значну неоднорідність між дослідженнями можна пояснити різним рівнем прихильності. У підгрупах з визначення прихильності ДКП була найбільш ефективною у групі з високим рівнем прихильності (показник виявлення лікарських засобів у крові становив понад 70%; показник прихильності до лікування був на рівні понад 80%) та лише значною мірою знижувала ризик інфікування ВІЛ у дослідженнях з помірним рівнем прихильності (показник виявлення лікарських засобів у крові становив 41–70%). Серед досліджень з низьким рівнем прихильності (показник виявлення препаратів нижче 40%) застосування ДКП не призводило до будь-якого вагомого зниження рівня передачі ВІЛ (15).

#### *Спосіб набуття*

Коли дослідження було стратифіковано за шляхом передачі інфекції (ректальний, оральний чи вагінальний контакт), ДКП продемонструвала однакову ефективність у різних групах. При ректальному контакті відносний ризик інфікування ВІЛ при проходженні ДКП порівняно із плацебо становив 0,34 (95% ДІ 0,15–0,80). При оральному чи вагінальному контакті відносний ризик інфікування ВІЛ при проходженні ДКП порівняно із плацебо становив 0,54 (95% ДІ 0,32–0,90) (15). Парентеральний шлях передачі ВІЛ окремо не аналізували, адже тільки одне дослідження включало саме ЛВНІ, а їхній ризик контакту із ВІЛ зростав через небезпечні сексуальні практики та недостатню доступність стерильного ін'єкційного обладнання.

#### *Стать і гендер*

У 10 рандомізованих дослідженнях з ДКП, де повідомлялося про результати щодо ВІЛ, брали участь в основному чоловіки та жінки-цисгендери. Жінок було включено до шести досліджень, а чоловіків – до семи. Загалом, ДКП була ефективною як для чоловіків, так і для жінок-цисгендерів.

Після формулювання рекомендації у 2016 р. було проведено додатковий аналіз підгрупи трансгендерних жінок, результати якого свідчать про ефективність ДКП, проте все ще існує проблема прихильності (26). За даними нещодавно проведеного огляду, трансгендерні жінки надають перевагу пероральній ДКП (27).

### *Безпечність*

З десяти рандомізованих контрольованих досліджень, в яких порівнювали ДКП із плацебо, було отримано дані щодо виникнення будь-яких небажаних явищ. В межах усіх досліджень показник виявлення будь-яких небажаних явищ не відрізнявся при застосуванні ДКП порівняно із плацебо. Таким чином, не було відзначено будь-яких відмінностей у частоті виникнення небажаних явищ між підгрупами, враховуючи спосіб набуття, прихильність, стать, режим прийому лікарських засобів, дозування лікарських засобів чи вік.

З одинадцяти рандомізованих контрольованих досліджень, в яких порівнювали ДКП із плацебо, було отримано дані щодо будь-яких небажаних явищ 3-го чи 4-го ступеня. В межах усіх досліджень не було відзначено жодної статистично значущої різниці у показниках будь-якого роду небажаних явищ 3-го чи 4-го ступеня при застосуванні ДКП порівняно із плацебо, а також не було виявлено жодної статистично значущої різниці при аналізі підгруп, враховуючи прихильність, стать, режим прийому лікарських засобів, дозування лікарських засобів чи вік (15).

За даними декількох досліджень було відзначено субклінічне зниження функції нирок та мінеральної щільності кісткової тканини серед користувачів ДКП (28–30). Такі субклінічні зміни не призводили до клінічних наслідків та не прогресували з часом.

У людей, що починають ДКП, можливим є виникнення побічних реакцій протягом перших декількох тижнів. За даними систематичного огляду 12 рандомізованих контрольованих досліджень з порівняння ДКП із плацебо, проведеного у 2019 р., люди, що отримували ДКП, частіше повідомляли про побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, а саме – блювання, нудоту і болі у животі (23), хоча менше 10% користувачів ДКП у різних дослідженнях повідомляли про подібні побічні реакції. Зазвичай ці побічні реакції є помірними та швидко минають.

### *Резистентність до лікарських засобів*

Ризик виникнення резистентності до ФТС загалом був низьким – 11 людей з ВІЛ-інфекцією, резистентною до ФТС або TDF, серед 9222 користувачів ДКП, або 0,1% – і його відзначено здебільшого у людей, що мали гостру стадію ВІЛ під час початку ДКП – у 7 з цих 11 осіб. Співвідношення людей із ВІЛ-інфекцією, резистентною до лікарських засобів, суттєво не відрізнялось у групах ДКП та плацебо, проте кількість відповідних випадків була низькою (6 інфікованих людей). Виникненню численних випадків ВІЛ-інфекції (8–50) вдалося запобігти у кожному випадку резистентності до ФТС, пов'язаної із початком ДКП, за умови наявності гострої стадії ВІЛ-інфекції (15). За прогнозом, виникнення ВІЛ з лікарською стійкістю, обумовленою АРТ, істотно перевищить кількість випадків резистентності, пов'язаної з ДКП (31). Не зважаючи на те, що за допомогою математичних моделей можливо розрахувати ризик розвитку резистентності, їхні результати покладаються на дані клінічних досліджень та роблять припущення щодо ризику резистентності до лікарських засобів під час ДКП. За даними нещодавнього огляду, проведеного у 2019 р., також відзначено, що медикаментозна резистентність до АРВ-препаратів для ДКП зустрічається нечасто, а

інфікування після контакту, попри високий рівень прихильності до ДКП, є рідкісним явищем (32). Країнам рекомендовано проводити моніторинг медикаментозної резистентності до АРВ-препаратів, що використовують для ДКП.

#### *Сексуальне та репродуктивне здоров'я*

На момент винесення цієї рекомендації не було виявлено жодних доказових даних, що використання ДКП призводило б до компенсації ризику у сексуальній практиці, зокрема зниження частоти використання презервативів або збільшення кількості сексуальних партнерів (33, 34). З того часу зміни у сексуальній поведінці після початку ДКП окремо не досліджували, хоча було виявлено дані у деяких публікаціях (35–37).

ДКП не впливає на ефективність гормональної контрацепції, хоча у двох дослідженнях було виявлено тенденцію до збільшення кількості випадків вагітності серед користувачів пероральних контрацептивів, які також отримували ДКП. При врахуванні супутніх чинників у багатофакторному аналізі цей взаємозв'язок виявився незначним. Застосування пероральної ДКП не було пов'язано із підвищенням рівня виникнення побічних реакцій щодо вагітності серед жінок, залучених до ДКП під час ранніх термінів вагітності (38, 39). У деяких дослідженнях спостерігали взаємодію між лікарськими засобами для ДКП та гормонотерапією у трансгендерних жінок: було відзначено зниження концентрації TDF у плазмі крові серед трансгендерних жінок порівняно до показників у чоловіків-цисгендерів (40–42). Проте у трансгендерних жінок і трансгендерних чоловіків, які отримували ДКП щоденно, спостерігали концентрацію препарату, аналогічну до такої у цисгендерних чоловіків (43). Необхідної захисної концентрації можна досягти при застосуванні щоденної пероральної ДКП навіть за умови дотримання гормонотерапії, а щоденну пероральну ДКП слід пропонувати трансгендерним та небінарним людям, що зазнають значного ризику інфікування ВІЛ. Використання TDF+FTC при ДКП не впливає на концентрацію гормонів у сироватці крові (43).

#### *Витрати та економічна ефективність*

Поріг захворюваності на ВІЛ для економічної ефективності впровадження ДКП буде варіюватися залежно від обсягу відносних витрат на ДКП порівняно до витрат на лікування ВІЛ-інфекції та очікуваної ефективності ДКП. За деяких умов ДКП може бути економічно ефективним, проте інші заходи можуть бути ефективнішими та сприяти більшому охопленню. Економічна ефективність не повинна бути єдиним фактором при впровадженні програм ДКП, оскільки попередження та контроль за ризиком інфікування ВІЛ мають нематеріальну цінність для людей і суспільства. Економічна ефективність ДКП може знизитися зі зменшенням рівня захворюваності на ВІЛ у контексті загального лікування ВІЛ, але первинна профілактика, включаючи ДКП, має важливе значення для ліквідації ВІЛ незалежно від економічної ефективності.

Очікується, що пропозиція ДКП в умовах, коли захворюваність на ВІЛ перевищує 3 на 100 випадків, здебільшого призведе до економії витрат. Впровадження ДКП при нижчому рівні захворюваності все ще може бути економічно ефективним.

За даними огляду досліджень щодо економічної ефективності ДКП, в умовах генералізованої епідемії пріоритетне впровадження ДКП для людей, схильних до значного ризику інфікування ВІЛ, покращує показники ефективності (34). Дані деяких з цих досліджень свідчать, що ДКП є економічно ефективною у контексті розширення АРТ; у інших дослідженнях не відзначено подібних переваг. В умовах концентрованої епідемії (наприклад, серед ЧСЧ у США) ДКП може завдати значного впливу. Також було відзначено, що ДКП є економічно ефективною залежно від вартості препарату та наявності системи постачання в умовах, коли рівень споживання послуг ДКП вище серед людей, схильних до значного ризику. Більш високу ефективність і прихильність до програм ДКП було відзначено серед ЧСЧ у демонстраційних проєктах (44, 45). Результати значною мірою відрізняються залежно від типу епідемії, місцевості та параметрів моделі, включаючи ефективність, вартість, рівень захворюваності на ВІЛ та цільові групи населення (46).

#### *Справедливість і прийнятність*

Профілактика ВІЛ серед користувачів ДКП сприятиме досягненню справедливих результатів в галузі охорони здоров'я шляхом підтримки їх здоров'я та здоров'я їхніх статевих партнерів. Люди зі значним ризиком інфікування ВІЛ здебільшого недостатньо охоплені, стикаються з перешкодами у доступі до медичних послуг і мають менше варіантів отримання ефективної профілактики ВІЛ. Доступність ДКП сприяє залученню цих людей до медичного обслуговування, зокрема до послуг статевого та репродуктивного здоров'я. Розширення рекомендацій щодо проведення ДКП за межами вузько визначених груп населення (а саме – ЧСЧ та серодискордантних пар) забезпечує більш справедливий доступ і, ймовірно, буде менш стигматизуючим, ніж орієнтація на конкретні групи ризику. Ефективні послуги ДКП дозволять знизити загальні майбутні витрати на лікування за рахунок профілактики ВІЛ-інфекції у групах населення з високим рівнем захворюваності.

Прийнятність ДКП було відзначено у різних групах населення, включаючи жінок-цисгендерів (а також вагітних жінок і жінок, що годують грудьми), серодискордантні пари, РКС, молодих жінок, ЛВНІ, трансгендерних людей та ЧСЧ. За даними якісного огляду 131 рецензованої статті та 46 тез (47), люди з цих груп зацікавлені у доступі до ДКП як до додаткової опції профілактики ВІЛ. Підтримка з боку населення щодо впровадження ДКП ґрунтувалася на розумінні безпечності, ефективності та сумісності ДКП з іншими стратегіями профілактики.

#### *Доцільність*

Доцільність надання пероральної ДКП у різних групах населення було доведено у ряді клінічних випробувань, демонстраційних проєктів та

національних програмах. Хоча при проведенні плацебо-контрольованих випробувань серед жінок-цисгендерів (39, 48) було виявлено значні перешкоди у розумінні та дотриманні режиму, прихильність до ДКП серед жінок зазвичай була вищою, коли надавали виключно ДКП без контролю плацебо (49, 50). За даними проєкту iPrEx OLE та Демонстраційного проєкту партнерів, доцільним є впровадження ДКП для різних груп населення, включаючи як чоловіків, так і жінок (44, 51). За даними дослідження PROUD, проведеного у Великобританії, ДКП є доцільним та ефективним заходом, що не призводить до підвищення рівня ризикованої поведінки (52). Дані інших демонстраційних проєктів щодо ДКП з Ботсвани, Південної Африки, Таїланду та США, підтвердили досягнення рівня прихильності, необхідного для захисту, у більшості користувачів ДКП (49, 50, 53–56), хоча і залишається ряд проблем, пов'язаних із досягненням належного рівня прихильності до ДКП серед молодих людей (56). У 2019 р. після публікації початкової рекомендації було отримано попередні дані про користувачів ДКП з 77 країн, що свідчать про значне загальне підвищення попиту на послуги ДКП, зокрема і у 2020 р., незважаючи на перебої, спричинені пандемією COVID-19 (21). Понад 100 країн світу включили рекомендації ВООЗ щодо ДКП до національних настанов (21).

#### **Міркування щодо впровадження**

У 2017 р. ВООЗ було опубліковано комплексний посібник із впровадження пероральної ДКП (16). До нього увійшли практичні рекомендації для лікарів, рекомендації щодо проведення лабораторного моніторингу, надання фармацевтичних послуг, послуг з тестування, консультування, залучення громадськості та інтеграції послуг (зокрема АРТ, лікування ПСШ, ПКП та інших послуг у галузі статевого та репродуктивного здоров'я). ВООЗ планує перегляд цього документу у 2021–2022 рр.

ДКП не повинна замінити собою чи поставити під загрозу впровадження додаткових ефективних та дійових заходів з профілактики ВІЛ, а саме – програм з розповсюдження презервативів та послуг зі зменшення шкоди, а скоріше повинна бути інтегрована до наявних медичних служб. Стигматизація супроводжує ВІЛ та її рівень може знижуватися чи підвищуватися залежно від того, наскільки добре організованим є впровадження ДКП. ДКП слід пропонувати на засадах свідомого вибору людям, які цього потребують, та впроваджувати у їхніх громадах спільно з іншими відповідними профілактичними заходами та послугами, зокрема із послугами у галузі сексуального та репродуктивного здоров'я. Правові умови, в яких порушуються права людей, схильних до значного ризику інфікування ВІЛ, можуть стати істотною перешкодою для впровадження ДКП.

#### *Професійна підготовка надавачів медичних послуг*

Надавачі медичних послуг повинні пройти навчання та отримати відповідну підготовку у розумінні сексуальної поведінки й ризиків вживання наркотиків ін'єкційним шляхом при наданні допомоги клієнтам із врахуванням їхнього ризику інфікування ВІЛ та пропонуванням різних варіантів профілактики, включаючи ДКП. Це передбачає надання

інклюзивних послуг з повагою до людської гідності, ознайомлення з методами обговорення делікатних питань та налагодження міцного зв'язку між пацієнтом та надавачем послуг, що допоможе вільному обговоренню переваг та ризиків, прихильності до лікування та особистого догляду. Надавачі медичних послуг повинні усвідомлювати, яких емоційних та фізичних травм зазнають люди зі значним ризиком інфікування ВІЛ (57). Для роботи з людьми, що зазнали травмування, необхідним є розвиток комунікаційних та інших специфічних навичок. Послуги, орієнтовані на потреби молодих людей – особливо молодих жінок та осіб з ключових груп населення, є вкрай важливими елементами ефективності всіх програм з лікування та профілактики ВІЛ, зокрема ДКП. Надавачі послуг повинні враховувати всі медичні, соціальні та емоційні потреби людей, які зацікавлені у ДКП чи є користувачами цих послуг, надавати відповідні послуги або, за необхідності, перенаправляти для їх отримання, включаючи надання психологічної підтримки, послуг у подоланні насильства з боку інтимного партнера та насильства за статевою ознакою, послуг з планування сім'ї, тестування і лікування ПСШ.

Послуги ДКП можуть включати різні види медичних послуг, що надають працівники без спеціальної освіти. Це можуть бути медсестри, фармацевти, кваліфіковані надавачі медичних послуг, а також надання послуг за принципом «рівний–рівному». Використання низки постачальників послуг ДКП потенційно може розширити впровадження та підвищити рівень прихильності до ДКП, хоча для надання високоякісних послуг необхідним є проведення належної підготовки всіх надавачів послуг.

#### *Залучення громад*

Задоволення потреб осіб, що входять до груп населення зі значним ризиком інфікування ВІЛ, вимагає повноцінної участі громад у розробці та впровадженні програм. Нижче наведено ефективні методи з досвіду найкращих практик, що стосуються всіх пріоритетних і ключових груп населення.

- Визнання керівної ролі та спроможності пріоритетних і ключових груп населення у подоланні епідемії ВІЛ як на місцевому, так і на глобальному рівнях з підтриманням їх участі шляхом належного фінансування та залучення громадських організацій.

- Забезпечення доступу до точної інформації щодо ДКП та раннього лікування шляхом посилення потенціалу громадських організацій через навчання та підготовку з питань ДКП.

- Популяризація та розширення послуг на рівні громади, особливо послуг для пріоритетних і ключових груп населення.

- Гарантія того, що послуги ДКП пропонуються на добровільній основі, без примусу та з одночасним доступом до інших стратегій профілактики, що краще підходять для осіб зі значним ризиком інфікування.

- Посилення державних зобов'язань щодо дотримання прав людини, зокрема прав людей з пріоритетних та ключових груп населення, шляхом декриміналізації сексуальної поведінки за взаємною згодою та вираження



гендерної приналежності.

*Прив'язка ДКП до інших медичних послуг та послуг на рівні громади*

Люди зі значним ризиком інфікування ВІЛ часто отримують медичні послуги у недостатньому обсязі, мають менше ефективних варіантів профілактики ВІЛ і часто зіштовхуються із соціальними та правовими перешкодами. Надання ДКП може сприяти розширенню доступу до низки інших медичних та соціальних послуг, включаючи послуги щодо репродуктивного та сексуального здоров'я (зокрема лікування ППСШ), психіатричної допомоги, первинної медико-санітарної допомоги та юридичні послуги.

Громадські організації, особливо ті, що працюють з пріоритетними та ключовими групами населення, повинні відігравати значну роль у забезпеченні послугами ДКП, залучати до них людей зі значним ризиком інфікування, надавати інформацію про доступність використання ДКП, сприяти прив'язці послуг ДКП до інших медичних послуг, надавати соціальну та громадську підтримку. Громадські організації також можуть брати безпосередню участь у наданні послуг ДКП, зокрема шляхом надання послуг за принципом «рівний–рівному» та залучення працівників без спеціальної освіти.

*ДКП як частина комбінованої профілактики*

ДКП завжди слід надавати у комплексі з іншими варіантами профілактики ВІЛ. Заходи зі зниження шкоди, включаючи доступ до стерильних або нових ін'єкційних засобів, є основою запобігання передачі ВІЛ в результаті недотримання безпеки ін'єкційних практик, тому необхідним є забезпечення доступності стерильних засобів для осіб, що вживають наркотичні речовини або лікарські засоби ін'єкційним шляхом. Презервативи та лубриканти мають бути доступними, зокрема для РКС, які повинні мати право наполягати на їх використанні (58).

Очікується, що рекомендації з раннього початку АРТ і ДКП, наведені у цій настанові, сприятимуть виявленню нещодавно інфікованих ВІЛ людей. За будь-якої можливості, людям у їхньому соціальному та сексуальному середовищі слід пропонувати послуги з тестування, лікування та профілактики ВІЛ. ДКП слід розглядати у комплексі з іншими профілактичними послугами для неінфікованих ВІЛ партнерів людей, у яких нещодавно було діагностовано ВІЛ.

**Коментар мультидисциплінарної робочої групи:**

*Згідно рекомендацій ВООЗ (джерело: Differentiated and simplified pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: update to WHO implementation guidance. Technical Brief. WHO, 2022. Electronic version: ISBN 978-92-4-005369-4; print version: ISBN 978-92-4-005370-0), ширшому впровадженню, підтримці та ефективному використанню ДКП, досягненню глобальних цілей, викладених у Глобальних стратегіях сектору охорони здоров'я щодо ВІЛ, вірусних гепатитів та ППСШ на період 2022–2030 рр., сприятимуть диференційовані, спрощені, демедикалізовані і комплексні послуги з ДКП. Нижче викладено ключові тези щодо таких послуг.*

**Початок, використання і припинення пероральної ДКП**

• Пероральну ДКП за потреби можна використовувати для профілактики інфікування ВІЛ статевим шляхом у цистендерних чоловіків, а також транстендерних людей

і людей з різною тендерною самоідентифікацією, стать яких при народженні було визначено як чоловічу і які не приймають екзогенні гормональні препарати на основі естрадіолу. Наявність ВГВ не є протипоказанням до ДКП за потреби.

- Особи, які відповідають критеріям для призначення пероральної ДКП за потреби, можуть починати ДКП з прийому двох доз за 2–24 години до потенційного впливу, і продовжувати приймати одну дозу на добу протягом двох днів після останнього потенційного впливу через статевий контакт.

- Інші особи повинні починати щоденний прийом пероральної ДКП з однієї дози на добу протягом семи днів до потенційного впливу ВІЛ і можуть припинити щоденний прийом ДКП через сім днів після останнього потенційного впливу.

#### **ДКП і ВГВ/ВГС**

- Послуги із ДКП дають важливу можливість – проведення скринінгу на ВГВ та ВГС із подальшим направленням до відповідного лікування.

- За можливості, особливо у країнах з високою ендемічністю, особам, які використовують ДКП, наполегливо рекомендовано проводити одноразове тестування на HBsAg під час або протягом 1–3 місяців після початку ДКП.

- У випадках, коли послуги із ДКП надають особам, що належать до груп високого ризику інфікування ВГС, тестування на антитіла до ВГС наполегливо рекомендовано проводити на початку або протягом 1–3 місяців після початку ДКП з подальшим тестуванням кожні 12 місяців.

- Тестування на ВГВ або ВГС не є обов'язковою умовою для призначення ДКП.

#### **ДКП і функція нирок**

- Оцінювання функції нирок при застосуванні пероральної ДКП на основі TDF не є обов'язковим для осіб віком до 30 років без супутніх захворювань, пов'язаних із нирками.

- Особи віком 30 років і старше без супутніх захворювань можуть проходити відповідний скринінг одноразово під час або протягом 1–3 місяців після початку пероральної ДКП. Залежно від наявних ресурсів, такий скринінг можна вважати необов'язковим для людей віком 30–49 років (особливо для підгрупи 30–39 років).

- Частіше проходження скринінгу (кожні 6–12 місяців) пропонують особам із супутніми захворюваннями, людям віком 50 років і старше, а також тим, у кого результати попереднього дослідження функції нирок свідчать про незначне її зниження (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) < 90 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup>).

#### **Самотестування на ВІЛ у контексті ДКП**

- Самотестування на ВІЛ може доповнювати існуючі стратегії тестування на ВІЛ у контексті ДКП. Його використання дозволяє диференціювати підходи до надання послуг із ДКП з використанням пероральних препаратів та вагінального кільця із дапівірином (DVR) і зменшити кількість візитів до клінік, розширити використання ДКП та підвищити частоту тестування на ВІЛ.

- Самотестування на ВІЛ є додатковим способом тестування для осіб, які вперше починають або продовжують прийом ДКП, що може бути оптимальним варіантом, враховуючи зручність, приватність та самодопомогу.

- Чітке і зрозуміле інформування клієнтів та регулярне тестування на ВІЛ під час прийому ДКП мають дуже важливе значення.

- Моделі надання послуг із ДКП, які включають самотестування на ВІЛ для скорочення кількості візитів до клінік, мають гармонійно поєднуватися з перевагами надання комплексних послуг для врахування різних потреб осіб, що використовують ДКП.

#### **Диференційований підхід до надання послуг ДКП**

- Диференційований підхід до надання послуг ДКП – це орієнтований на потреби людини та громади підхід, що передбачає адаптацію послуг до потреб і вподобань людей, які зацікавлені у ДКП та можуть отримати від неї користь.

- Дотримання диференційованого підходу при наданні послуг ДКП може сприяти підвищенню прийнятності та доступності, а також сприяти як ширшому впровадженню ДКП, так і стабільнішому й ефективнішому використанню.

- У загальній системі диференційованого надання послуг ДКП є чотири складові елементи: «де» (місце надання послуг), «хто» (надавач послуг), «коли» (частота надання послуг) та «що» (пакет послуг). Ці елементи можуть відрізнятися залежно від етапу ДКП (початок, продовження або повторний початок ДКП).

Також визначено варіанти ДКП залежно від ситуації та способу життя пацієнта:

- **ДКП за щоденним прийомом** призначають особам, які мають підвищений ризик інфікування ВІЛ, зокрема пацієнтам із хронічним гепатитом В; комбінований препарат з фіксованим дозуванням TDF/FTC в дозі одна таблетка один раз на добу призначають щодня протягом періоду наявності ризиків інфікування ВІЛ та ще додатково протягом 7 днів після припинення ризикованих практик: 7 днів + (X днів) + 7 днів, де X – кількість днів, протягом яких людина має ризиковані практики та бажання приймати ДКП;

- **ДКП за потреби «2+1+1»** рекомендовано для цистендерних чоловіків, а також транстендерних людей і людей з різною тендерною самоідентифікацією, стать яких при народженні було визначено як чоловічу і які не приймають екзогенні гормональні препарати на основі естрадіолу; які беруть участь у статевих актах менше ніж 2 рази на тиждень; які можуть планувати секс принаймні за 2 години або можуть відкласти секс принаймні на 2 години; комбінований препарат з фіксованим дозуванням TDF/FTC в дозі дві таблетки у період від 2 до 24 годин перед сексом, потім – протягом 24 годин після прийому перших двох таблеток в дозі одна таблетка і через 48 годин після прийому перших двох таблеток – прийом четвертої таблетки. Режим дозування «2+1+1» стосується ДКП за потреби, коли йдеться про окремий статевий акт. Якщо наступними днями також відбуваються статеві акти, ДКП можна продовжувати щоденно, приймаючи по одній таблетці протягом періоду сексуальних контактів і ще по одній таблетці на добу протягом двох днів після останнього статевого акту.

За результатами подвійного сліпого дослідження за участю понад 4500 учасників (<https://www.hptn.org/research/studies/hptn083>) доведено ефективність та безпечність застосування ін'єкційної форми каботегравіру порівняно до щоденного перорального прийому TDF/FTC в якості ДКП для ВІЛ-негативних цистендерних чоловіків та транстендерних жінок, які практикують секс з чоловіками.

Відповідно до Настанови ВООЗ щодо застосування ін'єкційної лікарської форми каботегравіру тривалої дії для профілактики ВІЛ від 2022 р. (Guidelines on long-acting injectable cabotegravir for HIV prevention. Geneva: World Health Organization; 2022. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO), що містить нові докази ефективності, отримані у межах двох рандомізованих контрольованих випробувань, ін'єкційну лікарську форму каботегравіру тривалої дії можна пропонувати як додатковий засіб для профілактики людям із суттєвим ризиком інфікування ВІЛ у комплексі комбінованої профілактики (умовна рекомендація, помірної якості доказових даних за методологією GRADE). Рекомендація узгоджується з наявними рекомендаціями ВООЗ, які підтримують низку ефективних варіантів профілактики ВІЛ-інфекції.

Загалом за результатами двох рандомізованих контрольованих випробувань було виявлено зниження ризику інфікування ВІЛ на 79% порівняно до результатів при використанні пероральної ДКП. Вища ефективність при застосуванні ін'єкційного каботегравіру тривалої дії у рандомізованих контрольованих випробуваннях, імовірно, значною мірою пояснюється кращим дотриманням схеми з ін'єкційним препаратом, ніж з пероральними TDF/FTC. Новий підхід для ДКП може мати суттєві переваги. Такий висновок ґрунтується на доказових даних помірної якості, а також на прийнятності для зацікавлених сторін, доцільності впровадження, потенційній економічній ефективності та потенціалі для підвищення рівня справедливості. Водночас умовність рекомендації також ґрунтувалася на визнанні відсутності даних щодо впровадження «у реальних умовах», оскільки рекомендацію не було реалізовано поза межами двох рандомізованих контрольованих випробувань та деяких короткострокових подальших спостережень під час незасліплених етапів таких випробувань, а також на відсутності досліджень із залученням певних ключових груп населення, зокрема ЛВНІ, РКС і транстендерних чоловіків.

*Все ще існує невизначеність щодо можливої шкоди у розрізі резистентності до лікарських засобів та оптимальної стратегії тестування на ВІЛ, що значною мірою вплине на ресурси. Потреба у ресурсах та витрати є значною мірою невизначеними і вагомо відрізнятимуться, але загалом вони, ймовірно, будуть істотно вищими, ніж для пероральної ДКП, особливо у короткостроковій перспективі. Доказів щодо використання препарату в певних групах населення, зокрема у жінок під час вагітності та грудного вигодовування, бракує. Крім того, ін'єкційний каботегравір тривалої дії також має небажаний потенціал для відокремлення послуг із ДКП від диференційованих і демедикалізованих моделей надання послуг, які стають дедалі більш поширеними при наданні пероральної ДКП. Проте слід враховувати, що кінцеві користувачі мають інтерес до ін'єкційних препаратів для ДКП, що може бути хорошим варіантом для людей, які цінують свободу дій, для яких ін'єкційне використання є знайомим і комфортним та/або які мають труднощі зі зберіганням чи прийомом пероральної ДКП. Вподобання користувачів відрізняються залежно від групи населення і регіону, а досвід фактичного впровадження заходів обмежений (на відміну від даних про гіпотетичні вподобання). Таким чином, додатковий варіант ДКП може розширити доступ до профілактики ВІЛ, але витрати можуть бути перешкодою для справедливого доступу.*

### *Тестування на ВІЛ*

Тестування на ВІЛ слід проводити до початку або повторного проходження ДКП, а під час використання ДКП – регулярно (наприклад, кожні три місяці). При проведенні додаткового тестування на ВІЛ після одного місяця використання ДКП можливим є виявлення гострої ВІЛ-інфекції, набутої ще до початку ДКП. Якщо початковий результат серологічного тесту на ВІЛ є нереактивним (негативним), а в анамнезі відсутні ознаки або симптоми гострої вірусної інфекції, людині можна пропонувати ДКП. За наявності нещодавнього ризику інфікування ВІЛ (наприклад, протягом останніх 72 годин) слід пропонувати ПКП, а після її завершення та проведення додаткового тестування на ВІЛ – подальше проведення ДКП.

Часте тестування на ВІЛ впродовж ДКП також дає можливість проведення скринінгу та лікування ПСШ, а також надання інших медичних послуг. Важливим є використання якісного тестування на ВІЛ відповідно до Національного алгоритму, а комплекс послуг з тестування повинен включати належне консультування, прив'язку до ранньої діагностики та лікування ВІЛ з мінімізацією ризику виникнення медикаментозної резистентності під час ДКП і ПКП.

Для користувачів ДКП ВООЗ рекомендує використання тієї ж стратегії та алгоритму тестування, що і для інших осіб. Більш витратні та складні стратегії тестування можуть ускладнити доступ і навряд чи будуть корисними в умовах, коли тестування за методом АНК або серологічні дослідження четвертого покоління для діагностики ВІЛ зазвичай не використовують.

Під час COVID-19 в умовах перебоїв у наданні послуг щодо ВІЛ іноді почали використовувати самостійне тестування на ВІЛ при наданні основних послуг, зокрема початку та моніторингу поточної ДКП. ВООЗ підтримала використання самостійного тестування на ВІЛ під час COVID-19 в якості тимчасового заходу і зараз триває перегляд фактичних даних щодо використання цього методу для початку та моніторингу пероральної ДКП.

### *Моніторинг функції нирок*

Зниження функції нирок, про що свідчить кліренс креатиніну  $<60$  мл/хв, є протипоказанням для пероральної ДКП, що містить TDF. За даними систематичного огляду та метааналізу індивідуальних даних пацієнтів з глобальної програми (59), менше 1% осіб, які пройшли скринінг перед початком пероральної ДКП, мали показники кліренсу креатиніну поза межами норми, а менш ніж у 3% користувачів пероральної ДКП відзначено зниження кліренсу креатиніну до  $<60$  мл/хв. Люди старшої вікової групи, особливо віком понад 50 років, з початковим кліренсом креатиніну  $<90$  мл/хв і наявністю супутніх захворювань, зокрема цукрового діабету або артеріальної гіпертензії, мали вищий ризик зниження показників кліренсу креатиніну за межі норми. У менше ніж 1% користувачів ДКП віком до 30 років відзначають кліренс креатиніну поза межами норми. У деяких програмах проводять перевірку на кліренс креатиніну для всіх користувачів пероральної ДКП. Проте, оскільки підвищення рівня креатиніну зустрічається нечасто в осіб віком менше 30 років без супутніх захворювань, пов'язаних з функцією нирок, проведення скринінгу креатиніну у цій групі може бути необов'язковим. Щоб спростити надання ДКП і знизити вартість послуг, всі особи як віком понад 30 років, так і менше 30 років, що мають супутні захворювання, можуть пройти скринінг на визначення рівня креатиніну у сироватці крові один раз протягом 1–3 місяців після початку пероральної ДКП. Ці рекомендації щодо віку та факторів ризику стосуються як щоденного режиму ДКП, так і режиму ДКП за потреби.

Проведення частішого скринінгу рекомендовано в осіб будь-якого віку із супутніми захворюваннями в анамнезі, зокрема цукровим діабетом або артеріальною гіпертензією, у людей віком понад 50 років та осіб з попереднім результатом кліренсу креатиніну  $<90$  мл/хв. Для цих користувачів ДКП можна розглянути можливість проведення додаткового тестування після базового скринінгу з подальшим повторним проведенням кожні 6–12 міс. В усіх осіб з розрахунковим кліренсом креатиніну  $\geq 60$  мл/хв призначення пероральної ДКП, що містить TDF, є безпечним. Очікування результатів скринінгу креатиніну не повинно відтерміновувати початок пероральної ДКП, оскільки їх можна врахувати при подальшому відвідуванні. При отриманні результату кліренсу креатиніну  $<60$  мл/хв слід повторити тестування перед припиненням пероральної ДКП, що містить TDF. Слід обговорити з клієнтом інші варіанти профілактики ВІЛ. Показник кліренсу креатиніну зазвичай повертається до нормального рівня після припинення ДКП; якщо через 1–3 місяці після припинення ДКП показник кліренсу креатиніну становить  $\geq 60$  мл/хв, ДКП можна поновити. Якщо показник кліренсу креатиніну не повертається до нормального рівня після припинення ДКП, слід звернути увагу на інші причини ниркової недостатності, а саме – цукровий діабет та артеріальну гіпертензію.

### *Gepatit B i C*

Послуги ДКП надають унікальну можливість провести скринінг на вірусний гепатит В (ВГВ) та С (ВГС) і, таким чином, вирішити безліч проблем громадського здоров'я. ВГВ є ендемічним у деяких частинах світу, де також спостерігають значне поширення ВІЛ. За таких умов бажаним є проведення тестування на HBsAg одноразово на початку пероральної ДКП. Для

тестування на HBsAg доступні швидкі тести у місці надання медичної допомоги; також ВООЗ попередньо схвалено декілька швидких діагностичних тестів. Люди з виявленим HBsAg та клінічними ознаками компенсованого чи декомпенсованого цирозу печінки або люди віком понад 30 років з показниками аланінамінотрансферази (АЛТ) постійно поза межами норми і ознаками підвищеної реплікації ВГВ (без клінічних ознак цирозу печінки) мають право на довгострокову терапію ВГВ (60). У людей з ризиком інфікування ВГВ та нереактивним результатом тесту на HBsAg можна розглянути проведення щеплення проти ВГВ залежно від ендемічних показників у країні та національних рекомендацій (61). Препарати, що використовують для пероральної ДКП, активні і проти ВГВ. Припинення активного лікування ВГВ може призвести до вірусологічного та клінічного рецидиву. За даними клінічних досліджень, до яких було включено людей із хронічним ВГВ, клінічних рецидивів, які вважають дуже рідкісним явищем, під час ДКП або після її проведення не відзначено (62, 63). ВГВ не є протипоказанням для щоденної пероральної ДКП, але застосування пероральної ДКП за потреби не підходить для людей з хронічним ВГВ. Щоденну пероральну ДКП можна почати до отримання результатів тестування на ВГВ.

Тестування на антитіла до ВГС може бути розглянуто на початку ДКП із подальшим проведенням кожні 12 міс залежно від місцевих епідеміологічних умов, особливо при наданні послуг ДКП для ЧСЧ, ЛВНІ та осіб у в'язницях й інших закритих закладах. Людей з позитивними результатами серологічного тестування слід направляти на подальше обстеження та лікування ВГС (64). Наявність інфекції ВГС не є протипоказанням для проведення щоденної пероральної ДКП чи ДКП за потреби; ДКП можна розпочинати до отримання результатів тестування на ВГС.

#### *Прихильність*

Підтримка прихильності повинна включати інформацію про високу ефективність цього заходу за умови належного дотримання призначеної схеми. Для людей, що використовують щоденну пероральну ДКП, може бути корисним проведення коротких консультацій, орієнтованих на потреби клієнта, з прив'язкою щоденного прийому лікарських засобів до звичок повсякденного життя (як-от прокидання, відхід до сну чи прийом їжі).

Може виникнути потреба у проведенні спеціальних заходів, спрямованих на підвищення прихильності в осіб з певних груп населення, зокрема серед молоді. Групи підтримки для користувачів ДКП, включаючи групи у соціальних мережах, можуть бути корисними для обміну досвідом та вирішенні проблем за принципом «рівний–рівному».

У людей, які починають ДКП, можливим є виникнення побічних реакцій протягом перших декількох тижнів. До цих побічних реакцій відносять нудоту, спазми у животі або головний біль, що зазвичай швидко минають і не потребують припинення ДКП. Проте люди, які були поінформовані щодо можливості виникнення таких побічних реакцій до початку ДКП, матимуть вищий рівень прихильності.

ДКП є ефективним у періоди значного ризику інфікування ВІЛ, проте навряд чи доречним є використання її протягом усього життя. ДКП можна

припинити, якщо людина більше не зазнає ризику. Немає нічого незвичайного в тому, що люди починають і припиняють ДКП неодноразово, залежно від періодів більш високого та більш низького ризику інфікування ВІЛ. Взаємодія з користувачами ДКП і групами підтримки важлива для виявлення обставин, пов'язаних зі значним ризиком інфікування ВІЛ. Такі періоди ризику можуть починатися та завершуватися зі змінами у статусі стосунків, періодами вживання алкоголю та наркотиків, із закінченням школи та залишенням дому, а також бути обумовлені травмою, міграцією чи іншими подіями (55, 65).

Для ЧСЧ-цигендерів ДКП за потреби є ефективною стратегією зниження ризику інфікування ВІЛ. При цьому використовують подвійну дозу пероральної ДКП за 2–24 години до сексуального контакту, а потім одноразово кожні 24 і 48 годин після першої дози. Цього достатньо для забезпечення високого рівня захисту від ВІЛ. ДКП за потреби не підходить для інших користувачів ДКП, зокрема для жінок-цигендерів, трансгендерних жінок або чоловіків, що мають вагінальний секс. В інших групах населення для досягнення захисного рівня рекомендовано використання пероральної профілактики на основі TDF протягом семи днів поспіль (66). Для користувачів ДКП за потреби разову дозу можна приймати щодня, поки триває потенційний ризик інфікування ВІЛ статевим шляхом, а потім – щоденно протягом двох днів після останнього статевого контакту. Для користувачів щоденної ДКП було висловлено припущення, що профілактику можна припинити через 28 днів після останнього потенційного контакту з ризиком інфікування ВІЛ за умови відсутності постійного значного ризику. Проте фармакокінетичні дані свідчать про можливість припинення ДКП раніше, тобто через сім днів після останнього потенційного контакту. ВООЗ планує перегляд цих рекомендацій у 2021–2022 рр.

У людей, що повідомили про потенційний високий ризик інфікування ВІЛ протягом 72 годин до отримання ДКП, слід розглянути можливість надання ПКП (67). Якщо значний ризик інфікування ВІЛ залишається після 28 днів, ПКП можна замінити ДКП.

#### *Вагітність і грудне вигодовування*

За певних умов, вагітність і післяпологовий період характеризуються значним ризиком інфікування ВІЛ. Набуття ВІЛ-інфекції під час вагітності або грудного вигодовування пов'язано з підвищеним ризиком передачі ВІЛ немовляті. З'являється все більше доказових даних щодо безпечності перорального застосування TDF під час вагітності та грудного вигодовування (68). Послуги допологового та післяпологового догляду надають можливість інтегрувати послуги ДКП для жінок, схильних до значного ризику інфікування ВІЛ, проте для розуміння особливих потреб та проблем цієї групи населення із визначенням найбільш ефективних шляхів надання цих послуг необхідним є отримання практичного досвіду та проведення додаткових досліджень. При наданні послуг ДКП жінкам і трансгендерним чоловікам слід забезпечувати доступ до послуг з контрацепції, планування безпечного зачаття та надання допологового догляду.

#### **Прогалини у наукових дослідженнях**

З 2015 р., коли ВООЗ було рекомендовано пропонувати пероральну ДКП людям, схильним до значного ризику інфікування ВІЛ, було проведено значне



глобальне дослідження щодо використання ДКП, включаючи дані пілотних проєктів, демонстраційних досліджень та національних програм ДКП. Крім того, у 2019 р. ДКП використовували щонайменше у 77 країнах (21). Розширення охоплення послугами ДКП сприяло отриманню великої кількості даних, зокрема виявленню проблем із впровадження ДКП, ефективності використання та продовження ДКП. Для формування попиту на профілактичні послуги серед підлітків і молоді та підтримки ефективного використання ДКП необхідним є проведення оперативних досліджень за різних умов. Відомо, що більшість користувачів ДКП не погодяться проходити ДКП безперервно протягом декількох років. Тому надання підтримки на початку, призупиненні та відновленні ДКП, пов'язаної з періодами сексуального ризику, є важливим аспектом консультування. Це включає використання інноваційних методів, а саме – соціальних мереж та мобільних додатків, для взаємодії з потенційними та існуючими користувачами ДКП.

Глобальна пандемія COVID-19 прискорила перехід до спрощеного, диференційованого та демедикалізованого надання послуг ДКП. Це включає використання телемедичних консультацій для ініціювання і продовження ДКП із доставкою лікарських засобів додому, в аптеки та інші місця на рівні громади. Для початку і продовження ДКП використовували самостійне тестування на ВІЛ. Іноді послуги ДКП надавали працівники без спеціальної освіти або за принципом «рівний–рівному». Всі ці підходи сприяють потенційному усуненню перешкод впровадження та підвищенню ефективності використання ДКП. Проте, незважаючи на доцільність впровадження різних варіантів надання ДКП на рівні громади, необхідним є проведення додаткових оперативних досліджень щодо підтвердження ефективності цих методів та розширення охоплення.

За деякими даними, використання ДКП призводить до змін сексуальної практики, що підвищує ризик інфікування ВІЛ. Попри наявність подібного ризику у деяких ситуаціях, використання ДКП, ймовірно, забезпечить значну користь у профілактиці ВІЛ, а потенційний ризик зміни сексуальної поведінки свідчить про необхідність інтеграції ДКП до інших послуг у сфері сексуального та репродуктивного здоров'я (35). Збільшення впливу ДКП на сексуальне здоров'я, використання інших методів профілактики ВІЛ, підвищення емоційного благополуччя та зниження рівня стигматизації людей, які живуть з ВІЛ, може варіюватися залежно від соціального і культурного контексту, проте залишається важливою темою. Бажаним є проведення досліджень з урахуванням різних біологічних, поведінкових і соціальних результатів впровадження ДКП. Також необхідним є проведення оперативних досліджень у різних умовах для визначення оптимальної інтеграції ДКП до інших медичних та соціальних служб. За даними вже проведених досліджень було відзначено високий рівень поширеності та частоти виникнення ПСШ серед користувачів ДКП, тому включення скринінгу і лікування ПСШ до послуг ДКП може надати значні переваги для сексуального здоров'я. Так само, інтеграція ДКП до послуг охорони репродуктивного здоров'я може призвести до покращення стану здоров'я. Можливим є використання ДКП у комплексі послуг з планування сім'ї, але необхідним є отримання більшої кількості даних

щодо такої інтеграції у реальному часі. Крім того, разом з отриманням все більшої кількості доказових даних щодо безпечності пероральної профілактики під час вагітності та грудного вигодовування необхідним є проведення додаткових оперативних досліджень щодо надання послуг з профілактики у вагітних жінок та жінок, що годують грудьми.

ПКП, розпочата після нещодавнього ризику інфікування, може бути замінено на ДКП, якщо зберігається значний ризик інфікування ВІЛ, тому послуги ДКП і ПКП повинні бути комплексним, за можливості. При проведенні оперативних досліджень з ДКП слід також враховувати соціальні наслідки, зокрема насильство за ознакою статі та насильство з боку інтимного партнера, із визначенням ефективних способів надання допомоги особам, що зазнали насильства та отримують послуги ДКП.

Загалом у світі вищий показник використання ДКП припадає на ЧСЧ-цигендерів та жінок-цигендерів, схильних до ризику інфікування ВІЛ. Необхідним є проведення додаткових досліджень для виявлення особливих потреб трансгендерних жінок, трансгендерних чоловіків і небінарних людей, включаючи надання додаткової підтримки щодо прихильності в осіб з цієї групи населення та інтеграцію послуг із гендерної ідентичності до послуг протидії ВІЛ, зокрема ДКП. Особливо бракує досліджень за участі трансгендерних чоловіків і небінарних людей, зокрема із визначенням методів підвищення рівня обізнаності, розуміння і дотримання ДКП.

Поінформованість та використання послуг ДКП серед людей, що вживають наркотики, є обмеженими, тому необхідним є проведення додаткових досліджень щодо поширення послуг ДКП серед цієї групи населення (69), зокрема із визначенням доцільності та ефективності інтеграції ДКП до послуг зі зниження шкоди. Люди, які перебувають у в'язницях та інших закритих закладах, а також особи, нещодавно звільнені з таких установ, також можуть зазнавати значного ризику інфікування ВІЛ у деяких географічних регіонах, проте вони часто не отримують належного доступу до послуг з профілактики ВІЛ, зокрема ДКП.

У 2019 р. ВООЗ було опубліковано рекомендації з ДКП за потреби для ЧСЧ-цигендерів, оскільки було отримано дані рандомізованих контрольованих досліджень, що свідчили про високу ефективність використання цього методу ДКП. Попри широке використання ДКП за потреби у деяких країнах, обізнаність про цей метод і поширення ДКП за потреби загалом у світі є низьким, що частково пояснюється повільним її впровадженням до національних настанов. Необхідним є підвищення обізнаності на рівні країн та надання різних варіантів пероральної ДКП. Крім того, через фармакокінетику TDF при пероральному застосуванні, використання ДКП за потреби не рекомендовано у жінок-цигендерів, трансгендерних чоловіків та небінарних людей, що практикують анальний або вагінальний секс.

ДКП за потреби підходить для всіх чоловіків-цигендерів (не тільки ЧСЧ), але мало що відомо про переваги застосування цього методу у гетеросексуальних чоловіків-цигендерів. Крім того, ДКП за потреби можна використовувати для трансгендерних чоловіків і небінарних людей, яким при

народженні встановлено жіночу стать і які практикують виключно анальний секс. Проте було проведено дослідження за участі дуже обмеженої кількості представників різних груп населення щодо визначення переваг при застосуванні різних методів ДКП та фармакокінетики пероральної ДКП з використанням TDF, зокрема у контексті послуг з гендерної ідентичності (49, 53, 54).

Використання пероральної ДКП є економічно ефективним при наданні послуг особам з різних груп населення, що мають значний ризик інфікування ВІЛ, за різних умов. Проте диференційоване та інтегроване надання послуг пероральної ДКП, зокрема використання аптек та розповсюдження на рівні громади, а також врахування різних режимів ДКП, може сприяти економії витрат та підвищенню ефективності. Необхідним є проведення додаткових досліджень щодо витрат та економічної ефективності нових варіантів послуг ДКП, що розвиваються.

ВООЗ рекомендовано використання вагінального кільця з дапівірином (див. нижче) як додаткового методу ДКП, а у майбутньому можливою є рекомендація щодо додаткового методу ДКП з використанням каботегравіру тривалої дії ін'єкційно. Необхідним є проведення досліджень щодо інтеграції цих нових методів та схем ДКП до наявних послуг пероральної профілактики, включаючи визначення обсягу витрат та економічної ефективності, а також врахування переваг для користувачів за різних умов.

### **3.2.2. Доконтактна профілактика з використанням вагінального кільця із дапівірином**

#### **Рекомендації (2021 р.)**

Використання вагінального кільця з дапівірином може бути запропоновано як додатковий метод профілактики у жінок<sup>a</sup> зі значним ризиком інфікування ВІЛ у складі комбінованих підходів до профілактики (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних*).

<sup>a</sup>Щодо використання вагінального кільця з дапівірином, термін «жінки» застосовано до жінок-цисгендерів, що означає жінок, чий гендерна ідентичність відповідає присвоєній статі при народженні. На сьогодні відсутні дослідження на підтримку використання вагінального кільця з дапівірином у інших груп населення.

*Джерело:* Оновлена настанова ВООЗ щодо профілактики ВІЛ, діагностики у немовлят, початку антиретровірусної терапії та моніторингу (12).

#### **Передумови**

ДКП з використанням вагінального кільця з дапівірином – новим ННІЗТ – може забезпечити належний захист для жінок, які не можуть або не хочуть застосовувати пероральну ДКП. Вагінальне кільце з дапівірином – це ініційований жінкою варіант зниження ризику інфікування ВІЛ. Воно виготовлене із силікону і містить дапівірин, який повільно вивільняється з кільця у піхву протягом одного місяця. Кільце слід безперервно носити вагінально протягом одного місяця, а потім замінити новим (70). Ризик інфікування ВІЛ-1 знижується через 24 години після введення кільця (71).

Дівчата-підлітки та жінки у деяких регіонах Африки на південь від Сахари все ще стикаються з високим рівнем захворюваності на ВІЛ. Використання наявних варіантів профілактики має певні проблеми та перешкоди. За результатами нещодавно проведеного дослідження ЕСНО (72) було відзначено високий рівень захворюваності на ВІЛ серед жінок, які відвідують клініки планування сім'ї у деяких регіонах Південної Африки та Есватіні, тому необхідним є приділення більшої уваги інтеграції стратегій профілактики ВІЛ для жінок, які отримують послуги у галузі статевого та репродуктивного здоров'я. Крім того, дівчата-підлітки та молоді жінки повідомили, що вважають за краще отримувати послуги ДКП у місцях, які їм зручно відвідувати, особливо у клініках планування сім'ї та лікування ІПСШ (73).

Початкові результати програм пероральної ДКП для жінок є суперечливими (74). За даними деяких програм відзначено низький рівень охоплення та продовження профілактики (75–77). Деякі жінки повідомляли про певні труднощі при використанні щоденної ДКП, зокрема про необхідність прийому таблеток щодня, небажання партнерів приймати пероральні препарати, а також виникнення побічних реакцій протягом першого місяця застосування. Це свідчить про необхідність додаткових варіантів ДКП, зокрема ДКП тривалої дії, що не потребують щоденного прийому і мають менше системних побічних реакцій. На підтримку цих даних наведено результати досліджень, що підтверджують неоднорідність потреб і вподобань жінок в області статевого та репродуктивного здоров'я (78). Розширення можливостей ДКП, що включає впровадження варіанту тривалої дії, контрольованого жінками, а саме – вагінального кільця з дапівірином, може допомогти задовольнити потреби жінок у профілактиці ВІЛ (78, 79).

### **Обґрунтування та доказові дані**

#### *Короткий виклад результатів огляду*

За даними систематичного огляду та метааналізу досліджень щодо вагінального кільця з дапівірином, використання кільця є ефективним у зниженні ризику інфікування ВІЛ. За результати оцінювання наміру почати лікування, отриманими з двох рандомізованих контрольованих досліджень – the Ring Study (IPM-027) (80) та ASPIRE (MTN-020) (81), відзначено підвищення ефективності профілактики ВІЛ на 30% за можливості використання вагінального кільця з дапівірином. При аналізі підгруп за віковою ознакою не було відзначено ефективності цього методу серед жінок 18–24 років через нижчий рівень прихильності (82). За результатами двох відкритих додаткових досліджень – DREAM і HOPE, було виявлено підвищену ефективність, прихильність та утримання у системі надання послуг порівняно до результатів рандомізованих контрольованих досліджень (83, 84). При порівнянні результатів одного з відкритих додаткових досліджень із даними змодельованого контролю було відзначено зниження передачі ВІЛ на 62% (83). Зараз тривають або заплановано проведення подальших досліджень для визначення причин відсутності ефекту серед молодих жінок – чи є це

результатом неналежного дотримання або наслідком впливу інших факторів, а також для виявлення способів підвищення прихильності у молодих жінок, які обирають вагінальне кільце з дапівірином для профілактики ВІЛ (85). Також тривають дослідження щодо безпечності та прийнятності застосування цього методу у жінок віком 15–19 років, яких не було включено у попередні випробування. Кільце з дапівірином має локальну дію, а системна абсорбція є низькою (80). У дослідженнях не було виявлено суттєвої різниці щодо побічних реакцій в основній групі та у групі плацебо, пов'язаних з вагітністю, наслідками для плода та/або наслідками для немовлят. Проте через незначну кількість вагітних жінок зараз тривають випробування щодо оцінювання безпечності застосування цього методу профілактики під час вагітності та грудного вигодовування (86, 87).

#### *Зниження захворюваності на ВІЛ-інфекцію*

Доказові дані щодо ВІЛ-інфекції, отримані за результатами п'яти досліджень, були помірної якості. За даними метааналізу щодо ВІЛ-інфекції з двох плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень фази III (ASPIRE та the Ring Study) було відзначено зниження ризику інфікування ВІЛ на 29% (95% ДІ 11–43%). В обох дослідженнях було проведено спільний аналіз з урахуванням часу, впродовж якого було виявлено відносне зниження ризику інфікування ВІЛ на 27% при використанні вагінального кільця з дапівірином порівняно до плацебо (95% ДІ 9–42%) (88). Окремо у дослідженні ASPIRE було виявлено відносне зниження ризику інфікування ВІЛ при використанні вагінального кільця з дапівірином порівняно до плацебо на 27% (95% ДІ 1–46%) (81), а у дослідженні RING – на 33% (95% ДІ 5–53%) (89).

У дослідженні ASPIRE було відзначено підвищення ефективності, коли припинили спостереження у двох дослідницьких центрах з низьким рівнем прихильності, що призвело до відносного зниження ризику інфікування ВІЛ на 37% (95% ДІ 12–56%) (81). У цьому дослідженні було проведено аналіз з розподілом за віковою групою (при цьому дані із двох центрів з низьким рівнем прихильності було виключено) і виявлено, що використання вагінального кільця з дапівірином суттєво не знижувало ризик інфікування ВІЛ серед жінок молодше 25 років (зниження захворюваності на ВІЛ становило 10%; 95% ДІ від –41% до +43%), тоді як показник захворюваності на ВІЛ був на 61% нижчим при використанні вагінального кільця з дапівірином порівняно до групи плацебо серед жінок віком понад 25 років (95% ДІ 32–77%) (81). При проведенні подальшої перевірки даних було відзначено неефективність цього методу та нижчий рівень прихильності серед жінок віком 18–21 років. У дослідженні Ring також було проведено аналіз із стратифікацією за віком, проте не було виявлено суттєвих відмінностей у зниженні ризику для жінок молодше 21 року порівняно до жінок старше 21 року (90). Проте, коли результати двох випробувань було об'єднано з індивідуальними даними аналізу, проведеного дослідниками, показник зниження ризику інфікування ВІЛ-1 був значно вищим серед учасників старше 21 року; будь-якого зниження ризику не спостерігали в учасників молодше 21 року (88).

За результатами двох відкритих додаткових досліджень, DREAM та NOPE, відзначено підвищення ефективності, прихильності та утримання

у системі надання послуг порівняно до даних рандомізованих контрольованих досліджень (83, 84). За даними дослідження DREAM було виявлено зниження ризику інфікування ВІЛ на 62% порівняно до змодельованого контролю, а результати дослідження HOPE свідчать про відносне зниження ризику на 39% (95% ДІ 14–69%) порівняно до змодельованого контролю. Слід зазначити, що учасники HOPE отримали можливість використовувати вагінальне кільце з дапівірином під час кожного навчального візиту, тоді як учасники DREAM мали бути готові використовувати вагінальне кільце з дапівірином згідно критеріїв відповідності у дослідженні. У дослідженні HOPE 92% учасників отримали вагінальне кільце з дапівірином під час залучення, а 73% – вже у ході дослідження (84).

#### *Побічні реакції*

Всі рандомізовані контрольовані та відкриті додаткові дослідження представили дані про виникнення будь-яких побічних реакцій із загальною помірною якістю достовірності через 24 міс. Загалом, частота виникнення побічних реакцій була однаковою в усіх досліджуваних групах, а показники токсичності, отримані у відкритих додаткових дослідженнях, були подібними до таких у рандомізованих контрольованих дослідженнях. Коли результати трьох рандомізованих контрольованих досліджень об'єднали для проведення метааналізу, було виявлено, що частота виникнення будь-яких побічних реакцій при використанні вагінального кільця з дапівірином порівняно до плацебо істотно не відрізнялася (відносний ризик (ВР)=1,0; 95% ДІ 0,95–1,06). При проведенні метааналізу, обмеженого даними двох рандомізованих контрольованих випробувань фази III, також не було виявлено відмінностей при використанні вагінального кільця з дапівірином та плацебо (ВР=1,02; 95% ДІ 0,98–1,06). Крім того, коли при оцінюванні обмежилися визначенням побічних реакцій 3-го або 4-го ступеня у різних дослідженнях, результати метааналізу не показали відмінностей між використанням вагінального кільця з дапівірином та плацебо (ВР=1,18; 95% ДІ 0,68–2,05; доказові дані низької якості) (91).

У ході проведення ASPIRE повідомляли про виникнення соціальних наслідків, пов'язаних з участю у дослідженні, визначивши їх як «немедичні ускладнення через використання вагінального кільця з дапівірином або участь у випробуванні» (92). За результатами ASPIRE було виявлено 94 випадки заподіяння соціальної шкоди зі спостереження у 4680 випадків. Майже всі (n=87; 93%) соціальні наслідки були пов'язані з партнерами, про що повідомили 85 жінок, з яких 61% розповіли своїм основним партнерам про участь у дослідженні. Поширеними причинами виникнення соціальних наслідків було виявлення партнером кільця під час прелюдії чи статевого акту, повідомлення партнеру про ППСШ або виникнення у партнера підозри, що кільце пов'язане із якимось захворюванням, «розбещеністю» або «чаклунством». Заподіяння соціальної шкоди у невеликій групі жінок полягало у пошкодженні кільця, фізичному насильстві або припиненні відносин. Близько 60% випадків соціальної шкоди було класифіковано як такі, що мають мінімальний вплив на якість життя. Молоді жінки (18–26 років) удвічі частіше зазнавали соціальної шкоди, ніж жінки старшого

віку, а повідомлення про соціальні наслідки супроводжувались нетривалим зниженням рівня прихильності до лікування (92).

#### *Резистентність до лікарських засобів*

У дослідженнях ASPIRE, the Ring Study, DREAM та HOPE було проаналізовано резистентність до ННІЗТ. Поширеність інфекції, резистентної до ННІЗТ, у людей із сероконверсією у межах цих досліджень коливалася від 10 до 28%. При проведенні метааналізу з об'єднанням результатів двох рандомізованих контрольованих досліджень фази III не було виявлено підвищеного ризику набуття ВІЛ-інфекції, резистентної до ННІЗТ, при використанні вагінального кільця з дапівірином порівняно до плацебо (BP=1,13; 95% ДІ 0,64–2,01; доказові дані низької якості) (91).

#### *Статеве та репродуктивне здоров'я*

В усіх п'яти дослідженнях повідомляли про випадки вагітності серед учасниць, при цьому не було відзначено відмінностей у частоті випадків, зазначених у групах з використанням вагінального кільця з дапівірином і у групах плацебо. За даними оцінювання ефективності контрацепції у дослідженні ASPIRE, не було виявлено відмінностей при застосуванні вагінального кільця з дапівірином порівняно до плацебо (доказові дані помірної якості) (93). Проте було виявлено значні відмінності у частоті настання вагітності на фоні використання контрацептивів, причому у жінок, що використовували пероральні протизаплідні таблетки, частота випадків вагітності значно перевищувала показники у жінок, що використовували імплантати або ін'єкційні препарати.

У двох дослідженнях, ASPIRE та the Ring Study, було проаналізовано результати, пов'язані з вагітністю, проте не було виявлено відмінностей у показниках вагітності при використанні вагінального кільця з дапівірином порівняно до плацебо (дуже низька якість доказових даних) (94, 95). Використання надійного методу контрацепції було обов'язковою вимогою для участі в усіх дослідженнях, включених до цього огляду, оскільки безпечність прийому дапівірину під час вагітності та/або грудного вигодовування не визначено. Крім того, в усіх дослідженнях жінкам щомісяця надавали тести на вагітність (щоквартально протягом другої половини відкритих додаткових досліджень) – у разі позитивного результату тесту на вагітність учасниці негайно припиняли використання досліджуваного продукту.

#### *Поведінкові наслідки, включаючи випадки виліковних ІПСШ*

В одному дослідженні було описано поведінкові наслідки, включаючи визначення кількості сексуальних партнерів та використання презервативів, зареєстровані на одному дослідницькому об'єкті у південно-західній частині Уганди в межах the Ring Study (96). Не було виявлено суттєвих відмінностей у повідомленнях про останній статевий акт без презервативу як на початку дослідження, так і на 104-му тижні (64 та 67% відповідно; доказові дані помірної якості). За той самий проміжок часу 57% учасників повідомили про двох або більше сексуальних партнерів протягом чотирьох тижнів порівняно до отримання подібних даних від 56% учасників протягом 104 тижнів (помірна якість доказових даних). У чотирьох дослідженнях, включаючи дослідження щодо безпечності фази II, ASPIRE, the Ring Study та DREAM, повідомляли про



випадки захворювання на виліковні ПСШ, виявлені після початку дослідження. Не було відзначено будь-яких відмінностей між досліджуваними групами (помірна якість доказових даних). Проте в одному дослідженні the Ring Study було виявлено значне зниження кількості випадків інфекції *Trichomonas vaginalis* та гонореї *Neisseria* після 104 тижнів спостереження порівняно до показників на початку дослідження (96).

#### *Витрати та економічна ефективність*

За даними Міжнародного партнерства з мікробіцидів, поточні витрати на виробництво одного кільця становлять 7 доларів США. Очікується, що у країнах з низьким та середнім рівнем доходу кільце буде надаватися жінкам безкоштовно у державних медичних закладах. За даними декількох досліджень з моделювання та визначення економічної ефективності, вагінальне кільце з дапівірином коштуватиме дешевше, ніж пероральна ДКП, оскільки надання послуг потребуватиме меншого обсягу ресурсів системи охорони здоров'я. У попередніх дослідженнях щодо економічної ефективності пероральної ДКП витрати на тестування на ВІЛ, кліренс креатиніну і тести на HBsAg було враховано у розрахунковій вартості пероральної ДКП. Для використання вагінального кільця з дапівірином потрібно проведення лише тестування на ВІЛ. За даними одного дослідження, проведеного у Південній Африці, використання вагінального кільця з дапівірином було б економічно доцільним для впровадження у провінції Квазулу-Наталь за умови надання пріоритетної уваги жінкам-РКС (97, 98). За даними іншого дослідження з моделювання, проведеного у Південній Африці, використання вагінального кільця з дапівірином може мати помірний вплив на епідемію ВІЛ, проте бути економічно доцільним втручанням, навіть при низькій ефективності, якщо буде досягнуто рівномірне охоплення всіх пріоритетних груп населення (99). У двох інших дослідженнях, в яких використовували цільову модель для оцінювання впливу використання вагінального кільця з дапівірином та впровадження у країнах з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції, було встановлено, що, хоча застосування вагінального кільця з дапівірином потенційно може істотно вплинути на показники епідемії, цей вплив значною мірою варіюється та залежить від багатьох факторів, а саме – досягнення цілей ЮНЕЙДС і наявності потенційних витрат (100, 101).

#### *Доцільність*

У країнах Південної та Східної Африки було проведено численні дослідження щодо використання вагінального кільця з дапівірином, а результати свідчать про доцільність цього методу за певних умов, в яких планують впровадження цього методу. На додаток до дослідження щодо безпечності, двох рандомізованих контрольованих випробувань фази III та двох відкритих додаткових досліджень було успішно проведено додаткові дослідження щодо безпечності серед молодих жінок-підлітків і жінок у постклімактеричному періоді у США, а також серед здорових жінок у Європі (102–104). Вагінальне кільце з дапівірином не має додаткових вимог до транспортування та зберігання, не вимагає охолодження і може зберігатися при кімнатній температурі. Декілька країн Африки на південь від Сахари

(Кенія, Південна Африка, Замбія та Зімбабве) вже розглядають впровадження вагінального кільця з дапівірином.

#### *Прийнятність, цінності та вподобання*

За даними огляду, до якого увійшли 11 статей і тез щодо впровадження вагінального кільця з дапівірином для профілактики ВІЛ, використання вагінального кільця мало належний рівень прийнятності (71–98% – у рандомізованих контрольованих дослідженнях, 62–100% – в обсерваційних дослідженнях), а переважна більшість учасників досліджень відзначили легкість встановлення та зняття кільця (105). Більшість жінок повідомили про використання кільця своїм партнерам-чоловікам, хоча деякі жінки побоювалися насильства або негативної реакції з боку партнерів, якщо буде виявлено факт використання кільця (106). Під час статевого акту кільця не відчували 70–92% учасниць дослідження та 48–97% партнерів-чоловіків. Прийнятність використання вагінального кільця з дапівірином з часом зросла у міру підвищення зручності його використання для жінок та більшого поширення у їхньому оточенні (105).

Жінки надавали перевагу легкодоступним методам тривалої дії, схваленим партнерами, які могли б запобігти як ВІЛ-інфекції, так і вагітності, з можливістю використання без відома партнера, мінімальним впливом на статевий акт і незначною кількістю побічних реакцій (105). Таким чином, для огляду щодо використання вагінального кільця з дапівірином було виявлено 21 дослідження з високим рівнем прийнятності, які було проведено у країнах Африки на південь від Сахари. В огляді також зазначено, що партнер може вплинути на використання кільця, а поінформованість щодо цього методу та прийняття його на рівні суспільства є дуже важливим (106).

За даними комплексного систематичного огляду та метааналізу щодо оцінювання загальної прийнятності використання вагінального кільця (незалежно від активного лікарського засобу), відзначено значну прийнятність цього методу (107). Показник загальної прийнятності (частка жінок, що відзначили зручність цього методу) у 46 дослідженнях серед 19 080 жінок становив 87% (95% ДІ 83–91%). У цьому огляді також відзначено, що більшість жінок, які використовували вагінальне кільце з дапівірином, відзначили прийнятність цього методу, тоді як жінки без досвіду використання вагінального кільця з дапівірином упереджено ставились до можливості його застосування.

Переважна більшість жінок визнала використання вагінального кільця з дапівірином прийнятним. За даними дослідження щодо безпечності серед 280 учасників, проведеного у країнах Африки на південь від Сахари, 95% повідомили про готовність використання кільця, якщо його ефективність буде доведено (80). Результати досліджень щодо безпечності серед жінок у постклімактеричному періоді та підлітків у США також свідчать про значну прийнятність застосування кільця (104, 108). За результатами якісного дослідження ASPIRE, у жінок підвищився рівень прихильності до цього

методу, як тільки вони почали його використовувати, із формуванням почуття відповідальності, розширення прав і можливостей. Жінки також зазначили, що кільце легко використовувати у повсякденному житті (109). Найчастіше жінки повідомляли про проблеми, пов'язані з гігієною, особливо під час менструації; побоювання щодо потенційних негативних наслідків для здоров'я, зокрема безпліддя; занепокоєння, що кільце загубиться або застрягне у тілі; засмучення через те, що партнери відчують кільце під час сексу або йому не подобається кільце (80, 110–114).

#### *Справедливість*

Група з розробки настанови дійшла висновку, що впровадження вагінального кільця з дапівірином в якості додаткового варіанту профілактики, ймовірно, підвищить рівень соціальної справедливості. Вагінальне кільце з дапівірином надає додатковий, дискретний, контрольований жінкою варіант медичної профілактики ВІЛ. Розширення можливостей ДКП за рахунок впровадження вагінального кільця з дапівірином на додаток до пероральної профілактики може допомогти задовольнити різні потреби та вподобання жінок. Дані, отримані у галузі контрацепції, свідчать про зв'язок між розширенням вибору контрацептивів і розширенням використання контрацептивів серед жінок. Це свідчить про те, що розширення можливостей медичної профілактики ВІЛ може мати аналогічний ефект (розширення можливостей може призвести до розширення використання) (115). Крім того, доступність для жінок вагінального кільця з дапівірином також може розширити можливості в області статевого та репродуктивного здоров'я.

#### *Обґрунтування прийняття рішення*

Групою з розробки настанови було сформульовано умовну рекомендацію щодо використання вагінального кільця з дапівірином. На думку Групи, переваги, ймовірно, перевищують ризики, враховуючи загальні доказові дані помірної якості, представлені у систематичному огляді та метааналізі, економічну ефективність використання вагінального кільця з дапівірином, загальну прийнятність та продемонстровану доцільність, а також можливість підвищення рівня справедливості за наявності додаткового методу профілактики із врахуванням деякої варіабельності серед жінок молодших вікових груп та занепокоєння щодо безпечності використання серед вагітних жінок та жінок, що годують грудьми, через відсутність достатньої кількості доказів.

#### **Міркування щодо впровадження**

##### *Комплексні послуги*

Подібно до пероральної ДКП, вагінальне кільце з дапівірином слід надавати жінкам у поєднанні з іншими профілактичними заходами та медичними послугами. Це повинно включати надання презервативів, використання широкого спектру різних методів контрацепції, тестування та лікування ПСШ, а також надання послуг з профілактики та захисту від гендерного насильства або направлення для їх отримання в іншому місці. За можливості, слід також розглянути надання добровільних партнерських

послуг (116). Тестування на ВІЛ слід проводити до початку використання вагінального кільця з дапівірином із подальшим проведенням кожні три місяці протягом його використання у комплексі послуг з профілактики.

#### *Можливість вибору*

Хоча у дослідженнях, розглянутих з цього питання, не проводили прямого порівняння використання пероральної ДКП та вагінального кільця з дапівірином, виявлені дані свідчать про вищу ефективність пероральної щоденної ДКП для профілактики інфікування ВІЛ, за умови належного рівня прихильності, ніж використання вагінального кільця з дапівірином. Пероральну ДКП слід пропонувати разом із вагінальним кільцем з дапівірином для надання жінкам вибору. Слід надавати повну інформацію та проводити консультації щодо наявних варіантів профілактики із зазначенням їх відносної ефективності та безпечності, а також надавати допомогу у прийнятті усвідомленого рішення щодо найкращого для них варіанту.

#### *Вагінальне кільце з дапівірином для дівчат-підлітків і молодих жінок*

За даними випробувань не було виявлено ефективності серед жінок молодше 21 року, що мали низький рівень прихильності до використання цього методу. Необхідним є отримання більшої кількості даних для виявлення особливостей використання вагінального кільця з дапівірином серед молодих жінок. Враховуючи досвід надання послуг з пероральної ДКП для дівчат-підлітків і молодих жінок, вони можуть потребувати більшої підтримки, особливо на початку використання пероральної ДКП, для формування прихильності при продовженні профілактики. Використання вагінального кільця з дапівірином може потребувати подібних заходів, тому у цій віковій групі тривають дослідження та/або планується їх проведення для виявлення особливостей впровадження і проблем прихильності, а також визначення показників ефективності, якщо буде підвищено рівень прихильності.

#### *Вагінальне кільце з дапівірином для жінок з ключових груп населення*

Попри відсутність досвіду впровадження вагінального кільця з дапівірином для використання у жінок з ключових груп населення, зокрема жінок-РКС та жінок, що вживають наркотики, очікується, що впровадження цього методу буде ефективним для захисту від ВІЛ-інфекції при вагінальному сексі у жінок з цієї групи населення. Проте при цілеспрямованому впровадженні у цих групах населення необхідним є розуміння і врахування цінностей та вподобань жінок з ключових груп населення, що матиме ключове значення для визначення прийнятності та доцільності впровадження вагінального кільця з дапівірином в якості додаткового варіанту ДКП, а також визначення найбільш прийняттого способу надання такого методу профілактики.

#### *Надання послуг*

На сьогодні відсутній досвід надання вагінального кільця з дапівірином за межами дослідницьких та відкритих додаткових проєктів. При визначенні місць, де можна було б запропонувати вагінальне кільце з дапівірином, необхідним є проведення ретельного планування, включаючи взаємодію з жінками і постачальниками послуг. Впровадження цього методу є можливим у комплексі послуг з репродуктивного здоров'я, лікування ІПСШ,

контрацепції, боротьби з насильством за ознакою статі, спеціальних послуг для дівчат-підлітків і молодих жінок, послуг для молоді та інших послуг щодо пероральної ДКП для жінок.

Виявлення прийнятних і безпечних підходів для жінок з ключових груп населення потребуватиме особливих міркувань. Впровадження демонстраційних проєктів може бути корисним для отримання додаткових моделей надання послуг, найбільш придатних для пропонування вагінального кільця з дапівірином.

#### *Тестування на ВІЛ-інфекцію*

Як і при використанні пероральної ДКП, тестування на ВІЛ слід проводити до пропонування вагінального кільця з дапівірином з подальшим регулярним проведенням (наприклад, кожні три місяці) під час використання кільця. На відміну від пероральної ДКП, безпечне використання кільця з дапівірином не потребує моніторингу креатиніну або проведення тестування на ВГВ. Люди з негативним результатом тесту на ВІЛ, які повідомляють про наявність значного ризику або бажають отримати кільце, можуть бути направлені до служб з профілактики ВІЛ, де можна визначити потенціальну необхідність використання вагінального кільця з дапівірином. Періодичне тестування на ВІЛ при використанні кільця також дає можливість для пропонування контрацептивів, проведення скринінгу та лікування ІПСШ, а також надання інших медичних послуг. Використання якісного тестування на ВІЛ відповідно до Національного алгоритму має важливе значення, воно повинно включати консультування, прив'язку до підтверджувального тестування на ВІЛ та надання лікування всім людям з реактивним (позитивним) результатом тестування на ВІЛ при використанні кільця. ВООЗ рекомендує проводити тестування з використанням тієї ж стратегії і алгоритму для користувачів кільця з дапівірином, що і для інших осіб. Більш вартісні та складні стратегії тестування можуть ускладнити доступ і навряд чи матимуть будь-які переваги в умовах, коли тестування за методом АНК або серологічні дослідження четвертого покоління для діагностики ВІЛ зазвичай не використовують.

#### *Підтримка прихильності*

Подібно до пероральної щоденної ДКП, для забезпечення ефективності цього методу необхідним є безперервне використання вагінального кільця з дапівірином протягом всього періоду ризику. Тому підтримка прихильності повинна бути ключовою складовою надання послуг. Знадобиться гнучкий особистий підхід, особливо коли жінки почнуть використовувати цей засіб профілактики. На початковому етапі використання кільця може знадобитися нагляд медичного працівника (або працівника без спеціальної освіти) для підтримки прихильності. Слід розглянути надання додаткової підтримки прихильності серед молодих жінок. Також слід враховувати підтримку партнерів та надання послуг за принципом «рівний–рівному».

#### *Створення попиту*

Вагінальне кільце з дапівірином – це новий метод профілактики. У багатьох громадах, де жінки мають підвищений ризик інфікування ВІЛ,

можна пропонувати цей метод, навіть за умови відсутності в них досвіду використання інших варіантів вагінального кільця, зокрема протизапального вагінального кільця. Якщо на рівні країни розглядають можливість використання вагінального кільця з дапівірином, важливим є розроблення просвітницької програми для популяризації цього методу як для користувачів, так і для постачальників послуг із розгортанням перед впровадженням цього методу та подальшим продовженням у ході використання продукту. Це повинно включати взаємодію з жіночими мережами та жінками з ключових груп населення для зрозуміння проблем і надання вичерпної інформації про новий продукт. Слід також враховувати інформаційні матеріали для чоловіків та партнерів-чоловіків. Деякі жінки повідомили, що можливість обговорення факту використання кільця з партнерами підтримувала і допомагала у продовженні застосування цього методу профілактики.

#### *Навчання та підтримка надавачів послуг*

Вагінальне кільце з дапівірином – це новий продукт. Якщо в умовах високого рівня поширеності ВІЛ-інфекції розглядають можливість впровадження вагінального кільця з дапівірином, наявність досвіду у надавачів цих послуг є малоімовірною. Національні програми повинні забезпечити належну професійну підготовку, необхідну для впровадження цієї послуги. Слід також розглянути можливість постійного наставництва і підтримувального нагляду у міру впровадження програм. Розуміння і вирішення проблем та занепокоєння постачальників послуг є ключовим моментом.

#### **Прогалини у наукових дослідженнях**

##### *Безпечність під час вагітності та грудного вигодовування*

Щомісячне використання вагінального кільця з дапівірином є безпечним та ефективним для профілактики ВІЛ серед невагітних жінок репродуктивного віку. Проте кількість даних щодо впливу дапівірину на результати вагітності та немовлят є обмеженою.

За даними досліджень щодо токсичності, проведених на тваринах, в яких оцінювали різні концентрації дапівірину у формі вагінального гелю, зокрема у концентрації, що значно перевищує таку у вагінальному кільці, не було виявлено будь-яких побічних реакцій у тварин-матерів або вплив на ембріон чи розвиток плоду (94).

У дослідженні MTN-020/ASPIRE 169 з 2629 жінок, включених до дослідження, завагітніли під час випробування (94). Враховуючи цю невелику кількість даних, застосування дапівірину у період зачаття, ймовірно, не призводить до ускладнень під час вагітності або не впливає на плід. Проте необхідним є проведення додаткових досліджень щодо безпечності застосування вагінального кільця з дапівірином під час вагітності та грудного вигодовування. Зараз тривають два дослідження – MTN-042 (DELIVER) та MTN-043 (B-PROTECTED), що нададуть додаткові дані про безпечність застосування до кінця 2021 р. (86, 87). У разі отримання висновку щодо відсутності проблем із безпечністю, знадобиться продовження нагляду після впровадження цього методу профілактики для моніторингу побічних реакцій

під час вагітності та впливу на плід за допомогою системи реєстрації вагітності на фоні прийому АРВ-препаратів.

*Ефективність застосування серед жінок молодше 21 року*

За даними додаткового дослідження серед жінок молодше 21 року, не було виявлено ефективності у цій віковій групі, а рівень прихильності був занадто низьким. Зараз тривають подальші дослідження (наприклад, MTN-034 – REACH) (117), в яких оцінюють доцільність та ефективність впровадження у цій віковій групі, щоб зрозуміти перешкоди та визначити способи підтримки прихильності для можливості подальшого використання.

*Прийнятність серед жінок з ключових груп населення*

На сьогодні не проводили досліджень щодо застосування вагінального кільця з дапівірином серед жінок з ключових груп населення, особливо жінок-РКС та жінок, що вживають наркотики. Визначення цінностей та вподобань членів обох спільнот буде важливим для розуміння прийнятності цього втручання. Враховуючи результати цих опитувань та прийнятність використання вагінального кільця з дапівірином, можливим є впровадження додаткового варіанту профілактики ВІЛ, проте залучення громади до розробки програми буде вкрай важливим.

*Використання вагінального кільця з дапівірином у складі комбінованої профілактики*

Можливим є надання консультації щодо використання вагінального кільця з дапівірином у жінок разом з пропонуванням інших варіантів профілактики, зокрема щоденної пероральної ДКП. Надання чоловічих/жіночих презервативів та партнерських послуг також має бути доступним і пропонуватися разом із вагінальним кільцем з дапівірином. Деякі жінки можуть переходити від щоденної пероральної ДКП до використання вагінального кільця з дапівірином та, можливо, повертатися до пероральної ДКП. Можливість використання різних методів застосування АРВ-препаратів для профілактики на сьогодні не визначено та не зрозуміло, тому необхідним є проведення додаткових досліджень та оцінювання.

Деякі жінки можуть прийняти рішення щодо одночасного використання вагінального кільця з дапівірином та щоденної пероральної ДКП. Хоча такий варіант, ймовірно, є безпечним, відсутні будь-які дані щодо отримання додаткових переваг при спільному використанні. Незалежно від методу профілактики, наявність прихильності є важливою запорукою отримання оптимального захисту. Крім того, порушення режиму використання одного чи обох методів може призвести до неефективності профілактики ВІЛ. Можливість застосування вагінального кільця з дапівірином у поєднанні з іншими профілактичними заходами та періодичне використання вагінального кільця з дапівірином потребує подальшого вивчення; це також стосується можливості переходу від пероральної ДКП до використання вагінального кільця з дапівірином та навпаки, залежно від обставин.

Також не визначено, чи впровадження вагінального кільця з дапівірином та збільшення кількості варіантів вибору спонукатиме більшу кількість жінок зі значним ризиком інфікування ВІЛ-інфекції звернутись по профілактику із



застосуванням АРВ-препаратів, або чи вагінальне кільце з дапівірином замінить використання наявної пероральної ДКП для деяких користувачів. Моніторинг цього питання буде важливим.

#### *Витрати та економічна ефективність*

Щоденна пероральна ДКП та вагінальне кільце з дапівірином є вартісними профілактичними заходами. Тому ВООЗ пропонує пріоритетне використання цих варіантів профілактики в умовах найбільшої користі та економічної ефективності серед жінок зі значним ризиком інфікування ВІЛ. Подальший аналіз економічної ефективності з отриманням реальних даних з різних регіонів та груп населення був би корисним для подальшого впровадження і досягнення максимального результату.

### **3.3. Постконтактна профілактика**

#### **Рекомендації (2016 р.)**

##### **Загалом**

Схема ПКП ВІЛ з використанням двох АРВ-препаратів є ефективною, проте краще використовувати три препарати (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*)<sup>a</sup>.

##### **Дорослі та підлітки**

TDF+3TC (або FTC) є рекомендованою основною схемою ПКП ВІЛ (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*)<sup>a</sup>.

DTG рекомендовано як кращий третій препарат для ПКП ВІЛ (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

За наявності, ATV/r, DRV/r, LPV/r та RAL можна розглядати як альтернативні варіанти третього препарату для ПКП (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

##### **Діти<sup>b</sup>**

AZT+3TC є рекомендованою основною схемою для ПКП ВІЛ у дітей віком до 10 років. ABC+3TC або TDF+3TC (або FTC) можна розглядати як альтернативні схеми (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*)<sup>a</sup>.

DTG рекомендовано як кращий третій препарат для ПКП ВІЛ із затвердженим відповідним дозуванням (*наполеглива рекомендація, доказові дані низької якості*).

За наявності, ATV/r, DRV/r, LPV/r та RAL можна розглядати як альтернативні варіанти третього препарату для ПКП (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

<sup>a</sup>Джерело: Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (13).

<sup>6</sup>Вибір АРВ-препаратів для дітей залежатиме від наявності затверджених дитячих форм випуску.

### **Передумови**

Рекомендації ВООЗ з ПКП ВІЛ 2014 р. було спрямовано на забезпечення спрощеного підходу до впровадження ПКП із врахуванням неоптимального рівня охоплення та дотримання ПКП (67, 118, 119). Головною метою цієї настанови було узгодження рекомендацій щодо ПКП ВІЛ, враховуючи доступність АРВ-препаратів для лікування і профілактики ВІЛ у країнах з низьким та середнім рівнем доходу.

У Зведеній настанові ВООЗ щодо ВІЛ 2016 р. було наведено додаткові рекомендації щодо прийнятності, термінів, призначення та підтримки прихильності, а також клінічні міркування (13). У клінічних рекомендаціях ВООЗ щодо дітей та підлітків, які зазнали сексуального насильства, наведено подальші клінічні міркування для надання ним належної допомоги (120). У 2018 р. було отримано нові дані щодо переносимості та показників завершення рекомендованих ВООЗ схем ПКП ВІЛ, а також дані про нові АРВ-препарати, зокрема DTG. Тому ВООЗ було представлено оновлені рекомендації щодо застосування АРВ-препаратів для лікування ВІЛ-інфекції (121).

### **Обґрунтування та доказові дані**

У систематичному огляді, завершеному у 2018 р., було проведено оцінювання переносимості ПКП ВІЛ та результатів використання різних схем прийому АРВ-препаратів, рекомендованих Зведеною настановою ВООЗ щодо ВІЛ 2016 р. (13, 121). При проведенні систематичного огляду було виявлено 16 досліджень, в яких повідомляли про результати застосування схеми TDF+3TC (або FTC) для ПКП ВІЛ (121). До усіх досліджень було залучено виключно дорослих, тому жодних додаткових доказових даних щодо режимів ПКП для дітей або підлітків отримано не було. Загалом, найвищі показники завершення ПКП ВІЛ було зареєстровано при використанні схеми TDF+3TC (або FTC) у поєднанні з DRV/r (93%; 95% ДІ 89–97%) або DTG (90%; 95% ДІ 84–96%). Також при використанні цих схем було відзначено найнижчі показники відміни або заміни схеми через виникнення побічних реакцій (1%; 95% ДІ 0–2% для DRV/r; 1%; 95% ДІ 1–4% для DTG).

Групою з розробки настанови для дорослих рекомендовано використання DTG в якості пріоритетного третього препарату для ПКП ВІЛ. При наданні цієї рекомендації враховували високі показники завершення ПКП і низький рівень виникнення побічних реакцій, а також встановлену високу переносимість DTG при використанні для АРТ (121). До переваг також слід віднести вартість, поточну та очікувану доступність, низький ризик взаємодії з іншими лікарськими засобами та узгодженість з рекомендаціями щодо АРТ. До альтернативних варіантів третього препарату відносять ATV/r, DRV/r, LPV/r та RAL, причому вибір повинен ґрунтуватися на врахуванні

переносимості та показниках завершення, а також вартості, доступності та прийнятності (121) (таблиця 3.1).

### **Оновлена інформація з 2019 р.**

DTG було схвалено у червні 2020 р. для використання в усіх дітей віком старше 4 тижнів з масою тіла понад 3 кг у формі диспергованих таблеток, які можна легко вводити всім дітям з масою тіла менше 20 кг. Для дітей з масою тіла понад 20 кг можна використовувати препарат у формі таблеток по 50 мг, вкритих оболонкою, для дорослих.

У Настанові ВООЗ 2014 р. щодо ПКП ВІЛ було зазначено відсутність даних про використання EFV для ПКП ВІЛ, проте існували певні занепокоєння, пов'язані з призначенням препарату, через виникнення побічних реакцій з боку ЦНС і вплив на психічне здоров'я ВІЛ-негативних людей, які можуть відчувати тривожність, пов'язану із ВІЛ. З того часу було отримано дані, що використання EFV пов'язано з високим ризиком припинення ПКП ВІЛ через вплив на ЦНС (122). Тому EFV слід використовувати тільки в якості третього лікарського засобу за умови недоступності інших варіантів.

З часу публікації Настанови 2014 р. нових доказових даних для дітей отримано не було, проте в даний час включено рекомендацію про надання DTG в якості пріоритетного препарату для цієї групи населення (починаючи з віку старше 4 тижнів та масою тіла понад 3 кг), екстраполюючи дані для дорослих з метою узгодження рекомендацій щодо дорослих та підлітків.

### **Міркування щодо дівчат-підлітків та жінок репродуктивного віку**

У комплексі послуг ПКП всім жінкам слід пропонувати тестування на вагітність перед початком ПКП та проводити подальше спостереження. Дівчатам і жінкам слід пропонувати екстрену контрацепцію якомога швидше, протягом п'яти днів після статевого контакту. У жінок, які не бажають вдаватися до екстреної контрацепції, слід врахувати можливість альтернативного застосування DTG (121).

### **Оцінювання критеріїв прийнятності**

ПКП ВІЛ слід пропонувати та починати якомога раніше в усіх осіб, що мають контакт з інфекцією, в результаті чого потенційно могла відбутися передача ВІЛ, переважно протягом 72 год. Стосовно осіб, які можуть не мати доступу до послуг протягом цього часу, постачальникам послуг слід розглянути низку основних заходів і рекомендацій, які можна запропонувати людям, що звертаються через 72 години.

Оцінювання критеріїв прийнятності має ґрунтуватися на визначенні ВІЛ-статусу джерела (за можливості), може включати врахування загальної поширеності та показників місцевих епідеміологічних моделей.

Контакти, що є підставою для початку ПКП ВІЛ, включають наступне:

- рідини організму: кров, слина із домішками крові, грудне молоко, виділення зі статевих органів; спинномозкова, амніотична, перитонеальна, синовіальна, перикардіальна або плевральна рідина. Хоча контакт із цими

рідинами становить високий ризик інфікування ВІЛ, цей перелік не є вичерпним. Всі випадки повинні бути клінічно оцінені, а медичні працівники мають вирішити, чи представляє фактичний вплив значний ризик;

- типи впливу: 1) слизова оболонка під час сексуального контакту; бризки в очі, ніс або ротову порожнину; 2) парентеральний контакт.

Контакти, що не є підставою для початку ПКП ВІЛ, включають наступне:

- інфікована особа вже має позитивний ВІЛ-статус;
- встановлено негативний ВІЛ-статус джерела;
- контакт із рідинами організму, що не представляють значного ризику: слюзи, слина без домішок крові, сеча та піт.

У випадках, коли проведення ПКП не потрібне, особа, що зазнала впливу, повинна бути поінформована про обмеження ризикованих контактів у майбутньому. Хоча проведення тестування на ВІЛ не є обов'язковим, його можна провести за бажанням людини, що зазнала впливу.

### **Клінічні міркування**

При проведенні ДКП існують певні занепокоєння щодо потенційного ризику виникнення підвищення печінкових ферментів у людей з хронічним ВГВ після припинення ПКП на основі TDF, 3ТС або FTC. Визначення статусу інфікування ВГВ не повинно бути перешкодою для пропонування ПКП на основі TDF, 3ТС або FTC, але у людей з хронічним ВГВ слід проводити моніторинг щодо запалення печінки після припинення ПКП. За можливості проведення тестування на ВГВ, люди з невідомим статусом ВГВ, в яких розпочато ПКП на основі TDF, 3ТС або FTC, повинні пройти тестування на ВГВ для виявлення активної форми захворювання та визначення необхідності проведення лікування після припинення ПКП.

NVP не слід застосовувати для ПКП у дорослих, підлітків та дітей старшого віку через ризик виникнення небезпечних для життя побічних реакцій, які було відзначено у дорослих з негативним ВІЛ-статусом, що приймали цей препарат. NVP є безпечним і широко використовується у ВІЛ-негативних немовлят для профілактики вертикальної передачі ВІЛ, а також у недоношених дітей або дітей молодше чотирьох тижнів, коли не можна використовувати DTG. Проте через невизначеність профілю токсичності DTG за межами раннього дитинства, його застосування слід уникати у дітей віком старше двох років.

EFV є загально доступним третім препаратом через його використання у складі пріоритетного режиму АРТ першого ряду. EFV має добру переносимість, проте його використання при ПКП є дещо обмеженим, оскільки існують певні занепокоєння щодо розвитку внаслідок застосування цього препарату психоневрологічних побічних реакцій серед ВІЛ-негативних людей, які можуть відзначати тривожні стани, пов'язані з впливом ВІЛ.

Повний текст рекомендацій з ведення інших станів, пов'язаних з можливим впливом ВІЛ, наведено у Настанові ВООЗ з постконтактної профілактики ВІЛ та застосування ко-тримоксазолу для профілактики

інфекцій, пов'язаних з ВІЛ, у дорослих, підлітків та дітей: рекомендації з позиції громадського здоров'я 2014 р. (67).

### Міркування щодо впровадження

Показники охоплення та завершення ПКП є неоптимальними, тому рекомендації щодо режимів ПКП ВІЛ слід розглядати із врахуванням всіх наявних рекомендацій ВООЗ, спрямованих на підвищення показників завершення ПКП ВІЛ, включаючи підтримку щодо прихильності та надання повного 28-денного курсу лікування при першому відвідуванні медичного закладу (13, 67).

При виборі режиму ПКП ВІЛ слід враховувати АРВ-препарати, які вже закуповуються у межах національних програм протидії ВІЛ. Додаткові міркування включають наявність термостабільної форми випуску, щоденного дозування, доступності та прийнятної вартості (таблиця 3.1).

Люди можуть зазнавати постійного значного ризику інфікування ВІЛ, що призводить до багаторазового призначення ПКП. У таких ситуаціях надавачі медичних послуг повинні запропонувати потенційний перехід на ДКП із визначенням переваг цього методу профілактики (16, 22).

**Таблиця 3.1. Характеристики варіантів третього препарату для ПКП**

Критерії вибору	ATV/r	DRV/r	DTG	LPV/r	RAL
Частота припинення ПКП ВІЛ	9,3%	0,9%	1,4%	5,2%	2,7%
Дозування	1 раз/добу	1 раз/добу	1 раз/добу	2 рази/добу	1 або 2 рази/добу
Наявність термостабільної форми випуску	Ні	Ні	Так	Так	Так
Доступність у країнах (статус реєстрації)	Низька	Низька	Середня	Висока	Низька
Прийнятність для надавачів медичних послуг	Висока	Висока	Висока	Висока	Висока
Прийнятна вартість	Середня	Середня	Висока	Середня	Низька
Вікові обмеження	>3 міс	>3 років	>4 тижнів	>14 днів	Від народження

*Джерело:* Оновлені рекомендації щодо схем АРТ першого і другого ряду, постконтактної профілактики та ранньої діагностики ВІЛ у немовлят: тимчасова настанова: доповнення до Зведеної настанови 2016 р. щодо використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції (121).

### 3.4. Профілактика у немовлят

**Досвід найкращих практик (2016 р.)**

В усіх вагітних жінок та жінок, які живуть з ВІЛ та годують грудьми, слід негайно розпочати АРТ, навіть якщо їх виявлено на пізніх термінах вагітності або у післяпологовому періоді, оскільки найбільш ефективним способом попередження вертикальної передачі ВІЛ є зниження вірусного навантаження у матері<sup>a</sup>.

<sup>a</sup>За можливості, слід докладати всіх зусиль для виявлення ВІЛ-інфікованих вагітних жінок на ранніх стадіях, щоб уникнути необхідності призначення посиленої профілактики.

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (13).

### Рекомендації (2016 р.)

Немовлята, що народжені у ВІЛ-інфікованих матерів та знаходяться у групі високого ризику інфікування ВІЛ<sup>a</sup>, повинні отримувати подвійну профілактику із призначенням AZT і NVP щоденно протягом перших шести тижнів життя незалежно від того, чи знаходяться вони на грудному або штучному вигодовуванні (*наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних*).

Немовлята, що знаходяться на грудному вигодовуванні та зазнають високого ризику інфікування ВІЛ<sup>a</sup>, зокрема якщо наявність ризику встановлено у післяпологовому періоді, повинні продовжувати профілактику протягом додаткових шести тижнів (загалом 12 тижнів профілактики немовлят) з використанням AZT і NVP або тільки NVP (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Немовлята у матерів, які знаходяться на АРТ та годують грудьми, повинні отримувати профілактику із призначенням NVP щоденно протягом шести тижнів. Якщо немовлята знаходяться на штучному вигодовуванні, вони мають отримувати профілактику із застосуванням NVP щоденно протягом 4–6 тижнів (або AZT два рази на добу) (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних для немовлят на грудному вигодовуванні; наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних для немовлят на штучному вигодовуванні*).

<sup>a</sup>Немовлята відносяться до групи високого ризику, якщо вони:

- народжені у жінок із встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції, які отримували АРТ менше чотирьох тижнів перед пологами;
- народжені у жінок із встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції, в яких вірусне навантаження було >1000 копій/мл за чотири тижні до пологів;
- народжені у жінок з ВІЛ-інфекцією, виявленою під час вагітності або грудного вигодовування;
- народжені у жінок, виявлених вперше у післяпологовому періоді, за наявності або відсутності негативного результату тестування на ВІЛ у пренатальному періоді.



*Джерело: Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (13).*

### **Передумови**

Незважаючи на десятиліття прогресу у зниженні показників вертикальної передачі (від матері до дитини), триває виявлення випадків інфікування ВІЛ у дітей. Навіть за умови розширеного охоплення послугами з лікування жінок із ВІЛ все ще виявляють випадки перинатальної передачі інфекції серед немовлят, народжених у жінок, в яких було діагностовано ВІЛ під час вагітності або у пологах. Немовлята також зазнають ризику інфікування ВІЛ під час грудного вигодовування жінкою, що живе з ВІЛ. Приблизно половина всіх інфікованих дітей набувають ВІЛ під час грудного вигодовування. Незважаючи на досягнення значного прогресу, залишаються проблеми щодо утримання у системі лікування та догляду жінок, які живуть з ВІЛ, та забезпечення ефективної АРТ протягом вагітності та періоду грудного вигодовування, а також у виявленні жінок, які зазнають інфікування ВІЛ під час вагітності та грудного вигодовування, та запобігання цьому. Для усунення цих прогалин необхідним є подальше надання особливої уваги проведенню загального тестування і лікування у допологовий період, а також проведенню повторного тестування ВІЛ-негативних жінок під час вагітності, пологів та грудного вигодовування для виявлення випадків ВІЛ-інфекції, особливо в умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції. Крім того, важливо враховувати необхідність посилення профілактики для немовлят, народжених у матерів, що не отримували ранню ефективну АРТ.

У Зведеній настанові ВООЗ з ВІЛ 2016 р. рекомендовано застосування подвійного режиму AZT і NVP для немовлят, що мають високий ризик вертикальної передачі ВІЛ, з можливістю продовження до 12 тижнів для дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні (13). Немовля має високий ризик, якщо його мати була інфікована під час вагітності або у період грудного вигодовування, ВІЛ-інфекцію було виявлено під час пологів чи у післяпологовому періоді або проведення АРТ на пізніх строках вагітності не призвело до пригнічення вірусного навантаження до моменту пологів (рисунок 3.1). Всі немовлята з групи високого ризику повинні отримувати подвійну профілактику (AZT та NVP) протягом перших шести тижнів. Немовлята на грудному вигодовуванні мають отримувати додатково ще шість тижнів AZT+NVP або тільки NVP.

У Настанові ВООЗ щодо вигодовування немовлят (123) за наявності ризику інфікування ВІЛ зазначено, що найкращим способом попередження вертикальної передачі у післяпологовий період та оптимізації виживання немовлят є забезпечення того, щоб матері, які живуть з ВІЛ, отримували АРТ, досягали пригнічення вірусного навантаження і могли годувати грудьми своїх немовлят протягом двох років, при цьому немовля має знаходитись виключно



на грудному вигодовуванні у перші шість місяців. Якщо у матері на фоні АРТ відзначено зниження вірусного навантаження, ризик передачі інфекції з грудним молоком буде дуже низьким, а проведення профілактики у немовлят дає мінімальну додаткову користь після 4–6 тижнів життя.

З моменту публікації у 2016 р. Зведеної настанови ВООЗ щодо ВІЛ було впроваджено посилену післяпологову профілактику з використанням різних підходів для адаптації до умов та врахування проблем окремих країн. Приблизно в одній третини країн, що є пріоритетними у протидії СНІДу (Бурунді, Есватіні, Ефіопія, Гана, Замбія, Кенія та Мозамбік), було посилено післяпологову профілактику в усіх дітей на грудному вигодовуванні, інфікованих ВІЛ, а в інших країнах – у дітей з високим ризиком інфікування, виявленим головним чином за показниками тривалості АРТ у матері та, за наявності, рівнем вірусного навантаження у матері близько до пологів. Більшість країн обрали тривалість профілактики принаймні протягом 12 тижнів із призначенням зазвичай схеми AZT+NVP протягом перших шести тижнів з подальшим застосуванням тільки NVP. П'ять країн (Есватіні, Замбія, Кенія, Намібія, Південна Африка) визначають тривалість посиленої післяпологової профілактики за показниками вірусного навантаження у матері та впроваджують посилену післяпологову профілактику на весь період грудного вигодовування, якщо не вдається досягнути вірусологічної супресії. Нарешті, у трьох країнах (Ботсвана, Замбія та Об'єднана Республіка Танзанія) для вирішення проблем, пов'язаних із закупівлею окремих лікарських засобів, було затверджено комбінований препарат з фіксованим дозуванням у формі диспергованих таблеток на основі AZT+3TC+NVP.

#### **Обґрунтування та доказові дані**

У цій рекомендації, заснованій на даних рандомізованих клінічних випробувань (124), враховано співвідношення переваг та ризиків від посиленої післяпологової профілактики: потенційного підвищення токсичності через застосування лікарських засобів порівняно до отримання додаткового захисту від ВІЛ-інфекції (13). При проведенні систематичного огляду (124) було враховано дані досліджень, в яких повідомляли про результати застосування комбінованих та/або тривалих схем профілактики у немовлят порівняно до поточного стандарту медичної допомоги.

Хоча деякі з розглянутих досліджень було проведено в умовах, в яких штучне вигодовування є нормою, отримані результати все ще можуть бути застосовані до груп населення, де прийнятним є грудне вигодовування, оскільки передача ВІЛ внутрішньоутробно є важливою рушійною силою вертикальної передачі ВІЛ в обох випадках. Було виявлено чотири дослідження, що відповідали критеріям для включення, з яких два були рандомізованими (125, 126), а два – обсерваційними дослідженнями (127, 128).

- Було встановлено, що частота внутрішньоутробної передачі була значно нижчою при використанні схем з двох і трьох препаратів порівняно до застосування тільки AZT (126). Небезпечні побічні реакції, можливо або ймовірно, пов'язані із досліджуваними препаратами, виникали частіше при

використанні режиму з трьох препаратів, ніж при застосуванні тільки AZT або схеми з двох препаратів.

- Серед популяції, що знаходилась на грудному вигодовуванні, у немовлят, які отримували NVP протягом шести місяців, частота передачі була на 54% нижче протягом шести місяців порівняно до немовлят, що отримували NVP тільки протягом шести тижнів (126). Проте у немовлят, народжених у матерів, що отримували АРТ під час рандомізації, частота післяпологової передачі була надзвичайно низькою, а її показники не відрізнялися від таких у тих, хто отримував більш тривалу профілактику NVP, порівняно до плацебо.

- У великій європейській когорті пар «мати–немовля з високим ризиком» не було зареєстровано відмінностей щодо виникнення небезпечних побічних реакцій у немовлят, які отримували один, два або три препарати. Коли частоту виникнення нейтропенії порівнювали між використанням двох та трьох препаратів, було відзначено тенденцію до виникнення більшої кількості ускладнень у групі з трьома препаратами, але це не було статистично значущим (127).

- У клінічному дослідженні без контрольної групи серед немовлят на грудному вигодовуванні, матері яких отримували АРТ менше восьми тижнів до пологів у Таїланді, було впроваджено профілактику немовлят з використанням схеми AZT+3ТС+NVP протягом двох тижнів та продовженням за схемою AZT+3ТС протягом додаткових двох тижнів; внутрішньоутробного інфікування не спостерігали, а частота виникнення небезпечних побічних реакцій серед немовлят, які отримували посилену профілактику, була нижчою, ніж у попередніх спостереженнях (128).

- У жодному з цих досліджень не розглядали випадки виявлення немовлят у післяпологовому періоді або випадки набуття немовлятами випадкового інфікування ВІЛ під час вагітності або у період грудного вигодовування. Проте висновки систематичного огляду, ймовірно, можна було б застосувати і до цих умов.

Рекомендації щодо подовженої профілактики для дітей на грудному вигодовуванні засновані на тому, що АРТ у матері починають одночасно або до початку профілактики у немовлят (будь то при народженні або при виявленні ВІЛ у матері після пологів), оскільки профілактика у немовлят призначена тільки для надання захисту дитини у період, доки показники вірусного навантаження матері не знизяться завдяки АРТ.

### **Визначення високого ризику у немовлят**

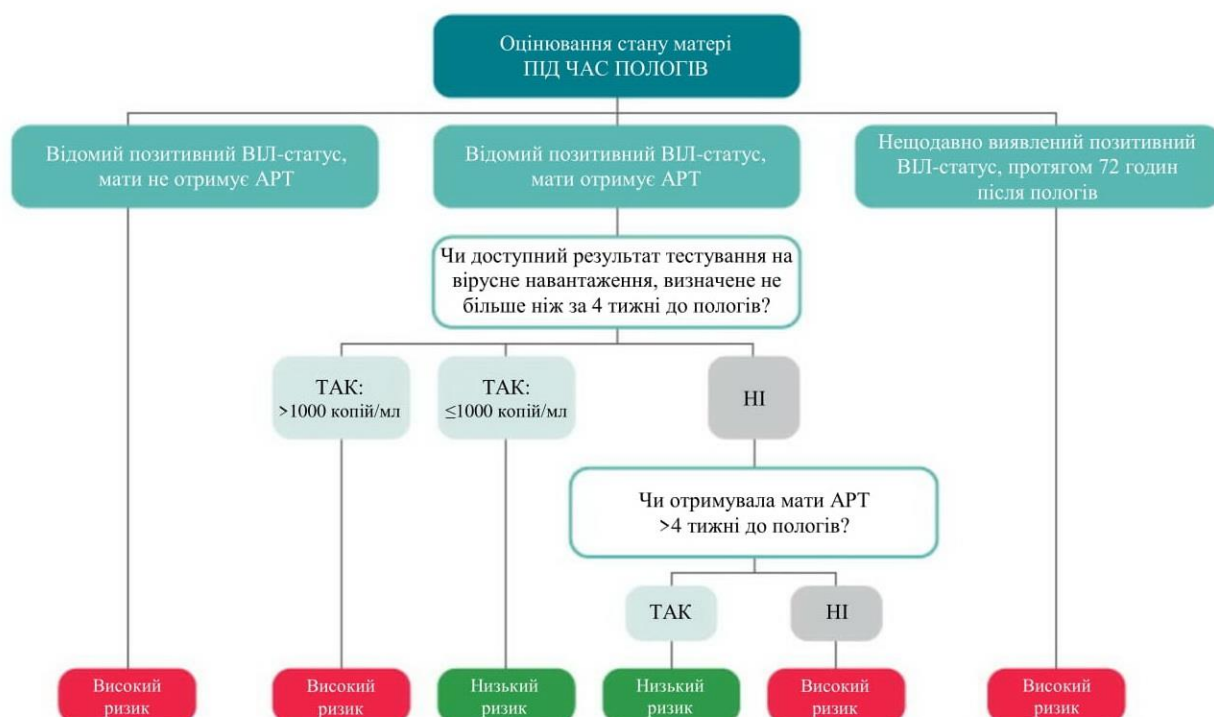
У Зведеній настанові ВООЗ з ВІЛ 2016 р. наведено перелік факторів, які необхідно враховувати при визначенні ризику, включаючи досвід країн, де стратифікують немовлят, інфікованих ВІЛ, відповідно до рівня ризику (13). Такі фактори, як затримка розрив навколоплідного міхура, передчасні пологи та низька маса тіла при народженні більше не вважаються факторами підвищеного ризику передачі ВІЛ за умови отримання матір'ю АРТ. Найважливішими факторами, що визначають ризик передачі інфекції в умовах

доступності АРТ, є показники вірусного навантаження і тривалість АРТ у матері.

За можливості, у вагітних жінок та жінок, що годують грудьми, слід використовувати тестування для визначення вірусного навантаження у місці надання медичної допомоги з отриманням результату у день тестування, щоб прискорити прийняття клінічних рішень (див. розділ 4.7.2). За недоступності такого методу, направлення до лабораторії зразків для визначення вірусного навантаження вагітних жінок та жінок, що годують грудьми, та швидке отримання результатів повинно бути пріоритетним (включаючи взяття зразку, проведення тестування та повернення результатів). У клінічних рекомендаціях ВООЗ 2021 р. (12) також зазначено, що в усіх вагітних жінок незалежно від термінів початку АРТ тестування на вірусне навантаження слід проводити на 34–36-му тижні вагітності (або ближче до пологів) для виявлення випадків невдачі лікування та/або вищого ризику перинатальної передачі.

У цьому контексті наступні сценарії можна розглядати як робочі визначення високого ризику:

- народжені жінками зі встановленою ВІЛ-інфекцією, які отримували АРТ менше чотирьох тижнів до моменту пологів;
- народжені жінками зі встановленою ВІЛ-інфекцією з вірусним навантаженням >1000 копій/мл за чотири тижні до пологів (якщо таке тестування проводили);
- народжені жінками з ВІЛ-інфекцією, виявленою під час вагітності або грудного вигодовування;
- народжені жінками із вперше виявленою ВІЛ-інфекцією у післяпологовому періоді (з негативним результатом тестування на ВІЛ під час вагітності або без нього).



### **Рисунок 3.1. Алгоритм оцінювання під час пологів для виявлення немовлят з високим і низьким ризиком інфікування**

#### **Міркування щодо впровадження**

Надання декількох лікарських засобів новонародженим є складним завданням з оперативної точки зору, і хоча використання AZT і NVP запропоновано на основі наявних даних, один препарат надають один раз на добу, а інший – два рази на добу. Професійна підготовка постачальників послуг матиме вирішальне значення для успішного впровадження цих рекомендацій, а використання інноваційних підходів у дозуванні (прийом NVP два рази на добу) може допомогти спростити прийом. Коли рекомендований режим недоступний або його використання є неможливим, може бути розглянуто призначення альтернативних варіантів, а саме – RAL, ЗТС, LPV/r у твердій формі або комбінації з фіксованим дозуванням, що містить AZT, NVP та ЗТС (рекомендації з дозування наведено у Додатку 1).

У рекомендаціях щодо ранньої діагностики немовлят не визначено будь-якого конкретного підходу до тестування новонароджених з високим ризиком. Проте, може бути розглянуто діагностичне тестування за методом АНК при народженні. Крім того, немовлята, у яких виявлено ризик інфікування ВІЛ після пологів, мають високий сукупний ризик наявності ВІЛ-інфекції ще до моменту початку профілактики, тому тестування на ВІЛ за методом АНК слід проводити на початку профілактики. Це допоможе звести до мінімуму ризик розвитку у інфікованих немовлят резистентності через використання посиленої профілактики і сприятиме прив'язці до своєчасного початку АРТ.

У деяких програмах затверджено посилену профілактику для всіх немовлят з ризиком інфікування ВІЛ. Хоча це може спростити прийняття рішень, впровадження такого варіанту призведе до підвищення витрат, а певна кількість немовлят, що, можливо, не потребують посиленої профілактики, зазнають ризику виникнення додаткової токсичності. Застосування такого підходу є доречним в окремих ситуаціях, коли більшість матерів зазнають високого ризику інфікування ВІЛ. Отримання даних про середню тривалість АРТ до пологів і, за наявності, про частку вагітних жінок з вірусним навантаженням >1000 копій/мл наприкінці третього триместру може допомогти директивним органам визначити, чи переважає потенційна користь додаткових витрат ризик виникнення токсичності у немовлят. Навіть за таких умов впровадження цього заходу має бути лише тимчасовим, упродовж розширення охоплення тестуванням матерів, швидкого забезпечення лікуванням та підвищення рівня прихильності.

Проте існують певні ситуації, коли неможливе досягнення вірусологічної супресії у матері протягом усього періоду грудного вигодовування, зокрема:

- якщо мати відмовляється або не може почати чи продовжити АРТ, проте збирається годувати грудьми свою дитину;
- якщо постачальнику послугу відомо про неналежний рівень прихильності до АРТ у матері під час грудного вигодовування;

- якщо відомо, що показники вірусного навантаження у матері підвищені, а режим профілактики у немовляти невдовзі буде припинено.

Для подібних ситуацій не існує офіційних рекомендацій та не виявлено будь-яких доказових даних, які могли б допомогти у вирішенні цього питання. Проте розумно припустити, що профілактика серед немовлят надає додатковий захист у запобіганні післяпологової передачі ВІЛ, тому при впровадженні національної програми можна розглянути переваги надання подовженої профілактики серед немовлят після рекомендованого періоду у 6 або 12 тижнів. Якщо такий варіант передбачено у національній настанові, слід чітко визначити сценарії, які потребуватимуть продовження профілактики. У національній настанові слід також наголосити, що найкращим способом запобігання передачі ВІЛ через грудне молоко є ефективне лікування матері протягом усього періоду ризику. Тому продовження профілактики слід розглядати як тимчасовий захід впродовж надання підтримки та покращення прихильності матері до лікування. Приймаючи рішення про продовження профілактики, слід враховувати фактори, які призвели до неналежної прихильності у матері, оскільки вони можуть вплинути на рівень дотримання профілактики у немовлят. Після припинення профілактики у немовлят не слід її поновлювати, якщо з'являються занепокоєння щодо прихильності до лікування у матері. Не виявлено жодних доказових даних на підтвердження такого підходу; замість цього основну увагу слід зосередити на визначенні факторів, що призвели до зниження рівня прихильності у матері. Якщо було прийнято рішення щодо продовження профілактики у немовлят, матері і немовлята мають регулярно проходити обстеження для оцінювання необхідності використання цього методу профілактики.

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Потенційні сфери досліджень включають клінічні та фармакологічні аспекти розроблення покращених лікарських форм АРВ-препаратів, включаючи комбіновані препарати з фіксованим відповідним для новонароджених і немовлят дозуванням. Також можна розглянути проведення досліджень з використанням альтернативних препаратів для профілактики, які мають кращий профіль переносимості і є більш ефективними для профілактики у немовлят, зокрема ІІІІ. Необхідним є проведення досліджень для оцінювання клінічних наслідків сплесків віремії у післяпологовому періоді в матерів, що годують грудьми, та наслідків щодо розвитку ВІЛ-інфекції у немовлят, а також оцінювання того, чи надає посилена профілактика додаткову користь населенню з належним чином впровадженою ефективною програмою АРТ для матерів, але певними проблемами із прихильністю до лікування і випадками віремії у післяпологовому періоді.

Крім того, велике значення мали б наукові дослідження щодо оцінювання оптимального визначення високого ризику в контексті загальнодоступної АРТ для матерів, врахування результатів при використанні різних моделей надання послуг і їх впливу на прихильність до посиленої післяпологової профілактики та утримання у системі лікування.

### **Вставка 3.2. Покращення показників надання послуг та забезпечення післяпологового догляду**

Існує декілька перешкод при наданні ефективних послуг з протидії ВІЛ для немовлят, і жодне втручання не може усунути всі обмеження, з якими стикаються жінки та їхні діти у різний час і за різних умов. Соціально-економічні та традиційні фактори, які утримують пари мати–дитина разом, належать до числа сприятливих обставин, які покращують якість обслуговування.

При впровадженні програм корисним є комплексне надання послуг для забезпечення підтримки прихильності із зосередженням на залученні громади, що сприятиме їх поширенню.

Заходи із доведеною ефективністю щодо покращення надання та охоплення послугами протидії ВІЛ серед немовлят та утримання у системі лікування пар мати–немовля, включають:

- використання клієнт-орієнтованих підходів для підтримки окремих клієнтів за допомогою нагадувань у текстових повідомленнях, надання умовних грошових заохочень та залучення партнерів-чоловіків;
- впровадження заходів, орієнтованих на систему охорони здоров'я, зокрема вдосконалення програми (методики тестування на місцях, професійна підготовка і підтримка надавачів послуг, докладніші консультаційні послуги та підтримка за принципом «рівний–рівному»), зміцнення системи охорони здоров'я (ініціативи щодо підвищення якості та інтеграції послуг у галузі охорони здоров'я для матерів, новонароджених та дітей з ВІЛ), надання підтримки медичними працівниками та на рівні громади.

Сприяння інтеграції для зменшення фрагментації послуг із догляду для матерів і немовлят та забезпечення того, щоб немовлята залишались у системі надання послуг до проведення тестування для встановлення остаточного діагнозу, має бути пріоритетом. Розвинуті системи допологового та післяпологового догляду за немовлятами надають можливість для покращеного надання послуг немовлятам, інфікованим ВІЛ. Інтеграція до загальноприйнятого комплексу налагоджених послуг для матерів, новонароджених і дітей із найближчим розташуванням полегшує спостереження за парами мати–дитина та сприяє зниженню витрат і економії часу для клієнтів (інтегровані інформаційні системи для отримання даних як про матір, так і про дитину покращують відстеження клієнтів та сприяють безперервності надання медичної допомоги). Прикладами такої інтеграції є реєстри тривалого спостереження, когортний аналіз та врахування інформації, отриманої при наданні послуг на рівні громади. Проте під час впровадження програм слід враховувати зростаюче навантаження на медичні заклади, що надають загальні послуги для матерів, новонароджених та дітей, у контексті наявного персоналу та ускладнень, пов'язаних з розширенням пакету послуг.

Залучення громади та впровадження послуг на рівні громади відіграє важливу роль у підтримці догляду за немовлятами, інфікованими ВІЛ. Ці чітко визначені послуги, які надають з урахуванням конкретних умов, відіграють стимулюючу роль у підтримці медичних послуг, що включає тестування на ВІЛ на рівні громади. У декількох країнах було відзначено ефективність залучення мереж жінок, які живуть з ВІЛ, що використовували для підвищення рівня обізнаності щодо ВІЛ у громадах задля створення попиту, формування груп підтримки на рівні медичних закладів і громади, зміцнення прив'язки до медичних послуг шляхом супроводу нещодавно діагностованих клієнтів, відстеження втрачених з-під нагляду осіб та забезпечення активного спостереження за парами мати–немовля. У низці випадків ці заходи сприяли скороченню втрат з подальшого спостереження серед пар мати–немовля.

Забезпечення комплексного післяпологового пакету послуг з протидії ВІЛ сприятиме впровадженню заходів, що не тільки покращуватимуть результати лікування ВІЛ, а й підвищуватимуть загальний рівень розвитку дітей у ранньому віці.

## Література

1. Smith DK, Herbst JH, Zhang X, Rose CE. Condom effectiveness for HIV prevention by consistency of use among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;68:337–44.
2. Weller SC, Davis-Beaty K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003255.
3. French P, Latka M, Gollub E, Rogers C, Hoover D, Stein Z. Use-effectiveness of the female versus male condom in preventing sexually transmitted disease in women. *Sex Transm Dis.* 2003;30:433–9.
4. Effectiveness of sterile needle and syringe programming in reducing HIV/AIDS among injecting drug users. Geneva: World Health Organization; 2004 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43107>, accessed 1 June 2021).
5. Effectiveness of drug dependence treatment in preventing HIV among injecting drug users. Geneva: World Health Organization; 2005 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43259>, accessed 1 June 2021).
6. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: World Health Organization; 2009 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43948>, accessed 1 June 2021).
7. Community management of opioid overdose. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/137462>, accessed 1 June 2021).
8. Preventing HIV through safe voluntary medical male circumcision for adolescent boys and men in generalized HIV epidemics: recommendations and key considerations. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/333841>, accessed 1 June 2021).
9. Farley TM, Samuelson J, Grabowski MK, Ameyan W, Gray RH, Baggaley R. Impact of male circumcision on risk of HIV infection in men in a changing epidemic context—systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2020;23:e25490.



10. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/128048>, accessed 1 June 2021).
11. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246200>, accessed 1 June 2021).
12. Guidelines: updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190>, accessed 1 June 2021).
13. 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://apps.who.int/iris/handle/10665/208825>, accessed 1 June 2021).
14. Guidance on oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV: recommendations for use in the context of demonstration projects. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/75188>, accessed 1 June 2021).
15. 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;30:1973–83.
16. WHO implementation tool for pre-exposure prophylaxis of HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255890>, accessed 1 June 2021).
17. WHO technical brief: preventing HIV during pregnancy and breastfeeding in the context of PrEP. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255866>, accessed 1 June 2021).
18. Update on antiretroviral regimens for treating and preventing HIV infection and update on early infant diagnosis of HIV: interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/273129>, accessed 1 June 2021).
19. What's the 2+1+1? Event driven PrEP to prevent HIV in gay men and other men who have sex with men: update to WHO's recommendation on oral PrEP. Geneva: World Health Organization 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/325955>, accessed 1 June 2021).
20. Technical brief: prevention and control of sexually transmitted infections (STIs) in the era of pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/325908>, accessed 1 June 2021).
21. Schaefer R, Schmidt H-M, Ravasi G, Mozalevskis A, Rewari BB, Lule F, et al. Global adoption of guidelines on and use of oral pre-exposure prophylaxis (PrEP): current situation and future projects. *Lancet HIV*. In press.
22. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/186275>, accessed 1 June 2021).
23. Chou R, Evans C, Hoverman A, Sun C, Dana T, Bougatsos C, et al. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;321:2214–30.
24. Baeten JM, Donnell D, Mugo NR, Ndase P, Thomas KK, Campbell JD, et al. Single-agent tenofovir versus combination emtricitabine plus tenofovir for pre-exposure prophylaxis for HIV-1 acquisition: an update of data from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1055–64.

25. Wilton J, Senn H, Sharma M, Tan DH. Pre-exposure prophylaxis for sexually-acquired HIV risk management: a review. *HIV AIDS (Auckl)*. 2015;7:125.
26. Deutsch MB, Glidden DV, Sevelius J, Keatley J, McMahan V, Guanira J, et al. HIV pre-exposure prophylaxis in transgender women: a subgroup analysis of the iPrEx trial. *Lancet HIV*. 2015;2:e512–9.
27. Pacifico de Carvalho N, Mendicino CCP, Candido RCF, Alecrim DJD, Menezes de Padua CA. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) awareness and acceptability among trans women: a review. *AIDS Care*. 2019;31:1234–40.
28. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Gvetadze RJ, et al. Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study – Thailand, 2005–2012. *Clin Infect Dis*. 2014;59:716–24.
29. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, Liu AY, et al. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS*. 2014;28:851.
30. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Irvin R, Mulligan K, Mayer K, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS One*. 2011;6:e23688.
31. Van De Vijver DA, Nichols BE, Abbas UL, Boucher CA, Cambiano V, Eaton JW, et al. Preexposure prophylaxis will have a limited impact on HIV-1 drug resistance in sub-Saharan Africa: a comparison of mathematical models. *AIDS*. 2013;27:2943–51.
32. Gibas KM, van den Berg P, Powell VE, Krakower DS. Drug resistance during HIV pre-exposure prophylaxis. *Drugs*. 2019;79:609–19.
33. Marcus JL, Glidden DV, Mayer KH, Liu AY, Buchbinder SP, Amico KR, et al. No evidence of sexual risk compensation in the iPrEx trial of daily oral HIV preexposure prophylaxis. *PLoS One*. 2013;8:e81997.
34. Guest G, Shattuck D, Johnson L, Akumatey B, Clarke EEK, Chen P-L, et al. Changes in sexual risk behavior among participants in a PrEP HIV prevention trial. *Sex Transm Dis*. 2008;35:1002–8.
35. Holt M, Broady TR, Mao L, Chan C, Rule J, Ellard J, et al. Increasing preexposure prophylaxis use and ‘net prevention coverage’ in behavioural surveillance of Australian gay and bisexual men. *AIDS*. 2021;35:835–40.
36. Quaife M, MacGregor L, Ong JJ, Gafos M, Torres-Rueda S, Grant H, et al. Risk compensation and sexually transmitted infection incidence in PrEP programmes. *Lancet HIV*. 2020;7:e222–3.
37. Rojas Castro D, Delabre RM, Molina JM. Give PrEP a chance: moving on from the «risk compensation» concept. *J Int AIDS Soc*. 2019;22(Suppl. 6):e25351.
38. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367:399–410.
39. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012;367:411–22.
40. Yager JL, Anderson PL. Pharmacology and drug interactions with HIV PrEP in transgender persons receiving gender affirming hormone therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16:463–74.
41. Hiransuthikul A, Janamnuaysook R, Himmad K, Kerr SJ, Thammajaruk N, Pankam T, et al. Drug–drug interactions between feminizing hormone therapy and pre-exposure prophylaxis among transgender women: the iFACT study. *J Int AIDS Soc*. 2019;22:e25338.

42. Shieh E, Marzinke MA, Fuchs EJ, Hamlin A, Bakshi R, Aung W, et al. Transgender women on oral HIV pre-exposure prophylaxis have significantly lower tenofovir and emtricitabine concentrations when also taking oestrogen when compared to cisgender men. *J Int AIDS Soc.* 2019;22:e25405.
43. Grant RM, Pellegrini M, Defechereux PA, Anderson PL, Yu M, Glidden DV, et al. Sex hormone therapy and tenofovir diphosphate concentration in dried blood spots: primary results of the iBrEATHe Study. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1160.
44. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:820–9.
45. Hoagland B, Moreira RI, De Boni RB, Kallas EG, Madruga JV, Vasconcelos R, et al. High pre-exposure prophylaxis uptake and early adherence among men who have sex with men and transgender women at risk for HIV Infection: the PrEP Brasil demonstration project. *J Int AIDS Soc.* 2017;20:21472.
46. Untangling the web of antiretroviral price reductions. Geneva: Médecins Sans Frontières; 2014 ([https://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF\\_UTW\\_17th\\_Edition\\_4\\_b.pdf](https://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_UTW_17th_Edition_4_b.pdf), accessed 1 June 2021).
47. Koechlin FM, Fonner VA, Dalglish SL, O'Reilly KR, Baggaley R, Grant RM, et al. Values and preferences on the use of oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV prevention among multiple populations: a systematic review of the literature. *AIDS Behav.* 2017;21:1325–35.
48. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2015;372:509–18.
49. Bekker L-G, Hughes J, Amico R, Roux S, Hendrix C, Anderson PL, et al. HPTN 067/ADAPT Cape Town: a comparison of daily and nondaily PrEP dosing in African women. 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015 (<https://www.croiconference.org/abstract/hptn-067adapt-cape-town-comparison-daily-and-nondaily-prep-dosing-african-women>, accessed 1 June 2021).
50. Henderson F, Taylor A, Chirwa L, Williams T, Borkowf C, Kasonde M, et al. Characteristics and oral PrEP adherence in the TDF2 open-label extension in Botswana. *J Int AIDS Soc.* 2015;18.
51. Baeten J, Heffron R, Kidoguchi L, Mugo N, Katabira E, Bukusi E. Partners Demonstration Project Team. Near elimination of HIV transmission in a demonstration project of PrEP and ART. 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015 (<https://www.croiconference.org/abstract/near-elimination-hiv-transmission-demonstration-project-prep-and-art>, accessed 1 June 2021).
52. McCormack S, Dunn D. Pragmatic open-label randomised trial of preexposure prophylaxis: the PROUD study. 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015 (<https://www.croiconference.org/abstract/pragmatic-open-label-randomised-trial-preexposure-prophylaxis-proud-study>, accessed 1 June 2021).
53. Grant RM, Mannheimer S, Hughes JP, Hirsch-Moverman Y, Loquere A, Chitwarakorn A. Daily and nondaily oral preexposure prophylaxis in men and transgender women who have sex with men: the Human Immunodeficiency Virus Prevention Trials Network 067/ADAPT Study. *Clin Infect Dis.* 2018;66:1712–21.

54. Holtz T, Chitwarakorn A, Curlin M, Hughes J, Amico K, Hendrix C, et al. HPTN 067/ADAPT study: a comparison of daily and non-daily pre-exposure prophylaxis dosing in Thai men who have sex with men, Bangkok, Thailand. *J Int AIDS Soc.* 2015;18.
55. Liu A, Cohen S, Vittinghoff E, Anderson P, Doblecki-Lewis S, Bacon O. Adherence, sexual behavior and HIV/STI incidence among men who have sex with men (MSM) and transgender women (TGW) in the US PrEP demonstration (Demo) project. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Vancouver, Canada, 18–22 July 2015 ([https://www.natap.org/2015/IAS/IAS\\_80.htm](https://www.natap.org/2015/IAS/IAS_80.htm), accessed 1 June 2021).
56. Hosek S, Rudy B, Landovitz R, Kapogiannis B, Siberry G, Rutledge B, et al. An HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) demonstration project and safety study for young gay men and other men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74:21.
57. Machtinger EL, Cuca YP, Khanna N, Rose CD, Kimberg LS. From treatment to healing: the promise of trauma-informed primary care. *Womens Health Issues.* 2015;25:193–7.
58. Bekker L-G, Johnson L, Cowan F, Overs C, Besada D, Hillier S, et al. Combination HIV prevention for female sex workers: what is the evidence? *Lancet.* 2015;385:72–87.
59. Schaefer R, Amparo da Costa Leite P, Silva R, Abdool Karim Q, Akolo C, Caceres C, et al. Kidney function in oral pre-exposure prophylaxis users: a systematic literature review and individual patient data meta-analysis. In preparation.
60. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/154590>, accessed 1 June 2021).
61. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:369–92 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255873>, accessed 1 June 2021).
62. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010;363:2587–99.
63. Peterson L, Taylor D, Roddy R, Belai G, Phillips P, Nanda K, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Clin Trials.* 2007;2:e27.
64. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization; 2018 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf>, accessed 1 June 2021).
65. Holtz T, Chitwarakorn A, Curlin M, Hughes J, Amico K, Hendrix C. HPTN 067/ADAPT study: a comparison of daily and non-daily pre-exposure prophylaxis dosing in Thai men who have sex with men, Bangkok, Thailand. *J Int AIDS Soc.* 2015;18.
66. Cottrell ML, Yang KH, Prince HM, Sykes C, White N, Malone S, et al. A translational pharmacology approach to predicting outcomes of preexposure prophylaxis against HIV in men and women using tenofovir disoproxil fumarate with or without emtricitabine. *J Infect Dis.* 2016;214:55–64.
67. Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/145719>, accessed 1 June 2021).
68. Joseph Davey DL, Pintye J, Baeten JM, Aldrovandi G, Baggaley R, Bekker LG, et al. Emerging evidence from a systematic review of safety of pre-exposure prophylaxis for

- pregnant and postpartum women: where are we now and where are we heading? *J Int AIDS Soc.* 2020;23:e25426.
69. Mistler CB, Copenhaver MM, Shrestha R. The pre-exposure prophylaxis (PrEP) care cascade in people who inject drugs: a systematic review. *AIDS Behav.* 2021;25:1490–506.
  70. 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 ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-outside-eu/dapivirine-vaginal-ring-25-mg-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-outside-eu/dapivirine-vaginal-ring-25-mg-medicine-overview_en.pdf), accessed 1 June 2021).
  71. Assessment report: dapivirine vaginal ring 25 mg. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020 ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-outside-eu/dapivirine-vaginal-ring-25-mg-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-outside-eu/dapivirine-vaginal-ring-25-mg-public-assessment-report_en.pdf), accessed 1 June 2021).
  72. Ahmed K, Baeten JM, Beksinska M, Bekker L-G, 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.
  73. Celum C, Delany-Moretlwe S, Hosek S, Dye B, Bekker L-G, Mgodhi N. Risk behavior, perception, and reasons for PrEP among young African women in HPTN 082. 23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, 22–25 February 2016 (<https://www.croiconference.org/abstract/risk-behavior-perception-and-reasons-prep-among-young-african-women-hptn-082>, accessed 1 June 2021).
  74. Koss C, Havlir D, Ayieko J, Kwarisiima D, Kabami J, Atukunda M. 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, virtual, 6–10 July 2020 (<https://aids2020.org/wp-content/uploads/2020/07/HIV-Highlights-Press-Conference-Abstracts.pdf>, accessed 1 June 2021).
  75. Velloza J, Khoza N, Scorgie F, Chitukuta M, Mutero P, Mutiti K, et al. The influence of HIV-related stigma on PrEP disclosure and adherence among adolescent girls and young women in HPTN 082: a qualitative study. *J Int AIDS Soc.* 2020;23:e25463.
  76. Scorgie F, Khoza N, Baron D, Lees S, Harvey S, Ramskin L, et al. Disclosure of PrEP use by young women in South Africa and Tanzania: qualitative findings from a demonstration project. *Cult Health Sex.* 2021;23:257–72.
  77. Corneli A, Perry B, McKenna K, Agot K, Ahmed K, Taylor J, et al. Participants' explanations for nonadherence in the FEM-PrEP clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71:452–61.
  78. Montgomery ET, Beksinska M, Mgodhi 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.
  79. 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.
  80. 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.
  81. 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.

82. Brown ER, Hendrix CW, van der Straten A, Kiweewa FM, Mgodhi NM, 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.
83. 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. *Lancet HIV.* 2021;8:e77–86.
84. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Mgodhi NM, Mayo AJ, Szydlo 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. *Lancet HIV.* 2021;8:e87–95.
85. Brown ER, Hendrix CW, van der Straten A, Kiweewa FM, Mgodhi NM, 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.
86. MTN-042 – A study of PrEP and the dapivirine ring in pregnant women. Microbicide Trials Network; 2020 (<https://mtnstopshiv.org/research/studies/mtn-042>).
87. MTN-043 – B-PROTECTED: Breastfeeding. PrEP & ring open-label trial. Microbicide Trials Network; 2020 (<https://mtnstopshiv.org/news/studies/mtn043>).
88. 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 HIV Science, Paris, France, 23–26 July 2017 ([https://www.ipmglobal.org/sites/default/files/ias\\_dpv\\_ring\\_pooled\\_analysis\\_poster\\_21\\_july\\_2017.pdf](https://www.ipmglobal.org/sites/default/files/ias_dpv_ring_pooled_analysis_poster_21_july_2017.pdf), accessed 1 June 2021).
89. 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.
90. Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, Bekker L-G, 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.
91. 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.
92. 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.
93. Balkus JE, Palanee-Phillips T, Reddy K, Siva S, Harkoo I, Nakabiito C, et al. Dapivirine vaginal ring use does not diminish the effectiveness of hormonal contraception. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;76:e47.
94. 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.
95. Kusemererwa S, Abaasa A. Pregnancy incidence and outcomes among women using dapivirine vaginal ring for HIV prevention in a phase III clinical trial in south western Uganda. HIV Research for Prevention Meeting, Madrid, Spain, 21–25 October 2018 (<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/aid.2018.5000.abstracts>, accessed 1 June 2021).

96. Kusemererwa S, Abaasa A. Does the use of the dapivirine vaginal ring result in change in risk sexual behavior? HIV Research for Prevention Meeting, Madrid, Spain, 21–25 October 2018 (<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/aid.2018.5000.abstracts>, accessed 1 June 2021).
97. 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.
98. Glaubius R, Penrose KJ, Hood G, Parikh UM, Abbas U. Dapivirine vaginal ring preexposure prophylaxis for HIV prevention in South Africa. *Topics Antivir Med.* 2016;24(E-1):458.
99. Smith J, Harris K, Garnett G, Van Damme L, Hallett T. Cost-effectiveness of the intravaginal dapivirine ring: a modeling analysis. *Topics Antivir Med.* 2016;24(E-1):458.
100. 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.
101. 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](https://www.prepwatch.org/wp-content/uploads/2018/08/OPTIONS_DapRingModeling_AIDS2018poster-1.pdf), accessed 1 June 2021).
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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, virtual, 6–10 July 2020 (<https://programme.aids2020.org/Abstract/AbstractList?abstractGrid-sort=AbstractNumber-asc&abstractGrid-page=168>, accessed 1 June 2021).
107. Ridgeway KM, Montgomery ET, 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. In preparation.
108. van der Straten A, Panther L, Laborde N, Hoesley CJ, Cheng H, Husnik MJ, et al. Adherence and acceptability of a multidrug vaginal ring for HIV prevention in a phase I study in the United States. *AIDS Behav.* 2016;20:2644–53.
109. 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.
110. 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.



111. 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.
112. 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.
113. Nair G, Roberts S, Baeten J, Palanee-Philips T, Katie S, Reddy K, et al. Disclosure of vaginal ring use to male partners in an HIV prevention study: impact on adherence. *HIV Research for Prevention Meeting, Madrid, Spain, 21–25 October 2018* (<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/aid.2018.5000.abstracts>, accessed 1 June 2021).
114. van der Straten A, Browne EN, Shapley-Quinn MK, Brown ER, Reddy K, Scheckter R, et al. First impressions matter: how initial worries influence adherence to the dapivirine vaginal ring. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;81:304–10.
115. Ross J, Stover J. Use of modern contraception increases when more methods become available: analysis of evidence from 1982–2009. *Global Health: Sci Pract.* 2013;1:203–12.
116. Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336323>, accessed 1 June 2021).
117. NCT03074786: MTN-034/REACH (Reversing the Epidemic in Africa with Choices in HIV Prevention). 2020 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03074786>, accessed 1 June 2021).
118. Ford N, Shubber Z, Calmy A, Irvine C, Rapparini C, Ajose O, et al. Choice of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis for adults and adolescents: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2015;60:S170–6.
119. Penazzato M, Dominguez K, Cotton M, Barlow-Mosha L, Ford N. Choice of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis for children: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2015;60:S177–81.
120. Responding to children and adolescents who have been sexually abused: WHO clinical guidelines. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/259270>, accessed 1 June 2021).
121. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/277395>, accessed 1 June 2021).
122. Wiboonchutikul S, Thientong V, Suttha P, Kowadisaiburana B, Manosuthi W. Significant intolerability of efavirenz in HIV occupational postexposure prophylaxis. *J Hosp Infect.* 2016;92:372–7.
123. Guideline – updates on HIV and infant feeding: the duration of breastfeeding, and support from health services to improve feeding practices among mothers living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246260?mode=simple>, accessed 1 June 2021).
124. Beste S, Essajee S, Siberry G, Hannaford A, Dara J, Sugandhi N, et al. Optimal antiretroviral prophylaxis in infants at high risk of acquiring HIV: a systematic review. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37:169–75.

125. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med.* 2012;366:2368–79.
126. Coovadia HM, Brown ER, Fowler MG, Chipato T, Moodley D, Manji K, et al. Efficacy and safety of an extended nevirapine regimen in infant children of breastfeeding mothers with HIV-1 infection for prevention of postnatal HIV-1 transmission (HPTN 046): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379:221–8.
127. Chiappini E, Galli L, Giaquinto C, Ene L, Goetghebuer T, Judd A, et al. Use of combination neonatal prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in European high-risk infants. *AIDS.* 2013;27:991–1000.
128. Lallemand M, Amzal B, Urien S, Sripan P, Cressey T, Ngo-Giang-Huong N, et al. Antiretroviral intensification to prevent intrapartum HIV transmission in late comers. *J Int AIDS Soc.* 2015;18(5Suppl. 4):20479.

## **4. АНТИРЕТРОВІРУСНА ТЕРАПІЯ**

### **4.1. Вступ**

У 2016 р. ВООЗ було сформульовано наполегливу рекомендацію розпочинати АРТ в усіх дорослих, які живуть з ВІЛ, незалежно від клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ та за будь-якої кількості клітин CD4. Впровадження цієї рекомендації «лікувати всіх» призвело до розширення застосування АРТ більше ніж у 130 країнах світу, що сприяло зростанню рівня доступності моніторингу лікування. На підтримку такого підходу у 2017 р. було визначено додаткову рекомендацію щодо швидкого початку АРТ протягом семи днів та ініціації терапії у день встановлення діагнозу ВІЛ. Люди з прогресуючою ВІЛ-інфекцією повинні мати пріоритет під час клінічного оцінювання та призначення початку лікування (1, 2). У цьому розділі узагальнено рекомендації та доказові дані. Також наведено основні рекомендації щодо термінів проведення АРТ за наявності коінфекцій, схеми лікування першого, другого та третього ряду, зазначено відомі профілі токсичності АРВ-препаратів та оновлено дані щодо ризику виникнення дефектів нервової трубки при застосуванні DTG перед зачаттям. Розділ 5 стосується лікування прогресуючої ВІЛ-інфекції.

У цьому розділі також наведено ключові рекомендації та клінічні міркування для важливих підгруп людей, які живуть з ВІЛ, а саме – вагітних жінок або жінок, які годують грудьми, підлітків, дітей і людей з ТБ та іншими супутніми захворюваннями.

### **4.2. Підготовка людей, які живуть з ВІЛ, до АРТ**

Перед початком АРТ медичні працівники повинні визначити можливість та рівень готовності людини розпочати АРТ, призначити схему АРВ-препаратів із дозуванням та розкладом прийому, врахувати ймовірні переваги та можливі побічні реакції, а також встановити періодичність контрольних візитів. Для дітей, які живуть з ВІЛ, таку консультацію мають проводити із безпосереднім залученням опікуна та обговоренням можливості розкриття особистого ВІЛ-статусу дитини. Рекомендованим є проведення повторного тестування для усіх людей, які живуть з ВІЛ, перед початком АРТ для підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекції. Перед початком АРТ слід врахувати наявність будь-яких супутніх захворювань та використання інших лікарських засобів для визначення ризику виникнення небажаної взаємодії, наявності протипоказань або необхідності коригування дози лікарських засобів. Також перед початком АРТ слід визначити кількість клітин CD4, щоб виключити або виявити наявність у людини прогресуючої ВІЛ-інфекції, при цьому початок АРТ не слід відкладати на час очікування результату цього тестування.

Вибір щодо погодження або відмови від АРТ насамкінець залишається за ВІЛ-позитивною людиною або опікуном. Слід впевнитись у готовності людини до початку АРТ; підтримка у громаді та за принципом «рівний–рівному» може допомогти людині прийняти рішення щодо початку АРТ. Якщо

людина має психічні розлади або вживає наркотичні речовини чи відзначено інші потенційні перешкоди для початку лікування, слід надати відповідну допомогу.

Люди, які починають лікування, або їх опікуни повинні бути поінформовані про те, що послаток та ретельний прийом АРВ-препаратів першої схеми АРТ – це найкраща можливість для ефективного пригнічення вірусного навантаження ВІЛ, відновлення імунітету, а отже, – отримання клінічних переваг, і для ефективності АРТ необхідним є безперервний прийом всіх призначених лікарських засобів у правильній дозі. Затримка початку АРТ може мати негативні наслідки, особливо для людей з ТБ або прогресуючою імуносупресією, які мають високий ризик летального наслідку. Люди повинні бути поінформовані про те, що більшість побічних реакцій АРВ-препаратів є тимчасовими і піддаються лікуванню, а АРВ-препарати, застосування яких пов'язано із побічними реакціями, зазвичай можна замінити. Під час підготовки до початку лікування слід оцінити психосоціальні потреби людини, яка живе з ВІЛ. Людей, які отримують АРТ, або їх опікунів, також слід регулярно опитувати щодо використання будь-яких інших лікарських засобів, включаючи рослинні препарати та харчові добавки, для запобігання виникнення небажаної взаємодії з АРВ-препаратами.

Людям, які розпочинають АРТ, слід рекомендувати дотримуватись безпечного сексу, зокрема використовуючи презервативи, та уникати інших видів ризику, а саме – спільного використання ін'єкційного обладнання, для запобігання подальшій передачі ВІЛ.

### **4.3. Чого очікувати у перші місяці АРТ**

Незважаючи на те, що АРТ триває протягом усього життя, перші місяці лікування є особливо важливими. За умови належного рівня прихильності людини до АРТ, можна очікувати досягнення клінічного й імунологічного покращення та вірусологічної супресії, проте можливим є розвиток опортуністичних інфекцій та/або запального синдрому відновлення імунної системи (СВІС), а також ранніх побічних реакцій, зокрема гіперчутливості до АРВ-препарату. АРТ суттєво знижує загальні показники смертності, проте у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, з важким імунодефіцитом (дуже низькою кількістю клітин CD4), коінфекціями та/або супутніми захворюваннями, вкрай низьким рівнем гемоглобіну, низьким індексом маси тіла (ІМТ) або гострою формою недоїдання ризик летального наслідку є найбільш високим у перші три місяці АРТ. Низький рівень прихильності до лікування у цей період також пов'язаний із ризиком ранньої невдачі лікування та розвитком медикаментозної резистентності (3).

#### **Таблиця 4.1. Рекомендовані тести для скринінгу та моніторингу при ВІЛ, а також підходи для виявлення коінфекцій та неінфекційних захворювань**

Етап боротьби із ВІЛ	Рекомендовано	Бажано
Діагностика ВІЛ та початок АРТ	<p>Тестування на ВІЛ (серологічне дослідження для дорослих та дітей віком від 18 міс; діагностика ВІЛ у дітей віком до 18 міс) відповідно до рекомендацій ВООЗ.</p> <p>Визначення кількості клітин CD4 для виявлення прогресуючої ВІЛ-інфекції.</p> <p>Скринінг на симптоми ТБ відповідно до віку.</p> <p>Тестування на криптококовий антиген для дорослих та підлітків, якщо кількість клітин <math>CD4 \leq 200</math> клітин/мм<sup>3</sup></p>	<p>Серологічне дослідження щодо ВГВ (HBsAg).</p> <p>Серологічне дослідження щодо ВГС, скринінг на ІПСШ у дорослих.</p> <p>Скринінг щодо основних неінфекційних хронічних та супутніх захворювань (див. розділ б).</p> <p>Тестування для визначення рівня гемоглобіну при початку прийому AZT.</p> <p>Визначення рівня креатиніну у сироватці крові та рШКФ при початку прийому TDF.</p>

#### 4.4. Коли починати АРТ

##### Рекомендації (2016 р.)

АРТ слід розпочинати в усіх людей, які живуть з ВІЛ, незалежно від клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ та за будь-якої кількості клітин CD4.

- Дорослі (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).
- Вагітні жінки та жінки, які годують грудьми (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).
- Підлітки (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).
- Діти, які живуть з ВІЛ, віком 1–10 років (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).
- Немовлята, в яких встановлено діагноз протягом першого року життя (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (3).

#### Передумови та обґрунтування

Глобальне охоплення АРТ людей, які живуть з ВІЛ, станом на середину 2020 р. досягло 26 млн осіб (4). Понад 120 країн з низьким та середнім рівнем доходу прийняли стратегію «лікувати всіх» (5). Хоча середній загальний показник кількості клітин CD4 на момент початку АРТ підвищується, у близько 25% людей, які живуть з ВІЛ та пізно звертаються по допомогу, відзначають низький показник кількості клітин CD4, для цієї категорії хворих притаманні високі показники ранньої смертності, вищі прямі витрати на медичне обслуговування і низькі показники утримання у системі лікування та догляду (6, 7). Підвищення рівня обізнаності про особистий ВІЛ-статус, покращення прив'язки до послуг з лікування та догляду після тестування, модифікація систем охорони здоров'я для лікування більшої кількості пацієнтів, забезпечення оптимального тривалого утримання у системі лікування та наявності належного рівня прихильності залишаються значними проблемами у багатьох умовах (8).

Рекомендація ВООЗ щодо початку АРТ в усіх людей, які живуть з ВІЛ, незалежно від клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ та за будь-якої кількості клітин CD4 базувалася на систематичному огляді результатів трьох рандомізованих досліджень (START, TEMPRANO та HPTN 052) і 17 обсерваційних досліджень (3).

**Витрати, рентабельність, справедливість, прийнятність та доцільність**

Початок АРТ незалежно від кількості клітин CD4 є економічно ефективним, справедливим, прийнятним та здійсненим (3).

**Міркування щодо окремих груп населення**

*Люди з прогресуючою ВІЛ-інфекцією*

Людам з прогресуючою ВІЛ-інфекцією слід надавати пріоритет при початку АРТ, оскільки вони мають високий ризик летального наслідку, особливо в умовах обмежених ресурсів. В них слід провести оцінювання щодо наявності ризику або клінічних проявів опортуністичних інфекцій, зокрема ТБ та криптококового менінгіту, але АРТ слід відкласти лише при підозрі на менінгіт або іншу інфекцію ЦНС (див. розділ 5).

*Вагітні жінки та жінки, які годують грудьми*

Надання АРТ всім вагітним жінкам та жінкам, що годують грудьми, які живуть з ВІЛ, сприяє покращенню стану здоров'я жінки, запобігає передачі ВІЛ від матері до дитини та від жінки до статевого партнера. Враховуючи, що АРТ має особисту користь для здоров'я всіх дорослих, рекомендація стосується як жінок, які годують грудьми, так і жінок, які не годують грудьми.

Жінки, які починають безперервну триваючу протягом життя АРТ, особливо ті, що мають маленьких дітей, можуть зіткнутися зі значними проблемами щодо отримання регулярного лікування ВІЛ та збереження прихильності до лікування. Розширення масштабів лікування потребує комплексного підходу із врахуванням ритму життя жінок та паралельних інвестицій для підтримки на рівні громади задля покращення розуміння необхідності лікування, підвищення рівня готовності його почати, належного подальшого спостереження та дотримання лікування.

*Діти*

Немовлята та маленькі діти, які живуть з ВІЛ, мають високий ризик невдачі лікування, а до 52% дітей, народжених з ВІЛ, помирають у віці до двох років через відсутність лікування (9). Після досягнення дитиною п'ятирічного віку ризик летального наслідку та прогресування захворювання за відсутності лікування знижуються до показників, подібних до тих, що спостерігають серед молодих людей (10, 11). Покращення доступу немовлят до ранньої діагностики сприяло виявленню більшої кількості немовлят, які живуть з ВІЛ, але половина дітей, які мають право на АРТ, все ще не отримують лікування, а показник охоплення АРТ серед дітей, які живуть з ВІЛ, є нижчим за такий серед дорослих: 53 проти 57% за загальними підрахунками у 2020 р. (6).

З 2015 р. ВООЗ рекомендує призначення АРТ для всіх дітей з ВІЛ. Рекомендація щодо раннього початку АРТ є умовною для дітей віком 1–10 років, які живуть з ВІЛ, через обмежену кількість доказових даних щодо початку АРТ незалежно від клінічного та імунного статусу дітей (11–13). Проте початок АРТ має значні програмні переваги на практиці, особливо в умовах з обмеженим доступом до імунологічних тестів, високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції та низьким охопленням АРТ серед дітей (14).

Оскільки АРТ поширюється на всіх дітей незалежно від клінічного та імунного статусу, всіх дітей віком до п'яти років вважають такими, що мають прогресуючу ВІЛ-інфекцію (див. розділ 5), тому їм слід надавати пріоритет у лікуванні через високий ризик летального наслідку та швидке прогресування захворювання.

Останнім часом більшої уваги приділяють отриманню доказових даних щодо раннього початку АРТ у новонароджених із визначенням термінів початку АРТ для покращення результатів та обмеження вірусного резервуару. Ініціація АРТ у новонароджених протягом перших семи днів життя сприяє прискоренню понад ніж у 4 рази пригнічення вірусного навантаження порівняно із початком у проміжку 8–28 днів від народження (15). Так, ранній початок АРТ призвів до більш швидкого пригнічення вірусного навантаження у групі немовлят з Європи та Таїланду, перинатально інфікованих ВІЛ, в яких почали лікування в середньому у віці 2,9 місяця (16). У декількох дослідженнях повідомляли, що раннє лікування немовлят, перинатально інфікованих ВІЛ, також призводило до зменшення розміру вірусних резервуарів (16–20).

Результати цих досліджень свідчать на користь початку АРТ одразу після проведення ранньої діагностики ВІЛ-інфекції, за можливості, протягом перших тижнів життя новонародженої дитини, для обмеження утворення вірусних резервуарів. Лікування доношених дітей віком до двох тижнів та недоношених дітей є складнішим через обмежені дані щодо фармакокінетики і відповідного дозування АРВ-препаратів у цій віковій групі, тому цю область зараз активно досліджують (21).

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Підлітки та молоді жінки, які живуть з ВІЛ, мають особливі проблеми у запобіганні передачі ВІЛ-інфекції своїм дітям та задоволенні власних потреб у галузі охорони здоров'я, що пов'язано із низьким рівнем доступу до послуг із репродуктивного здоров'я, низьким рівнем охоплення ПТВ і низьким рівнем утримання у системі послуг з лікування та догляду. Необхідним є термінове



проведення оперативного дослідження для виявлення першопричин неефективності лікування у підлітків, щоб визначити дієвий спосіб надання медичних послуг для матерів-підлітків і новонароджених та розробити конкретні стратегії для покращення догляду за ними під час лікування.

Хоча АРТ під час вагітності та годування грудьми дає чіткі переваги для здоров'я населення, враховуючи користь для здоров'я матері та запобігання передачі ВІЛ дитині, можливим є виникнення побічних реакцій при використанні АРТ (особливо у період перед зачаттям), що впливатимуть на результат вагітності, тому необхідним є визначення, чи відрізняються ці побічні реакції залежно від призначення різних варіантів схем АРТ. Ці питання потребують проведення подальших досліджень. Крім того, потенційний ризик виникнення тривалих побічних реакцій у матерів та немовлят до кінця не вивчено. Загальний ризик виникнення вад розвитку, схоже, є подібним до результатів, отриманих у загальних групах населення при використанні рекомендованих на сьогодні препаратів для АРТ першого ряду; для нових препаратів це залишається важливою темою дослідження.

Також необхідним є визначення оптимальних моделей надання послуг для забезпечення швидкого виявлення ВІЛ та початку АРТ у немовлят та дітей, а також визначення стратегії надання комплексного пакету послуг для зменшення показників загальної смертності серед дітей. Наприклад, інтеграція надання АРВ-препаратів у комплекс допологового нагляду, послуги для матерів, новонароджених та дітей (на відміну від окремих візитів для отримання АРТ) потребує подальшого впровадження та оцінювання.

Залишаються значні прогалини у термінах початку АРТ та призначенні оптимального режиму АРТ для новонароджених, а також визначенні питань, пов'язаних із безпечним початком АРТ у неонатальному періоді, враховуючи відсутність фармакокінетичних даних для виявлення оптимальніших схем лікування та відповідної кваліфікації у лікарів первинної ланки медичної допомоги.

## 4.5. Терміни початку АРТ

### 4.5.1. Ранній початок АРТ

#### Рекомендації (2017 р.)

Ранній початок АРТ<sup>а,б</sup> слід пропонувати всім людям, які живуть з ВІЛ, після підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекції та проведення клінічного оцінювання (для дорослих та підлітків: наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних; для дітей: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Початок АРТ слід запропонувати того ж дня людям, які готові розпочати лікування (для дорослих та підлітків: наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних; для дітей: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

<sup>а</sup>Ранній початок визначають як ініціацію АРТ протягом семи днів з моменту встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції; людям з прогресуючою ВІЛ-інфекцією слід надавати пріоритет під час оцінювання та початку лікування.

<sup>б</sup>Див. таблицю 4.2 щодо клінічного оцінювання осіб для швидкого початку АРТ.

Джерело: Настанова ВООЗ щодо прогресуючої ВІЛ-інфекції та негайного початку антиретровірусної терапії, липень 2017 р. (1).

### Досвід найкращих практик (2016 р.)

Початок АРТ має відповідати загальним принципам надання допомоги, орієнтованої на потреби людини. Використання клієнт-орієнтованого підходу при наданні послуг із догляду передбачає зосередження на медичних потребах та організацію із врахуванням переваг і очікувань людей та громад, дотриманням принципів особистої гідності та поваги, особливо у людей із вразливих груп населення, а також сприянням залученню і підтримці людей та їх сімей, щоб вони відігравали активну роль під час прийняття обґрунтованих рішень із дотриманням власних інтересів.

Джерело: Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (3).

### Передумови

У настанові ВООЗ від 2017 р. (1) рекомендовано розпочинати АРТ протягом семи днів після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції, надаючи пріоритет під час оцінювання та початку АРТ людям з прогресуючою ВІЛ-інфекцією. У цій настанові також рекомендовано розпочинати АРТ того ж дня, якщо людина готова (1). Проте у людей, які вперше звернулися по допомогу або повернулися до лікування, слід визначити повний анамнез та провести клінічне обстеження щодо наявності опортуністичних інфекцій (зокрема виявлення ознак та симптомів туберкульозного або криптококового менінгіту) до того, як буде запропоновано негайний початок АРТ. Ранній початок АРТ протипоказаний для людей, які живуть з ВІЛ та мають криптококовий менінгіт, через підвищений рівень смертності, пов'язаної з виникненням запального СВІС ЦНС.

- У людей, які живуть з ВІЛ та мають симптоми і ознаки ТБ, за винятком захворювання ЦНС (менінгіту), слід розпочати АРТ та провести швидке обстеження на ТБ, а якщо під час ретельного спостереження протягом семи днів буде підтверджено ТБ, почати антимікобактеріальну терапію.

- Для осіб з криптококовим менінгітом початок АРТ слід відкласти до моменту підтвердження стійкої клінічної відповіді на протигрибкову терапію; також АРТ слід відкласти на чотири тижні лікування протягом фази індукції та консолідації із застосуванням амфотерицину В у комбінації з флуцитозином або флуконазолом або на 4–6 тижнів лікування протягом фази індукції та консолідації із застосуванням флуконазолу у високих дозах (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

- Для людей з ознаками та симптомами менінгіту АРТ слід відкласти до отримання результатів люмбальної пункції та стійкої клінічної відповіді на лікування (див. вище).

- Жодні проспективні дані не надають інформацію щодо терміну початку АРТ у людей з безсимптомною криптококовою антигенемією після

початку превентивної протигрибкової терапії. У Настанові Південно-африканського Товариства лікарів-клініцистів у сфері протидії ВІЛ (22) рекомендовано розпочинати АРТ через два тижні після початку прийому флуконазолу та розглянуто можливість негайного початку АРТ, якщо за результатами люмбальної пункції виключено криптококовий менінгіт у людей з позитивним результатом тесту на криптококовий антиген у крові.

### **Обґрунтування та доказові дані**

#### *Ранній початок АРТ*

При проведенні систематичного огляду було виявлено 3 рандомізовані контрольовані випробування (23–25), 11 обсерваційних досліджень (26–36) та 5 якісних досліджень (37–41). У ході рандомізованих випробувань із раннім початком АРТ було підвищено вірогідність початку лікування протягом 90 днів з моменту його призначення (ВР=1,3; 95% ДІ 1,23–1,39) та дотримання терапії впродовж 12 міс (ВР=1,09; 95% ДІ 1,05–1,13). Було отримано позитивні результати щодо дотримання лікування впродовж 12 міс (ВР=1,12; 95% ДІ 0,99–1,28), пригнічення вірусного навантаження через 12 міс (ВР=1,18; 95% ДІ 1,08–1,29) та зниження показників смертності (ВР=0,47; 95% ДІ 0,24–0,93). В обсерваційних дослідженнях пропозиція негайного початку АРТ сприяла більшій ймовірності початку АРТ протягом трьох місяців (ВР=1,53; 95% ДІ 1,11–2,10); проте не було отримано будь-яких доказових даних щодо впливу негайного початку АРТ на показники ймовірності продовження лікування (ВР=0,97; 95% ДІ 0,79–1,18), а ризик втрати з подальшого спостереження після початку АРТ зазвичай підвищувався (загальний ВР=1,85; 95% ДІ 0,96–3,55).

#### *Початок АРТ для осіб з підозрою щодо наявності ВІЛ-асоційованого ТБ*

При проведенні систематичного огляду було виявлено чотири рандомізовані клінічні випробування (три на рівні медичного закладу та одне на рівні громади), в яких використовували скринінг на ТБ для визначення можливості початку АРТ у той самий день (42–46). За даними цих досліджень, від 7 до 47% людей з ВІЛ, яким пропонували негайний початок АРТ, мали симптоми ТБ (скринінг симптомів, визначений ВООЗ), проте початок АРТ у них був можливим.

Існує обмежена кількість даних щодо потенційних ризиків негайного початку АРТ за наявності симптомів ТБ; проте дані проведених досліджень свідчать про доцільність такого підходу. У людей, які живуть з ВІЛ (невідомий статус ТБ), негайний початок АРТ є прийнятним і рекомендованим ВООЗ (47). Очікується, що початок АРТ під час одночасного дослідження на ТБ призведе до потреби у додаткових ресурсах, враховуючи необхідність залучення додаткового персоналу та можливої потреби у лікуванні запального СВІС. Досвід впровадження швидкого початку АРТ у людей, які живуть з ВІЛ та мають симптоми ТБ (за винятком туберкульозного менінгіту), у таких країнах, як Малаві, також свідчить про можливість використання такого підходу (48).

Разом із початком АРТ можна провести швидке обстеження на ТБ, а якщо під час ретельного спостереження протягом семи днів буде підтверджено ТБ, почати лікування ТБ. Підхід, що передбачає негайний

початок АРТ повинен включати оцінювання щодо наявності прогресуючої ВІЛ-інфекції та відповідне клінічне ведення випадку. Група з розробки настанови наголосила на важливості виключення менінгіту у людей, які живуть з ВІЛ та мають ознаки і симптоми цього захворювання, та проведенні скринінгу щодо наявності криптококового антигену до початку АРТ, оскільки виникнення запального СВІС у цих хворих є більш поширеним та потенційно небезпечним для життя ускладненням.

#### *Порівняння користь/ризик*

Прив'язка людей з позитивним результатом тестування на ВІЛ до послуг АРТ є програмно складним завданням (49, 50). Пропозиція негайного початку АРТ, зокрема у день встановлення діагнозу, сприяє покращенню охоплення послугами лікування більшої кількості людей, зниженню рівня смертності, скороченню кількості випадків передачі ВІЛ від матері до дитини та інфікування ВІЛ-негативних партнерів. Проте існує певний ризик, пов'язаний з потенціальним неврахуванням клінічних станів, які потребують лікування до початку АРТ, ризик розвитку запального СВІС у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією та можливе відчуття примусовості щодо початку лікування, коли людина ще не готова до цього. Якщо медичні працівники зазнають тиску щодо досягнення цільових показників охоплення АРТ, це може призвести до надмірного тиску на людей, які живуть з ВІЛ, для початку АРТ якомога швидше. У деяких ситуаціях також слід приділити особливу увагу жінкам, якщо вони не можуть самостійно прийняти рішення про початок позитивної терапії.

#### *Витрати, рентабельність, справедливість, прийнятність та доцільність*

На момент формулювання рекомендацій було отримано доказові дані трьох досліджень, два з яких було проведено у Південній Африці, а одне – у Китаї, щодо раннього початку АРТ із доведенням економічної ефективності та раціональності (36, 51, 52). Негайний початок лікування може покращити показники справедливості та підвищити рівень доступності до АРТ для людей, які за інших умов можуть бути втрачені для подальшого спостереження впродовж підготовки до АРТ (24). Підготовка дітей та їх опікунів до початку АРТ, особливо із призначенням сиропів, може потребувати додаткової підтримки, але негайний початок АРТ загалом вважався прийнятним для більшості груп населення. Медичні працівники та керівники програм повідомили, що швидкий початок АРТ або лікування, розпочате у день встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції, є можливим в усіх групах населення попри виникнення деяких проблем у представників ключових груп населення.

#### *Фактори, що необхідно враховувати при ранньому початку АРТ або ініціації лікування у день встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції*

У перше виявлених осіб з ВІЛ або людей, які повернулися до лікування, слід визначити повний анамнез та провести клінічне обстеження щодо наявності опортуністичних інфекцій (зокрема виявлення ознак та симптомів туберкульозного або криптококового менінгіту) до того, як буде запропоновано негайний початок АРТ. Хоча це більше не є обов'язковою

умовою для початку АРТ, слід провести дослідження для встановлення базових показників кількості клітин CD4, щоб виключити наявність прогресуючої ВІЛ-інфекції.

У таблиці 4.2 наведено окремі міркування щодо призначення ранньої АРТ у певних підгрупах населення. Люди з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (кількість клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>) повинні отримати комплексний пакет послуг з лікування та догляду, описаний у розділі 5.

*Фактори, що необхідно враховувати при впровадженні ранньої АРТ серед осіб з підозрою на ВІЛ-асоційований ТБ*

Необхідним є проведення ретельного нагляду для швидкого призначення антимікобактеріальної терапії у разі виявлення ТБ, а також запального СВІС та інших ускладнень в усіх групах населення. При впровадженні програми з лікування ВІЛ також необхідним є забезпечення належної підготовки медичного персоналу для виявлення ознак і симптомів ТБ у найбільш вразливих осіб, зокрема немовлят та дітей, виявлення ознак і симптомів захворювань ЦНС, виявлення та лікування як прогресуючої ВІЛ-інфекції, так і окремих хронічних коінфекцій (53). Доступність швидких діагностичних тестів на ТБ та наявність налагодженої системи своєчасного отримання результатів (за можливості, надання результату у день тестування) також є важливим. Необхідним також є надання підтримки пацієнтам, інформування щодо ранніх ознак запального СВІС та можливості виникнення побічних реакцій, а також проведення консультацій щодо важливості дотримання лікування.

*Фактори, які необхідно враховувати у госпіталізованих або важко хворих дітей, які живуть з ВІЛ*

У двох дослідженнях проводили оцінювання результатів негайного початку АРТ у важко хворих дітей, які живуть з ВІЛ. У першому дослідженні, проведеному у Південній Африці, маленьких дітей (середній вік – 23 міс) з гострим недоїданням важкого ступеня було рандомізовано для отримання АРТ протягом 14 днів після надходження або відкладення АРТ до відновлення показників харчування. Отримані результати свідчать про те, що затримка АРТ сприяє відновленню імунітету, пригніченню вірусного навантаження та покращенню антропометричних показників, проте у групі дітей, що отримували терапію, не відзначено різниці у показниках смертності (54). У другому дослідженні, проведеному у Кенії, госпіталізованих дітей, які живуть з ВІЛ (середній вік – 23 міс), було рандомізовано для початку АРТ протягом 48 годин та 7–14 днів. Було відзначено дуже високий рівень ранньої смертності серед госпіталізованих дітей з ВІЛ, а негайний початок АРТ (протягом 48 годин) не покращив показники виживання. Проте, хоча у групі, що отримала терапію, не відзначено різниці у показниках смертності, дійшли висновку, що негайний початок лікування (чи то ранній, чи то протягом 14 днів) є безпечним, а швидкий початок АРТ після медикаментозної стабілізації супутнього захворювання має важливе значення у контексті зниження дуже

високих загальних показників смертності, коли 21% дітей помирають протягом шести місяців (55, 56). Загалом, хоча початок АРТ залишається пріоритетним, особливо у дітей молодше п'яти років та дітей із симптомами, своєчасне надання належного лікування за наявності клінічних станів, що потребують негайного втручання, є першочерговим завданням.

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

#### *Ранній початок АРТ*

Необхідним є проведення подальших досліджень для визначення рівня готовності систем охорони здоров'я для забезпечення раннього початку АРТ або ініціації його у день встановлення діагнозу за програмних умов. Це має включати оцінювання показників клінічної готовності, зокрема діагностичних, профілактичних та скринінгових заходів для виявлення прогресуючої ВІЛ-інфекції, а також оцінювання рівня психосоціальної готовності у практичних умовах з підвищеним навантаженням та визначення підходів для підтримки прихильності до лікування. Важливі клінічні питання, пов'язані з початком АРТ до отримання результатів лабораторних досліджень (кількість клітин CD4, тестування на криптококовий антиген), та визначення подальших дій після отримання результатів потребують подальшого вивчення. Дані про вплив раннього початку АРТ на тривалі результати у програмних умовах є обмеженими, також відсутні будь-які дані про вплив раннього початку АРТ у підлітків та дітей з ВІЛ, що потребують як спеціальних консультативних заходів для вирішення питань розкриття ВІЛ-статусу, так і призначення відповідного дозування АРВ-препаратів. Також потребують подальшого вивчення підходи на підтримку раннього початку АРТ у людей з ключових груп населення та осіб, які повернулися до лікування.

Інші прогалини у наукових дослідженнях стосуються того, як ініціювання АРТ у людей із симптомами ТБ (за винятком осіб із ознаками та симптомами менінгіту) впливає на показники смертності, результати лікування ТБ та ВІЛ, ускладнення, запального СВІС, забезпечення проходження пацієнтом повного курсу лікування супутнього захворювання та продовження АРТ. Нарешті, важливим є вивчення ролі профілактики із застосуванням кортикостероїдів для скорочення частоти виникнення випадків запального СВІС у людей з ТБ та ВІЛ у закладах охорони здоров'я, а також визначення термінів проведення такої профілактики.

**Таблиця 4.2. Терміни початку АРТ у людей, які живуть з ВІЛ**

<b>Група населення або клінічний стан</b>	<b>Термін початку АРТ</b>
Дорослі, підлітки та діти, які живуть з ВІЛ, без ознак та симптомів ТБ	Всім людям, які живуть з ВІЛ, слід пропонувати ранній початок АРТ у день підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекції після проведення клінічного оцінювання.

<b>Група населення або клінічний стан</b>	<b>Термін початку АРТ</b>
Дорослі, підлітки та діти, які живуть з ВІЛ, з підозрою на ТБ	<p>Ранній початок АРТ слід пропонувати всім людям, які живуть з ВІЛ, після підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекції та проведення клінічного оцінювання, а також людям, які живуть з ВІЛ, з ознаками та симптомами ТБ.</p> <p>За винятком захворювань ЦНС (менінгіт), слід розпочинати АРТ разом з проведенням швидкого тестування на ТБ та подальшим ретельним спостереженням протягом семи днів, щоб розпочати лікування ТБ у разі підтвердження його наявності.</p>
Дорослі, підлітки та діти, які проходять лікування ВІЛ-асоційованого ТБ (включаючи ТБ із множинною лікарською стійкістю)	У людей, які живуть з ВІЛ, АРТ слід розпочати якомога швидше, протягом двох тижнів після початку лікування ТБ незалежно від кількості клітин CD4.
Дорослі, підлітки та діти, які проходять лікування ВІЛ-асоційованого туберкульозного менінгіту (клінічно діагностованого або підтвердженого лабораторним дослідженням)	АРТ слід відкласти щонайменше на чотири тижні (та розпочати протягом восьми тижнів) після початку лікування туберкульозного менінгіту. Призначення кортикостероїдів слід розглядати як допоміжне лікування туберкульозного менінгіту.
Люди, які живуть з ВІЛ, у яких вже діагностовано ТБ, але вони не отримують АРТ або лікування ТБ	Слід спочатку негайно розпочати лікування ТБ, а потім якнайшвидше додати АРТ протягом перших двох тижнів лікування ТБ.
Люди з ВІЛ та криптококовим менінгітом	Ранній початок АРТ не рекомендовано у дорослих, підлітків та дітей з ВІЛ та криптококовим менінгітом через підвищений ризик смертності – АРТ слід відкласти на 4–6 тижнів від початку протигрибкового лікування. Таким чином, АРТ слід починати через

Група населення або клінічний стан	Термін початку АРТ
	4–6 тижнів після початку протигрибкового лікування.
Люди з ВІЛ та інфекцією гістоплазмозу	АРТ слід розпочати якомога швидше у людей з дисемінованим гістоплазмозом, в яких не передбачається або не виявлено ураження ЦНС.

*Джерела:* Оновлені рекомендації ВООЗ щодо профілактики ВІЛ, діагностики немовлят, початку антиретровірусної терапії та моніторингу (57); Настанова ВООЗ щодо прогресуючої ВІЛ-інфекції та негайного початку антиретровірусної терапії, липень 2017 р. (1); Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (3); Настанова ВООЗ щодо діагностики, профілактики та лікування криптококової інфекції у ВІЛ-інфікованих дорослих, підлітків та дітей (58); Настанова ВООЗ щодо лікування лікарсько-чутливого туберкульозу та надання послуг із догляду, оновлення 2017 р. (59); Настанова ВООЗ щодо діагностики та лікування дисемінованого гістоплазмозу у людей, які живуть з ВІЛ (53); Зведена настанова ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 2: скринінг. Систематичний скринінг на туберкульоз (60); Зведена настанова ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (61).

#### 4.5.2. Терміни початку АРТ у дорослих, підлітків та дітей, які отримують лікування ВІЛ-асоційованого туберкульозу

##### Рекомендації (2021 р.)

У людей, які живуть з ВІЛ, АРТ слід розпочати якомога швидше, протягом двох тижнів після початку лікування ТБ незалежно від кількості клітин CD4<sup>a</sup>.

- Дорослі та підлітки (*наполеглива рекомендація, низька та помірна якість доказових даних*).
- Діти та немовлята (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

<sup>a</sup>За відсутності ознак та симптомів менінгіту.

*Джерело:* Оновлена настанова ВООЗ щодо профілактики ВІЛ, діагностики немовлят, початку антиретровірусної терапії та моніторингу (62).

##### Передумови

З 2010 р. ВООЗ рекомендовано розпочинати АРТ якомога швидше, протягом восьми тижнів після початку лікування ТБ (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). У 2013 р. ВООЗ додала рекомендацію щодо початку АРТ протягом двох тижнів в осіб з кількістю клітин CD4 $\leq$ 50 клітин/мм<sup>3</sup> (за винятком дітей, для яких попередні рекомендації залишалися без змін через відсутність доказових даних) (3). У 2017 р., спираючись на дані систематичного огляду щодо зниження рівня



захворюваності та смертності при більш ранньому початку АРТ (1) (не стосувалось людей з коінфекцією ВІЛ/ТБ), ВООЗ було рекомендовано пропонувати ранній початок АРТ протягом одного тижня або у день отримання результатів підтверджувального тестування на ВІЛ дорослим, підліткам та дітям (1) за виключенням осіб з ознаками і симптомами менінгіту та коротким відтермінуванням при підозрі на ТБ.

### **Обґрунтування та доказові дані**

#### *Короткий виклад результатів огляду*

За результатами чотирьох досліджень (63–65) (особисте спілкування, Корін Мерль, ВООЗ, 2021 р.) було отримано дані про початок АРТ протягом двох тижнів та у проміжку від двох до восьми тижнів після початку лікування ТБ. У дев'яти дослідженнях порівнювали результати початку АРТ протягом двох тижнів та у проміжку від двох до восьми тижнів після початку лікування ТБ. Також у цих дослідженнях було проведено додаткове порівняння результатів при початку АРТ до та після чотирьох тижнів.

За доказовими даними помірної якості, показники смертності можуть бути подібними при АРТ, розпочатій протягом двох тижнів лікування ТБ, та при АРТ, розпочатій у проміжку від двох до восьми тижнів (діапазон ризику <0,01; 95% ДІ від <0,06 до 0,04), що можна інтерпретувати як один летальний наслідок менше ніж на 100 осіб, починаючи від менше 6 випадків і закінчуючи понад 4 випадками на 100 осіб.

За доказовими даними низької якості, отриманими з додаткового дослідження серед людей з кількістю клітин CD4 $\leq$ 50 клітин/мм<sup>3</sup>, показники смертності можуть не відрізнятися (на 3 летальні наслідки менше на 100 осіб; 95% ДІ від <10 до >4 смертельних випадків на 100 осіб) при АРТ, розпочатій протягом двох тижнів після лікування ТБ, порівняно до АРТ, розпочатої у проміжку від двох до восьми тижнів. За доказовими даними низької якості, отриманими у підгрупі осіб з кількістю клітин CD4>50 клітин/мм<sup>3</sup>, показники смертності можуть бути подібними при ранній АРТ (на 2 смертельні випадки менше на 100 осіб; 95% ДІ від <7 до >4 смертельних випадків на 100 осіб) та АРТ, розпочатій протягом двох тижнів лікування ТБ, порівняно до АРТ, розпочатої у проміжку від двох до восьми тижнів.

За доказовими даними низької якості, СНІД-індикаторні явища (за будь-якої кількості клітин CD4) можуть бути подібними при ініціації АРТ протягом двох тижнів від початку лікування ТБ порівняно до АРТ, розпочатої у проміжку від двох до восьми тижнів (менше на 2 випадків СНІДу на 100 осіб; 95% ДІ від <6 до >3 випадків на 100 осіб).

За доказовими даними низької якості, отриманими серед людей, які живуть з ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4, показники пригнічення вірусного навантаження можуть не відрізнятися у людей, які починають АРТ протягом двох тижнів, порівняно до осіб, що починають АРТ у проміжку від двох до восьми тижнів (менше на 1 випадок пригнічення вірусного навантаження на 100 осіб; 95% ДІ від <3 до >6 на 100 осіб).

За доказовими даними дуже низької якості, кількість випадків запального СВІС може бути більшою серед людей, яким пропонували розпочати АРТ протягом двох тижнів від початку лікування ТБ, порівняно до ініціації АРТ у проміжку від двох до восьми тижнів (понад 7 випадків на 100 осіб; 95% ДІ від <3 до >17 випадків на 100 осіб). Проте смертність через запальний СВІС була рідкісним явищем.

Незважаючи на гіпотетичний підвищений ризик виникнення запального СВІС при застосуванні схем на основі DTG, за результатами невеликого дослідження щодо безпечності та ефективності лікування ТБ із застосуванням рифампіцину з подальшим початком АРТ протягом восьми тижнів (66), частота виникнення випадків запального СВІС була подібною між групами DTG та EFV. Ці висновки узгоджуються з даними мережевого метааналізу 2019 р., проведеного при оновленні настанови ВООЗ щодо АРВ-препаратів у 2019 р., при цьому безпеку DTG досліджували серед людей з коінфекцією ТБ/ВІЛ. Не повідомляли про жоден летальний наслідок в обох групах (DTG проти EFV), проте у групі DTG було відзначено менше випадків побічних реакцій тяжкого перебігу (співвідношення шансів (СШ)=0,61; 95% ДІ 0,17–2,24), що свідчить про низьку достовірність даних (67). За даними дослідження серед людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, у якому додатково використовували RAL (68), також не виявлено будь-якого підвищення частоти виникнення випадків запального СВІС (у вставці 4.1 наведено деякі міркування щодо криптококового та туберкульозного менінгіту).

#### **Вставка 4.1. Важливість скринінгу для виявлення ознак і симптомів менінгіту**

Серед людей з ВІЛ та туберкульозним менінгітом або іншими формами менінгеальної інфекції, зокрема криптококовим менінгітом, впровадження більш раннього початку АРТ пов'язано з виникненням небезпечних для життя ускладнень та підвищенням смертності від криптококового менінгіту. У людей з ВІЛ та туберкульозним менінгітом негайний початок АРТ пов'язаний з виникненням більш серйозних побічних реакцій порівняно до початку АРТ через два місяці після початку лікування ТБ (1).

- АРТ слід відкласти на 4–6 тижнів від початку лікування криптококового менінгіту. Призначення стероїдів не рекомендовано (1).
- АРТ слід відкласти щонайменше на чотири тижні (та розпочати протягом восьми тижнів) від початку лікування туберкульозного менінгіту. Кортикостероїди слід розглядати як додатковий варіант лікування туберкульозного менінгіту (59).

#### *Діти та немовлята*

При проведенні систематичного огляду не було виявлено жодного дослідження, до якого було включено дітей. Група з розробки настанови вважала доцільним екстраполювання доказових даних серед дорослого

населення та поширення загальної рекомендації щодо раннього початку АРТ на дітей, визнаючи дуже низьку достовірність через опосередкованість доказових даних. Група з розробки настанови наголосила на терміновості початку АРТ у цій підгрупі, особливо у дітей молодшого віку (69). Було отримано доказові дані щодо прогресування захворювання та підвищення показників смертності при відкладеному початку АРТ у немовлят та дітей молодшого віку незалежно від кількості клітин CD4 (13).

#### *Вагітні жінки та жінки, які годують грудьми*

При проведенні огляду не було виявлено жодного дослідження, до якого було включено вагітних жінок та жінок, які годують грудьми. Проте Група з розробки настанови зазначила, що ранній початок АРТ навряд чи буде шкідливим у цій групі населення, а очевидні переваги АРТ як для здоров'я матері, так і для здоров'я дитини із зменшенням вертикальної передачі ВІЛ переважатимуть потенційний ризик.

#### *Витрати та економічна ефективність*

Значних відмінностей у ресурсозабезпеченні для запровадження АРТ серед людей, які живуть з ВІЛ та розпочинають лікування ТБ, не очікувалося, оскільки передбачалося, що АРТ буде розпочато протягом декількох місяців. Проте зростає кількість випадків виникнення запального СВІС, пов'язаного з більш раннім початком АРТ, тому можуть знадобитись додаткові ресурси через підвищення рівня госпіталізації.

#### *Доцільність*

Деякі країни вже прийняли політику раннього впровадження АРТ для хворих на ТБ. Наприклад, у настанові з ВІЛ в Малаві 2018 р. рекомендовано одночасно розпочинати лікування ТБ та АРТ; подібні рекомендації впроваджено у Замбії (2020 р.) та Уганді (2020 р.) – розпочинати АРТ рекомендовано протягом двох тижнів від початку лікування ТБ у людей з коінфекцією ВІЛ/ТБ незалежно від кількості клітин CD4, зокрема у дітей. Такі зміни стратегії лікування свідчать про можливість прийняття та впровадження.

#### *Прийнятність, цінності та вподобання*

Прийнятність більш раннього початку АРТ серед усіх людей, які живуть з ВІЛ, було розглянуто під час підготовки до розробки Настанови ВООЗ 2017 р. щодо прогресуючої ВІЛ-інфекції та раннього початку АРТ – загалом такий підхід вважали прийнятним як для людей, які живуть з ВІЛ, так і для медичних працівників (70).

ВООЗ провела опитування для визначення цінностей та вподобань серед невеликої вибірки людей, які живуть з ВІЛ, медичних працівників, які надають послуги з лікування та догляду людям, які живуть з ВІЛ, та керівників програм протидії ВІЛ. За даними цього опитування, впровадження більш раннього початку АРТ (зокрема одночасного початку АРТ та лікування ТБ) було прийнятним для 70% людей, які живуть з ВІЛ, але 42% були дуже занепокоєні

ризиком виникнення побічних реакцій при одночасному початку лікування ТБ та АРТ (62).

#### *Справедливість*

Група з розробки настанови вважає, що переглянута рекомендація сприятиме підвищенню рівня справедливості, оскільки ранній початок АРТ (протягом двох тижнів) будуть рекомендувати всім людям, які живуть з ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4, включаючи дітей.

#### *Обґрунтування прийняття рішення*

Групою з розробки настанови було сформульовано наполегливу рекомендацію щодо якнайшвидшого початку АРТ протягом двох тижнів після початку лікування ТБ незалежно від кількості клітин CD4 для дорослих на основі даних низької і помірної достовірності та умовну рекомендацію для дітей і підлітків на основі доказових даних дуже низької якості.

Група з розробки настанови визнала, що поточне використання менш токсичних варіантів лікування ВІЛ, зокрема АРТ на основі DTG, сприяє зменшенню випадків виникнення побічних реакцій та взаємодії між лікарськими засобами (з відповідним коригуванням дозування долутегравіру), а результати огляду можна екстраполювати на нові схеми лікування.

#### **Міркування щодо впровадження**

Слід проводити ретельний моніторинг щодо побічних реакцій, пов'язаних з одночасним лікуванням, виникнення запального СВІС, зокрема парадоксального ТБ-асоційованого СВІС, та інших клінічних ускладнень, що потребують негайного виявлення та лікування, особливо у дітей, вагітних жінок і жінок, які годують грудьми. Програми та надавачі послуг з лікування ВІЛ повинні визначити процедуру проведення належного моніторингу, зокрема фармаконагляду та нагляду щодо взаємодії між лікарськими засобами. Основні фактори, які необхідно врахувати, включають належну підготовку медичного персоналу та керівників програм для надання комплексних послуг з лікування ТБ та ВІЛ-інфекції (перехресне навчання), інтеграцію послуг з ВІЛ до медичних послуг для матерів, новонароджених та дітей, зокрема дітей, підлітків і вагітних жінок, спільне надання послуг та забезпечення інтегрованого постачання, спільних лабораторних і інформаційних систем.

Координація між програмами лікування ТБ та ВІЛ для спільного надання цих послуг є надзвичайно важливою. Участь громади, інформування пацієнтів, залучення консультантів з прихильності та соціальних працівників, надання послуг за принципом «рівний–рівному» для раннього виявлення ускладнень, підтримка прихильності та дотримання одночасного лікування ТБ і ВІЛ. Початок АРТ у дітей з ТБ також потребує залучення батьків для дотримання режиму лікування, розкриття особистого ВІЛ-статусу дитини та інформування щодо діагностики та одночасного лікування ТБ та ВІЛ (71, 72).

#### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Необхідним є проведення подальших досліджень щодо безпечності та переносимості при раннього початку АРТ у дітей, вагітних жінок та жінок, які годують грудьми, з ВІЛ і ТБ, а також у людей з ВІЛ та лікарсько-стійким ТБ.

Загалом, визначення тривалої безпечності та переносимості нових АРВ-препаратів, що застосовують у схемах першого, другого або третього ряду при лікуванні коінфекції ТБ/ВІЛ, також потребує додаткового спостереження. Необхідним є виявлення додаткових даних щодо використання кортикостероїдів у людей, які живуть з ВІЛ, із низькою кількістю клітин CD4 для попередження виникнення запального СВІС.

#### 4.5.3. Терміни початку АРТ у людей з ВІЛ та криптококовим менінгітом

##### Рекомендація (2018 р.)

У дорослих, підлітків і дітей з ВІЛ та криптококовим менінгітом не рекомендовано негайний початок АРТ через підвищений ризик смертності; АРТ слід відкласти на 4–6 тижнів від початку протигрибкового лікування.

- Дорослі (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).
- Діти та підлітки (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

*Джерело:* Настанова ВООЗ щодо діагностики, профілактики та лікування криптококової інфекції у ВІЛ-інфікованих дорослих, підлітків та дітей (58).

##### Обґрунтування

ВООЗ наполегливо рекомендує відкласти початок АРТ на 4 тижні до завершення фази індукції лікування на основі амфотерицину В або на 4–6 тижнів – при використанні схеми флуконазол+флуцитозин (враховуючи повільніше досягнення ефекту та більшу тривалість застосування для отримання негативного результату у зразках СМР при використанні флуконазолу порівняно до амфотерицину В) (73). Ця рекомендація стосується всіх вікових груп, людей з неефективністю АРТ та розвитком криптококового менінгіту, які, можливо, потребуватимуть переходу на АРТ другого ряду і людей, які відновили лікування після перерви. Незважаючи на відсутність чітких даних, Група з розробки настанови дійшла висновку, що у людей з досвідом використання АРТ поновлення лікування слід так само відкласти на 4 тижні від початку фази індукції лікування на основі амфотерицину В або на 4–6 тижнів – при використанні флуконазолу.

Жодні проспективні дані не підтверджують рішення про терміни початку АРТ після ініціації превентивної протигрибкової терапії у людей з ВІЛ та криптококовою антигенемією за відсутності будь-яких симптомів. У Настанові Південно-африканського Товариства лікарів-клініцистів у сфері протидії ВІЛ рекомендовано розпочинати АРТ через два тижні після початку застосування флуконазолу; також розглянуто можливість негайного початку АРТ, якщо за результатами люмбальної пункції виключено криптококовий менінгіт у людей з позитивним результатом тестування на криптококовий антиген з використанням зразків цільної крові (22).

##### Міркування щодо впровадження

У людей з невдачею АРТ, в яких розвивається криптококовий менінгіт, слід провести оцінювання для виявлення потенційних причин неефективності АРТ, оптимально – із визначенням показників вірусного навантаження. Зміну

схеми АРТ слід відкласти на 4 тижні від початку фази індукції лікування на основі амфотерицину В або на 4–6 тижнів – при використанні флуконазолу.

У розділі 5 наведено особливості діагностики, профілактики та лікування криптококового менінгіту.

#### 4.5.4. Терміни початку АРТ у людей з ВІЛ та гістоплазмозом

##### Рекомендація (2020 р.)

У людей з дисемінованим гістоплазмозом за відсутності підозри або наявності ураження ЦНС АРТ слід розпочати якомога раніше (*умовна рекомендація, дуже низька доказових даних*).

*Джерело:* Настанова ВООЗ щодо діагностики та лікування дисемінованого гістоплазмозу у людей, які живуть з ВІЛ (53)

##### Передумови та обґрунтування

###### *Систематичний огляд*

Для порівняння результатів раннього та відстроченого початку АРТ у людей з гістоплазмозом було проведено систематичний огляд. Одне рандомізоване клінічне дослідження за участі 282 осіб відповідало критеріям включення (74). Проте через обмежену кількість доказових даних ефективність та безпечність результатів раннього та відтермінованого початку АРТ не було визначено (75).

###### *Рекомендація*

У людей з дисемінованим гістоплазмозом, які отримують протигрибкову терапію, початок АРТ не слід відкладати. Рекомендація є умовною, з дуже низьким рівнем достовірності. Вона базується на низькій частоті виникнення запального СВІС у людей, які живуть з ВІЛ, отримують АРТ та мають гістоплазмоз (76).

Ця рекомендація щодо термінів початку АРТ стосується лише людей без ураження ЦНС, щоб уникнути запального СВІС у ЦНС. У розділі 5 наведено особливості діагностики, профілактики та лікування гістоплазмозу.

#### 4.6. З чого почати

##### 4.6.1. АРТ першого ряду

##### Рекомендації (2019 р.)

###### *Схеми АРТ першого ряду<sup>а</sup>*

1. DTG у поєднанні з основою із НІЗТ рекомендовано як кращу схему першого ряду для людей, які живуть з ВІЛ та розпочинають АРТ<sup>б</sup>.

- Дорослі та підлітки<sup>в</sup> (*наполеглива рекомендація, помірні доказові дані*).
- Немовлята та діти (з відповідним дозуванням DTG<sup>г</sup>) (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

2. EFV у низьких дозах (400 мг) в поєднанні з основою із НІЗТ рекомендовано як альтернативну схему першого ряду для дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ та починають АРТ<sup>Г</sup> (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*)<sup>Д</sup>.

3. Режим на основі RAL може бути рекомендовано як кращу схему першого ряду для новонароджених (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

<sup>А</sup>Див. таблицю 4.3 з варіантами АРВ-препаратів.

<sup>Б</sup>В умовах недоступності DTG або неможливості його використання через токсичність, або коли національні показники попередньої резистентності до цього АРВ-препарату становлять  $\geq 10\%$ , у АРТ першого ряду слід застосовувати АРВ-препарати на основі П/г. Вибір П/г залежатиме від можливостей програми. В якості альтернативи, за можливості проведення, можна використовувати тестування на резистентність до АРВ-препаратів при виборі схеми АРТ першого ряду (*див. розділ 4.9 і таблицю 4.3*).

<sup>В</sup>Див. частину цього розділу, що стосується жінок та дівчат-підлітків репродуктивного віку, для лікування яких застосовують DTG.

<sup>Г</sup>Станом на липень 2021 р. Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США і Європейське агентство з лікарських засобів схвалили застосування DTG у немовлят та дітей віком старше чотирьох тижнів з масою тіла не менше 3 кг.

<sup>Д</sup>В умовах, коли попередня резистентність до ННІЗТ до початку лікування становить  $\geq 10\%$ , слід уникати схем АРТ на основі EFV. Слід також уникати використання EFV у людей, які починають або поновлюють лікування першого ряду, з попереднім впливом АРВ-препаратів, незалежно від національних показників поширеності попередньої резистентності до АРВ-препаратів (*див. розділ 4.9 щодо резистентності до АРВ-препаратів, таблицю 4.3 та рисунок 4.3*).

*Джерело:* Аналітична довідка: оновлення рекомендацій щодо антиретровірусних схем першого та другого ряду (77); Рекомендації з позицій громадського здоров'я щодо визначення попередньої резистентності до АРВ-препаратів (78).

### **Досвід найкращих практик (2017 р.)**

Початок АРТ має відповідати загальним принципам надання допомоги, орієнтованої на потреби людини. Використання клієнт-орієнтованого підходу при наданні послуг із догляду передбачає зосередження на медичних потребах та організацію із врахуванням переваг і очікувань людей та громад, дотриманням принципів особистої гідності та поваги, особливо у людей із вразливих груп населення, а також сприянням залученню і підтримці людей та їх сімей, щоб вони відігравали активну роль під час прийняття обґрунтованих рішень із дотриманням власних інтересів. Людей слід заохочувати, але не примушувати негайно починати АРТ, надаючи їм підтримку у прийнятті обґрунтованого рішення щодо термінів початку АРТ і вибору схеми АРВ-препаратів.

*Джерело:* Настанова ВООЗ щодо прогресуючої ВІЛ-інфекції та негайного початку антиретровірусної терапії, липень 2017 р. (1).

## Передумови

Настановою ВООЗ рекомендовано починати лікування якомога раніше, використовуючи менш токсичні і більш надійні схеми АРВ-препаратів, а також простіший моніторинг відповіді на АРТ. Основним принципом останніх рекомендацій ВООЗ є узгодження схем АРВ-препаратів з можливістю застосування в усіх групах населення шляхом пропозиції використання лікарських засобів, належним чином вивчених і придатних для дітей, підлітків та вагітних жінок, дорослих і людей, які проходять лікування супутніх інфекцій, зокрема ТБ (3). ВООЗ було представлено оновлені рекомендації з лікування у 2018 та 2019 рр. з подальшим відстеженням появи нових доказових даних.

У 2018 р. ВООЗ було опубліковано тимчасову настанову, до якої увійшли оновлені рекомендації щодо послуг з лікування та догляду для дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ. Комбінації TDF+3TC або TDF+FTC+DTG було рекомендовано як найкращий режим першого ряду для початкового лікування ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (79). Додаткову комбінацію TDF+3TC+EFV в дозі 400 мг було рекомендовано як альтернативний варіант АРТ першого ряду для дорослих та підлітків. Проте дані щодо ефективності цієї схеми у певних підгрупах, зокрема у вагітних жінок і людей з ВІЛ, які отримують комплексне лікування ТБ з використанням рифампіцину, були відсутні. Вищі показники ефективності, кращий профіль переносимості та можливість використання комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням один раз на добу були важливими факторами на користь рекомендації застосування DTG в АРТ першого ряду. Проте після того, як у 2018 р. в обсерваційному дослідженні, проведеному у Ботсвані, було виявлено потенційний зв'язок між виникненням дефектів нервової трубки та застосуванням DTG у жінок в період зачаття, було зазначено попередження щодо використання DTG у жінок репродуктивного віку (83, 84). У 2019 р. настанову було переглянуто через отримання нових фактичних даних щодо безпечності, ефективності та програмного досвіду використання DTG та EFV в дозі 400 мг у вагітних жінок і людей з коінфекцією ВІЛ/ТБ (80–82). Ця настанова додала додаткової впевненості, що DTG є кращим АРВ-препаратом для АРТ першого ряду через дані щодо суттєво нижчих показників ризику виникнення дефектів нервової трубки і високу спостережувану ефективність (77). Високий рівень попередньої медикаментозної резистентності до ННІЗТ до початку АРТ було зареєстровано під час проведення масштабних опитувань у країнах з низьким і середнім рівнем доходів (85). Якщо рівень попередньої медикаментозної резистентності до ННІЗТ становить  $\geq 10\%$ , призначення АРТ на основі EFV не рекомендовано (78).

Враховуючи вимоги до покращення профілів токсичності схем лікування першого ряду, призначення ТАФ було впроваджено як додатковий варіант у дорослих із встановленим остеопорозом та/або порушеннями функції нирок, а також як альтернативний варіант у дітей (77). У багатьох випадках лікування ВІЛ-інфекції у дітей все ще ґрунтується на призначенні недостатньо оптимальних схем АРВ-препаратів за відсутності відповідних віку лікарських форм випуску.



Недостатня прихильність до лікування через відсутність безпечних для дітей форм випуску лікарських засобів і тривале використання схем на основі ННІЗТ, попри високий рівень попередньої резистентності до ННІЗТ, – все це призводить до нижчих показників пригнічення вірусного навантаження у дітей, ніж у дорослих (86–88). Нещодавно було частково або повністю схвалено використання DTG, RAL і TAF у дітей (*див.* додатки щодо дозування).

Порівно до EFV, при використанні DTG відзначено меншу кількість випадків небажаної міжлікарської взаємодії (89), вищий генетичний бар'єр до розвитку медикаментозної резистентності (90), а також ефективність щодо інфекції ВІЛ-2, при якій зазвичай відзначають резистентність до EFV (91–93). Доступність DTG як недорогого дженерика з фіксованим дозуванням для прийому один раз на добу у більшості країн з низьким і середнім рівнем доходу також свідчить на користь рекомендації щодо його використання як кращого варіанту для початку АРТ (94, 95). Клінічний та програмний досвід застосування DTG у країнах з низьким та середнім рівнем доходу протягом останніх років поступово зростає, але профіль безпечності застосування DTG протягом тривалого часу досі недостатньо вивчено, тому необхідним є проведення ретельного моніторингу (*див.* розділ щодо токсичності та набору зайвої ваги).

#### **Доказові дані**

##### *Застосування DTG у дорослих та підлітків*

При оновленні систематичного огляду та проведенні мережевого метааналізу у 2019 р. було оцінено ефективність і безпечність схем на основі DTG та EFV в дозі 400 мг у людей, які живуть з ВІЛ і починають АРТ першого ряду (66). За результатами цього аналізу було виявлено доказові дані високої або помірної достовірності, що свідчать про вищі показники ефективності застосування схеми з двох НІЗТ плюс DTG (вищі показники пригнічення вірусного навантаження, нижчий ризик припинення лікування та розвитку резистентності), ніж схеми з двох НІЗТ плюс EFV, у дорослих, які раніше не отримували АРТ. DTG був навіть більш ефективним, ніж два НІЗТ плюс EFV у популяціях з попередньою резистентністю до EFV. Також було отримано дані помірної якості, що свідчать про вищі показники пригнічення вірусного навантаження у людей з високим початковим рівнем вірусного навантаження (>100 000 копій/мл), нижчий ризик розвитку депресії (3–4 ступеня), запаморочення та побічних реакцій, пов'язаних з АРТ. Проте було відзначено підвищений ризик набору надмірної маси тіла (доказові дані помірної якості) і виникнення порушень сну – безсонні (доказові дані низької якості). Використання схем на основі DTG та EFV порівнювали щодо показників смертності, появи суїцидальних думок і виникнення інших захворювань нервової системи або психічних розладів.

Визначення найбільш оптимальних схем АРВ-препаратів для підлітків, які живуть з ВІЛ, є вкрай важливим через підвищений ризик недостатньої прихильності до лікування, нижчий рівень пригнічення вірусного навантаження та вищий ризик виникнення мультирезистентності порівняно до показників серед дорослого населення (96). Тому важливим є призначення більш прийнятних, добре переносимих і щадних режимів лікування для підлітків (97). Через обмежену доказову базу щодо ефективності DTG

порівняно до EFV дані про ефективність застосування у підлітків було екстрапольовано з досліджень за участю дорослих (98). Зовсім нещодавно було отримано результати рандомізованого контрольованого дослідження (99) за участю дітей та підлітків, що свідчать про переваги застосування схем на основі DTG порівняно до схем на основі ННІЗТ для АРТ першого ряду. Ці висновки узгоджуються з даними, отриманими серед дорослих, і свідчать цілком на користь наведених рекомендацій ВООЗ.

*Застосування DTG у вагітних жінок, жінок, що годують грудьми, та дівчат-підлітків, які живуть з ВІЛ*

За даними двох рандомізованих контрольованих досліджень, в яких вивчали застосування схем на основі DTG у вагітних жінок і жінок, які годують грудьми (100, 101), було встановлено, що схема на основі DTG є ефективнішою за схеми на основі ННІЗТ. Особливу увагу було приділено проблемі потенційного ризику виникнення дефектів нервової трубки у плода серед жінок репродуктивного віку; рівень ризику виявився нижчим за той, що спостерігали на початку, і він не пов'язаний із застосуванням препарату у жінок репродуктивного віку. У розділі 4.8 наведено короткий огляд основних фактичних даних, на яких ґрунтується поточна рекомендація ВООЗ (77).

#### **Вставка 4.2. Підхід, орієнтований на жінок**

Послуги з охорони здоров'я для жінок передбачають підхід до медичного обслуговування з урахуванням інтересів жінок, їх сімей та громад. Це означає, що при наданні медичних послуг жінок вважають активними учасниками і цільовою категорією надійних систем надання медичної допомоги, які задовольняють потреби жінок, враховуючи їх права і побажання на засадах гуманного та комплексного підходу (без примусу). Медичні послуги слід надавати з належною повагою до права жінки незалежно приймати рішення щодо особистого здоров'я, а працівники закладів охорони здоров'я мають надавати вичерпну інформацію та пропонувати варіанти, які дозволять жінкам зробити усвідомлений вибір. Потреби та інтереси жінок, їх родин і громади загалом відіграють центральну роль у сфері надання медичних послуг, що слід враховувати під час розробки та впровадження медичних програм і послуг. Орієнтований на жінок підхід спирається на два основних принципи: дотримання прав людини та сприяння гендерній рівності.

#### **Підхід до АРТ, що ґрунтується на правах людини**

Під час призначення АРТ необхідним є використання підходу, що враховує права людини. Це означає, що жінки репродуктивного віку, вагітні жінки та жінки, які годують грудьми, отримують вичерпну інформацію та відповідні медичні рекомендації, а також підтримку у прийнятті добровільних рішень щодо початку, продовження і дотримання лікування або утримання в системі медичної допомоги, залежно від обставин. Працівники галузі охорони здоров'я мають допомагати у задоволенні медичних потреб жінок та їхніх дітей.

*Джерело: Зведена настанова ВООЗ щодо сексуального і репродуктивного здоров'я та прав жінок, які живуть з ВІЛ (102).*

*Оцінювання загального рівня переваг та ризиків застосування DTG в АРТ першого ряду у жінок і дівчат-підлітків репродуктивного віку*

У 2018 р. ВООЗ скликала робочу групу з моделювання загальних ризиків та переваг у жінок репродуктивного віку, які починають АРТ за схемою, що містить DTG. Цією групою було переглянуто структуру, вхідні дані, сценарії політики та результати застосування наявних моделей (103, 104) і проведено новий аналіз із врахуванням оновлених результатів щодо показників відносної ефективності, токсичності та виникнення вроджених дефектів при застосуванні DTG, порівнюючи із використанням інших АРВ-препаратів (референтним був EFV). Більш комплексний підхід передбачав прогнозування впливу на загальні показники материнської смертності та на загальні показники дитячої смертності, а також післяпологову передачу ВІЛ у підгрупі дітей віком до двох років.

За результатами обох прогностичних моделей, якщо жінки репродуктивного віку починають АРТ за схемами на основі DTG порівняно до EFV, передбачають переваги DTG щодо зниження показників смертності, зниження ризику інфікування ВІЛ чоловіків (зниження передачі статевим шляхом) і зниження кількості випадків інфікування ВІЛ дітей (зниження вертикальної передачі). Існує ризик, що більша кількість немовлят матиме дефекти нервової трубки у разі використання DTG порівняно до EFV, але загальний прогнозований рівень дитячої смертності був нижче при застосуванні DTG, ніж EFV, оскільки передбачається, що зменшення кількості смертельних випадків, зумовлених ВІЛ-інфекцією, через зниження загального рівня вертикальної передачі буде більш вагомим, ніж підвищений ризик виникнення дефектів нервової трубки. Також було спрогнозовано, що використання DTG буде більш рентабельним, і це дозволить запобігти підвищенню показника кількості років життя з поправкою на інвалідність (DALY) при менших витратах порівняно до застосування EFV. Застосування EFV замість DTG у жінок репродуктивного віку, які починають АРТ, сприяло б запобіганню виникнення вроджених дефектів нервової трубки, але, ймовірно, призвело б до інших значних негативних наслідків (рисунок 4.1).

Проведене моделювання ґрунтувалося на даних, отриманих з початку 2019 р., які мали більш високі орієнтовні показники ризику виникнення дефектів нервової трубки. За результатами моделювання дійшли висновку, що переваги застосування DTG у жінок репродуктивного віку, які тільки почали АРТ (вищий показник пригнічення вірусного навантаження у матері, нижчий ризик материнської смертності, нижчий рівень передачі ВІЛ статевим шляхом та від матері до дитини), ймовірно, переважають ризики (виникнення дефектів нервової трубки, захворюваність та смертність серед жінок репродуктивного віку через DTG-асоційований набір зайвої ваги, неонатальна смертність серед немовлят жінок з проблемою DTG-асоційованого набору зайвої ваги). Ці переваги стають більш значними, враховуючи підвищення рівня попередньої медикаментозної резистентності до ННІЗТ. Результати моделювання здебільшого підтверджують, що застосування DTG у жінок репродуктивного віку, які нещодавно почали АРТ, видається більш економічно ефективним, ніж

EFV, у >85% сценаріїв. Очікується, що додаткові доказові дані, отримані після 2019 р., покажуть, що користь ще більше переважатиме ризику.

**СЕРАС:** дослідження Тсерато щодо ризику виникнення дефекту нервової трубки, травень 2019 р.; мережевий метааналіз щодо ефективності АРВ-препаратів; показник медикаментозної резистентності до початку лікування 10,7%.

Щодо кожного випадку виникнення дефекту нервової трубки, якому вдалось запобігти при використанні **EFV** порівняно до **DTG**, прогнозують наступні додаткові результати:



**СИНТЕЗ:** дослідження Тсерато щодо ризику виникнення дефекту нервової трубки, травень 2019 р.; дослідження ADVANCE/NAMSAL; показник медикаментозної резистентності до початку лікування 9%.

Щодо кожного незадовільного результату лікування у немовлят (дефекти нервової трубки + летальний наслідок у новонароджених), якому вдалось запобігти при використанні **TLE** порівняно до **TLD**, прогнозують наступні додаткові результати:



**Примітка.** Цифри  $\geq 0,5$  округлюються.

Джерело: Dolutegravir Modelling Working Group.

### Рисунок 4.1. Моделювання потенційних переваг та ризиків застосування схем АРТ на основі DTG порівняно до EFV у жінок репродуктивного віку

#### Застосування DTG у новонароджених, немовлят та дітей

За даними дев'яти національних обстежень немовлят, в яких було вперше діагностовано ВІЛ, у країнах Африки на південь від Сахари, попередня резистентність до EFV та/або EFV до початку лікування становила від 34 до 69% (85). DTG дозволяє подолати високий рівень попередньої резистентності до ННІЗТ, наявний до початку лікування, забезпечує можливість дозування один раз на добу, має добру переносимість та незначний профіль токсичності. Безпечність, переносимість, ефективність та сприятлива фармакокінетика DTG у немовлят і дітей віком від чотирьох тижнів до дванадцяти років були підтверджені протягом 48 тижнів застосування (43–46). Станом на середину

2021 р. використання DTG у немовлят та дітей молодшого віку було схвалено Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США і Європейським агентством з лікарських засобів у червні 2020 р. та у листопаді 2020 р. відповідно. На підставі екстраполяції доказових даних щодо ефективності випробувань серед дорослих через відсутність даних прямого порівняння ефективності застосування у дітей Група з розробки настанови у 2018 р. погодилася з тим, що DTG слід рекомендувати як кращий варіант схеми першого ряду для дітей за наявності відповідної схваленої лікарської форми випуску DTG (враховуючи низьку якість доказових даних через екстраполяцію з досліджень серед дорослих). Через обмежений досвід застосування DTG у дітей ВООЗ продовжує рекомендувати проведення регулярного активного моніторингу щодо токсичності відповідно до рекомендацій ВООЗ (2), але затримки у впровадженні такого моніторингу не можуть слугувати підставою для відстрочення поетапного розширення масштабів застосування DTG у дітей.

Зовсім нещодавно в ході міжнародного багатоцентрового рандомізованого дослідження з неменшої ефективності, в якому порівнювали використання комбінації DTG+2 НІЗТ проти стандартного варіанту АРТ для дітей, що починають АРТ першого або другого ряду, було виявлено переваги при використанні схем на основі DTG порівняно до стандартного варіанту лікування (99)<sup>6</sup>. Загалом було відібрано 707 дітей з масою тіла не менше 14 кг у Південній Африці, Таїланді, Уганді, Зімбабве та Європі: 311 дітей починали АРТ першого ряду (92% приймали EFV як стандартне лікування), а 396 дітей – другого ряду (72% приймали LPV/г та 25% – ATV/г як стандартне лікування). Після 96 тижнів спостереження у 14% дітей групи DTG та 22% дітей групи стандартного лікування було відзначено клінічну або вірусологічну невдачу лікування, статистично значуща різниця становила 8 процентних пунктів. Не було виявлено жодної різниці у показниках небезпечних для життя ускладнень, проте у дітей групи стандартного лікування більш ймовірно може бути потреба у заміні режиму лікування через виникнення побічних реакцій. АРТ на основі DTG перевершила стандартну АРТ, що ґрунтувалось на показниках невдачі лікування через 96 тижнів у дітей та підлітків, які починали АРТ першого або другого ряду. У додатковій групі з 85 дітей із масою тіла <14 кг було завершено 96-тижневе спостереження у червні 2021 р. АРТ на основі DTG перевершила стандартний режим лікування (переважно на основі ПП/г), що ґрунтувалось на показниках клінічної/вірусологічної невдачі лікування через 96 тижнів. Переваги застосування DTG у когорті дітей з масою тіла <14 кг узгоджуються з результатами, отриманими даними у групі 707 дітей з масою тіла  $\geq 14$  кг. Крім того, пригнічення вірусного навантаження до <400 копій/мл спостерігали у 91% дітей з масою тіла <14 кг, відібраних до групи DTG, проти 71% у групі стандартного режиму лікування через 96 тижнів ( $p=0,03$ ). Побоювань з приводу безпечності DTG не було. У тому ж дослідженні вивчали й дозування DTG у дітей, які отримували лікування ТБ на основі рифампіцину, і було виявлено, що подвоєння дози DTG може

---

<sup>6</sup> Додаткові дані випробування ODYSSEY наведено за посиланням: <https://odysseytrial.org/>.

забезпечити відповідні концентрації препарату при спільному використанні з рифампіцином, що є безпечним і добре переносимим (105). Загалом, ці результати свідчать на користь рекомендацій ВООЗ і повністю узгоджуються з програмами лікування дорослих. Ці висновки планують переглянути у майбутньому для переоцінки статусу поточної рекомендації.

Оскільки застосування схем з DTG у перші чотири тижні життя все ще вивчають, RAL і NVP у поєднанні з основою із двох НІЗТ на цей час є єдиним варіантом лікування, який можна використовувати від народження. Порівняльні дані між застосуванням RAL і NVP у новонароджених відсутні, але, ґрунтуючись на даних, отриманих у дорослих, RAL у поєднанні з відповідною до віку основою з двох НІЗТ перевершує схему на основі NVP з огляду на пригнічення вірусного навантаження і підвищення кількості клітин CD4 (див. розділ 7.13). Відмінності не були статистично значущими для будь-яких інших результатів лікування. Рівень доказовості даних було оцінено як дуже низький через їх екстраполяцію з досліджень серед дорослих.

Незважаючи на загальну вищу ефективність порівняно до поточного стандартного лікування серед дорослих, відомо, що RAL має нижчий генетичний бар'єр резистентності порівняно до інших ІПЛІ (90, 106). Існують певні занепокоєння щодо можливості недостатнього пригнічення вірусного навантаження та потенційного ризику виникнення резистентності до ІПЛІ при застосуванні частково активної основи з двох НІЗТ, яка виникає в результаті наявності попередньої резистентності до НІЗТ, що було зазначено майже у 20% немовлят і дітей молодшого віку, які ще ніколи не отримували АРТ (88). До того ж поточна рекомендація щодо застосування DTG два рази на добу після підтвердження неефективності схем на основі RAL робить використання RAL менш оптимальним для АРТ першого ряду за наявності у майбутньому інших ефективних варіантів. Відсутність надійних альтернативних варіантів свідчить на користь застосування RAL в АРТ першого ряду для новонароджених, оскільки співвідношення переваг та ризиків відрізняється від такого при використанні DTG у дітей старшого віку і дітей, для лікування яких можна застосовувати LPV/r у твердих лікарських формах. Через це Група з розробки настанови у 2018 р. дійшла висновку, що використання RAL у новонароджених є кращим варіантом. Було зазначено, що новонароджених, які починають АРТ за схемою на основі RAL, слід якомога швидше переводити на DTG (див. міркування щодо впровадження) для зведення до мінімуму ризику виникнення резистентності до ІПЛІ.

#### *Застосування DTG при комплексному лікуванні ТБ*

Клінічні дані щодо ефективності та безпечності DTG при спільному застосуванні з рифампіцином у людей з ВІЛ-асоційованим ТБ на сьогодні ґрунтуються на фармакокінетичних дослідженнях за участю здорових дорослих добровольців і результатах одного дослідження серед дорослих з коінфекцією ВІЛ/ВІЛ, які отримують комплексне лікування ТБ, що передбачає прийом рифампіцину (107, 108). За даними цих досліджень, дозу DTG необхідно підвищити до 100 мг/добу, розділену на два прийоми: приймати 50 мг двічі на добу через лікарську взаємодію з рифампіцином. Було встановлено, що застосування схем на основі DTG з коригуванням дози

долутегравіру є ефективним при комплексному лікуванні ТБ, враховуючи терміни пригнічення вірусного навантаження, час для пригнічення вірусного навантаження і підвищення показника кількості клітин CD4. Також фармакокінетичні дані декількох досліджень із застосування DTG у людей з коінфекцією ТБ/ВІЛ свідчать про те, що підвищену дозу DTG з прийомом два рази на добу слід залишити протягом додаткових двох тижнів після прийому останньої дози рифампіцину. Цю рекомендацію наведено через фермент-індуктивний вплив рифампіцину на метаболізм DTG, який зникає повільно після припинення прийому рифампіцину і потенційно може підвищити ризик розвитку резистентності до DTG (див. додаток 1) (66, 105, 242). Доказові дані низької якості свідчать про наявність у DTG або кращого, або порівнянного до EFV ефекту, враховуючи загальний розвиток резистентності, припинення лікування і виникнення небезпечних для життя побічних реакцій. При використанні DTG було зареєстровано менше випадків припинення лікування через побічні реакції, порушення функцій нервової системи та погіршення психічного здоров'я, порушення сну, запаморочення, а рівень смертності виявився більш низьким порівняно до EFV (низька якість доказових даних).

Зараз тривають фармакокінетичні дослідження, спрямовані на аналіз лікарської взаємодії між DTG та антимикобактеріальними препаратами у людей з ВІЛ-асоційованим ТБ. Рифабутин і рифапентин можна безпечно застосовувати спільно із DTG у стандартних дозах для людей, які живуть з ВІЛ (108). У непорівняльному випробуванні DOLPHIN фази 1/2 учасники отримували DTG в дозі 50 мг щоденно та рифапентин (900 мг) або ізоніазид (900 мг) один раз на тиждень протягом 12 тижнів. Основними кінцевими критеріями оцінювання були побічні реакції (3-го ступеня або вище) і фармакокінетика при застосуванні DTG. Результати свідчать про те, що 12 доз рифапентину/ізоніазиду один раз на тиждень можна призначати для профілактики ТБ у людей з ВІЛ-інфекцією, які отримують АРТ на основі DTG, без коригування дози. Необхідним є подальше вивчення фармакокінетики, безпечності та ефективності у дітей, а також фармакодинаміки в осіб, які раніше не отримували АРТ (108, 109). З одного дослідження серед здорових добровольців фази 1 (n=12) було отримано дані щодо застосування DTG з рифабутином. Загальні показники концентрації DTG у плазмі крові були схожими, коли DTG приймали разом з рифабутином і без нього, тому корекція дози DTG не знадобилась.

#### *Застосування EFV в дозі 400 мг у дорослих та підлітків*

Було проаналізовано ефективність застосування EFV в дозі 400 мг порівняно до EFV в дозі 600 мг у АРТ першого ряду (66). EFV в дозі 400 мг вважали більш прийнятним варіантом для застосування в АРТ першого ряду, ніж EFV в дозі 600 мг, у людей, які не можуть або не хочуть починати АРТ на основі DTG. За даними систематичного огляду, проведеного ВООЗ у 2019 р. для оновлення настанови, очікується, що ефективність EFV в дозі 400 мг буде подібною до використання EFV в дозі 600 мг з деякими додатковими перевагами щодо переносимості, зменшення розміру таблеток, зниження

ризикую виникнення захворювань нервової системи та психічних розладів. Очікується, що EFV в дозі 400 мг буде безпечним для застосування під час вагітності, а також може бути застосований під час лікування ВІЛ-асоційованого ТБ (77).

Слід уникати призначення АРТ на основі EFV у таких випадках: 1) у країнах, в яких поширеність попередньої медикаментозної резистентності до ННІЗТ серед людей, які починають АРТ першого ряду, за національними показниками становить  $\geq 10\%$ ; 2) у популяціях, в яких починають АРТ і раніше застосовували ННІЗТ, через високий ризик виникнення медикаментозної резистентності у цій групі незалежно від національних показників поширеності резистентності до ННІЗТ (78, 110).

#### *Застосування TAF у дорослих, підлітків та дітей*

TAF – це пролікарська форма тенофовіру, яку випускають у таблетках з окремою концентрацією діючої речовини або у поєднанні з FTC і DTG чи іншими препаратами. Було виявлено покращення показників безпечності щодо нирок та кісток порівняно до застосування TDF.

За даними систематичного огляду, при застосуванні TAF порівняно до TDF відзначено менший вплив на показники мінеральної щільності хребта і тазових кісток, а також на функцію нирок (77). Побічні реакції щодо нирок та кісток були рідкісними під час застосування обох препаратів, показники пригнічення вірусного навантаження були також подібними (62). До додаткових переваг застосування TAF порівняно до TDF слід віднести невеликий розмір таблеток і потенційне скорочення витрат. Проте при проведенні систематичного огляду також було виявлено докази того, що у людей, які приймають TAF, відбувається підвищення рівня холестерину і збільшення маси тіла (62, 111). Дані щодо тривалої безпечності застосування TAF відсутні. Ще одним обмеженням для використання TAF є його взаємодія з рифампіцином та іншими поширеними антимікобактеріальними препаратами; оптимальне дозування TAF під час комплексного лікування ТБ не встановлено (112). Також отримано обмежені дані щодо безпечності та ефективності застосування у важливих підгрупах населення, зокрема у вагітних жінок (113). На сьогодні, за даними фармакологічних досліджень, виявлено прийнятні концентрації TAF у плазмі крові під час вагітності (114), але необхідним є отримання додаткових даних щодо безпечності застосування під час вагітності.

Було отримано обмежену кількість доказових даних щодо безпечності і фармакокінетики при застосуванні TAF у дітей та підлітків, які ґрунтуються на дозуванні для дорослих з масою тіла у межах понад 25 кг (115, 116). Також було виявлено обмежені дані щодо дітей з масою тіла від 14 до 25 кг і віком старше двох років, які ґрунтуються на використанні FTC+TAF у низьких дозах 120/15 мг з посиленням третім агентом (117, 118). Безпечність щодо кісток і нирок та рівень пригнічення вірусного навантаження були сприятливими. Також при застосуванні TAF у низьких дозах у цій віковій групі спостерігали належну переносимість та смакову прийнятність (119). Враховуючи отримані



дані, Група з розробки настанови вирішила не рекомендувати застосування ТАФ як кращого НІЗТ у схемах першого ряду у різних вікових групах та залишити TDF у поєднанні з DTG і 3ТС (або FTC). На сьогодні рекомендованою ВООЗ основою для дорослих та підлітків є TDF+3ТС, а для дітей та немовлят – ABC+3ТС. Проте ТАФ вважають ефективним варіантом для дорослих за певних обставин, коли токсичність щодо кісток і нирок викликає особливе занепокоєння (наприклад, через наявність остеопорозу або хронічного захворювання нирок легкого перебігу із супутнім застосуванням нефротоксичних препаратів) (120, 121).

У дітей використання ТАФ вважали прийнятним внаслідок обмеженості інших варіантів НІЗТ та занепокоєння з приводу застосування TDF через ризик токсичності щодо кісток. Інші міркування на користь використання ТАФ у дітей ґрунтуються на покращеному профілі резистентності (порівняно до ABC та AZT), активності проти інфекції ВГВ та узгодженості режиму при застосуванні у лікуванні дорослих і підлітків. Проте щодо безпечності тривалого застосування інформація відсутня, а наявні на цей час доказові дані застосування ТАФ у дітей передбачають використання без посилення третім агентом. Таким чином, ТАФ вважають прийнятним альтернативним варіантом, який слід застосовувати у схемах з непоміченими АРВ-препаратами у межах АРТ першого, другого або третього ряду.

**Таблиця 4.3. Пріоритетні та альтернативні схеми АРТ першого ряду для дорослих, підлітків, дітей та новонароджених**

Вікові групи	Пріоритетна схема першого ряду	Альтернативна схема першого ряду	За певних обставин
Дорослі та підлітки	TDF+3ТС (або FTC)+DTG <sup>a,б</sup>	TDF+3ТС+EFV 400 мг <sup>б</sup>	DTG+3ТС* TDF+3ТС (або FTC)+EFV 600 мг <sup>б</sup> AZT+3ТС+EFV 600 мг <sup>б</sup> TDF+3ТС (або FTC)+ПІ/г <sup>б</sup> TDF+3ТС (або FTC)+RAL TAF <sup>в</sup> +3ТС (або FTC)+DTG ABC+3ТС+DTG <sup>а</sup>
Діти	ABC+3ТС+DTG <sup>г</sup>	ABC+3ТС+LPV/г TAF <sup>в</sup> +3ТС (або FTC)+DTG	ABC+3ТС+EFV (або NVP) ABC+3ТС+RAL <sup>е</sup> AZT+3ТС+EFV* (або NVP) AZT+3ТС+LPV/г (або RAL)
Новонароджені	AZT (або ABC)+3ТС+RAL <sup>з</sup>	AZT+3ТС+NVP	AZT+3ТС+LPV/г <sup>д</sup>

<sup>а</sup>У розділі 4.8 наведено міркування щодо токсичності у вагітних жінок і жінок, що годують грудьми.

<sup>б</sup>АРТ на основі EFV не слід застосовувати у країнах, де національні показники попередньої резистентності до EFV становлять  $\geq 10\%$ . У країнах з високою поширеністю медикаментозної резистентності до DTG та в умовах його недоступності або неможливості застосування через токсичність слід використовувати схему на основі посиленого ПІ. Вибір схеми з ПІ/г буде залежати від програмних умов. В якості альтернативи, за можливості, слід

розглянути проведення тестування на медикаментозну резистентність при виборі схеми першого ряду (*див.* розділ 4.9).

<sup>b</sup>Варіант призначення ТАФ можна розглянути у людей із встановленим діагнозом остеопорозу та/або порушенням функції нирок.

<sup>†</sup>Для груп, у яких схвалено застосування DTG із відповідним дозуванням, починаючи з віку у чотири тижні та маси тіла у 3 кг.

<sup>‡</sup>Для вікових та вагових груп, в яких схвалено застосування ТАФ із відповідним дозуванням.

<sup>°</sup>RAL можна застосовувати в якості альтернативної схеми тільки у випадку недоступності LPV/r у твердій лікарській формі.

\*EFV не слід застосовувати у дітей віком молодше трьох років.

<sup>3</sup>Новонароджених, які починають АРТ за схемою на основі RAL, слід якомога швидше перевести на DTG при досягненні віку понад чотири тижні та маси тіла понад 3 кг. Ця настанова містить нові рекомендації з дозування для ABC у новонароджених (*див.* додатки щодо дозування). Проте через обмежену доступність ABC у формі сиропу використання AZT у формі сиропу залишається ефективним варіантом для комбінування із ЗТС протягом перших чотирьох тижнів життя.

<sup>‡</sup>LPV/r у формі сиропу або гранул можна застосовувати, якщо терапію починають після досягнення двотижневого віку.

**\*Коментар мультидисциплінарної робочої групи:**

Схему включено відповідно до актуальних доказів, опублікованих у статтях: Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive 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; Taiwo BO, Zheng L, Stefanescu A, et al. ACTG A5353: A Pilot Study of Dolutegravir Plus Lamivudine for Initial Treatment of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1)-infected Participants With HIV-1 RNA <500000 Copies/mL. *Clin Infect Dis.* 2018;66:1689; Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naive adults with HIV-1 infection – 3-year results from the GEMINI studies. Abstract and oral presentation, HIV Glasgow, 2020. Glasgow, United Kingdom, October 2020; Joly V, Burdet C, Landman R, et al. Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: results of the ANRS 167 trial (LAMIDOL). *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:739; Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, et al. Dolutegravir Plus Lamivudine Maintains Human Immunodeficiency Virus-1 Suppression Through Week 48 in a Pilot Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2018;66:1794.

*Витрати, рентабельність, справедливість, прийнятність та доцільність*

У 2019 р. Групою з розробки настанови було проведено оцінювання витрат, рентабельності, соціальної справедливості, прийнятності та доцільності. Висновки полягали у тому, що схема на основі DTG є досить рентабельним та ефективним варіантом, доцільним, прийнятним і соціально справедливим. З часу розроблення цієї рекомендації використання DTG було значно розширено, а також було схвалено додаткові форми випуску, а саме – дисперговані таблетки для дітей, які, за прогнозами, ставатимуть все доступнішими.

**Клінічні рекомендації та міркування щодо впровадження**

Схеми на основі DTG, незважаючи на менший ризик взаємодії між лікарськими засобами порівняно до використання ННІЗТ та посилених ІІ, не можна застосовувати у поєднанні з деякими протисудомними (наприклад, фенітоїном) та антиаритмічними препаратами (наприклад, дофетилідом). DTG

не можна приймати одночасно із катіонвмісними препаратами, а саме – антацидами (наприклад, кальцієм і магнієм), проносними засобами та полівітамінними добавками через ризик утворення хелатних зв'язків, що призводить до субтерапевтичної дози DTG у крові. У разі комбінованого застосування DTG слід приймати за дві години до або через шість годин після прийому препаратів, що містять полівалентні катіони (122). Ця рекомендація однаково стосується всіх груп населення і є особливо актуальною для вагітних жінок і дітей, які часто приймають вітамінні добавки (див. додаток 2).

Лікування новонароджених потребує тестування і взяття на облік для нагляду у перші чотири тижні життя. За даними експрес-оцінювання, проведеного у провінції Квазулу-Наталь (Південна Африка), очікується, що застосування RAL у формі гранул буде прийнятним варіантом, за умови його доступності (96).

Люди з ВІЛ-асоційованим ТБ, які отримують лікування рифампіцином, мають отримувати додаткові 50 мг DTG через 12 годин після прийому основних АРВ-препаратів за схемою.

#### *Переведення дітей на оптимальні схеми АРТ*

Враховуючи недостатній рівень пригнічення вірусного навантаження при застосуванні схем на основі ННІЗТ, про що свідчить дедалі більша кількість доказових даних з програм протидії ВІЛ та обсерваційних досліджень (123), схеми на основі ННІЗТ на сьогодні не рекомендовано застосовувати за наявності альтернативи. Режим на основі DTG є більш ефективними та мають кращий профіль переносимості, що дозволяє подолати потенційну резистентність до ННІЗТ і дає можливість повністю узгодити схеми для дітей та дорослих.

Скликана ВООЗ Педіатрична робоча група з АРТ наполегливо рекомендує керівників програм протидії ВІЛ прискорено впровадити поточні рекомендації ВООЗ (77) щодо призначення схем АРТ першого ряду на основі DTG, які відтепер можна використовувати в усіх немовлят та дітей віком старше чотирьох тижнів і масою тіла не менше 3 кг, з огляду на схвалення Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (124) і Європейським агентством з лікарських засобів (125). Додатково на користь поточних рекомендацій ВООЗ свідчать результати нещодавно проведеного дослідження ODYSSEY, у якому було виявлено вищу ефективність лікування у дітей, відібраних та розподілених за групами АРТ першого або другого ряду на основі DTG, порівняно до стандартного режиму лікування (99).

У попередніх настановах ВООЗ розглядалися варіанти оптимізації схем лікування у міру зростання дітей та появи кращих комбінацій і лікарських форм випуску (126). Це може надати можливість застосування більш потужних схем, які продовжують тривалість АРТ першого або другого ряду і дозволяють забезпечити дотримання режиму лікування завдяки одноразовому щоденному прийому препаратів або зниженню кількості таблеток. У березні

2021 р. скликаній ВООЗ Педіатричній робочій групі з АРТ було запропоновано провести ретельне оцінювання переваг та ризиків, пов'язаних із програмним переходом на схеми з використанням DTG у дітей, яким було призначено АРТ першого та другого ряду (для вікової групи старше чотирьох тижнів з масою тіла не менше 3 кг), визнаючи наявні прогалини у фактичних даних та очікувану користь для дітей, які живуть з ВІЛ, і для програм протидії ВІЛ.

Робочою групою було визначено очікувані індивідуальні (задовільний смак, ефективність, простота застосування, прийом один раз на добу і визначення профілю взаємодії між лікарськими засобами) і програмні (вартість, спрощення та консолідація попиту і закупівель) переваги переходу на схеми із вмістом DTG у немовлят та дітей, яким було призначено АРТ першого ряду (для вікової групи старше чотирьох тижнів із масою тіла не менше 3 кг).

Робоча група також визнала відсутність прямих доказових даних у групі немовлят і дітей з масою тіла <20 кг на підтвердження ефективності схем на основі DTG з частково активною основою із двох НІЗТ (можливість виникнення резистентності до одного або обох НІЗТ). Проте програмний досвід (127, 128) свідчить про високий рівень пригнічення вірусного навантаження у дітей з масою тіла >20 кг, яким призначено АРТ і які переходять на схеми із вмістом DTG, а останні дані рандомізованих контрольованих досліджень серед дорослих демонструють аналогічні результати (129), що свідчить на користь застосування схем на основі DTG у людей з частково активною основою із двох НІЗТ.

Враховуючи отримані дані, Педіатрична робоча група з АРТ рекомендує прискорене переведення на схеми із вмістом DTG всіх немовлят і дітей (старше чотирьох тижнів та масою тіла не менше 3 кг), яким призначено АРТ першого ряду, незалежно від їх поточного режиму<sup>7</sup>. При визначенні термінів переходу на схему лікування із вмістом DTG у таких дітей та немовлят слід враховувати:

- доступність і орієнтовні обсяги постачання DTG у формі диспергованих таблеток та, у разі недостатнього обсягу забезпечення препаратом всіх дітей, необхідність надання пріоритету дітям, які найбільше потребують DTG (щойно буде розглянуто необхідність терапії першого та другого ряду):

- діти, що отримують схеми на основі ННІЗТ;
- діти, що потребують початку лікування ТБ;
- діти, що отримують LPV/r у твердій формі, особливо якщо в них все ще виникають проблеми під час прийому та/або проблеми з досягненням оптимального пригнічення вірусного навантаження;

- наявність результатів тестування на вірусне навантаження не слід розглядати як попередню умову для здійснення програмного або

---

<sup>7</sup> У дітей, які отримують схеми на основі RAL, перед переведенням на DTG слід визначити рівень вірусного навантаження.

індивідуального переведення на режими із вмістом DTG: попри те, що моніторинг вірусного навантаження залишається усталеною практикою при наданні відповідної допомоги дітям, які живуть з ВІЛ, не слід відкладати переведення немовлят і дітей на DTG через відсутність документально підтверджених даних щодо рівня вірусного навантаження.

**Таблиця 4.4. Переведення на оптимальні схеми АРВ-препаратів дітей, яким призначено АРТ<sup>a</sup>**

Поточна схема	Маса тіла	Оптимальна схема для переведення	Міркування
AZT+3TC+NVP AZT+3TC+EFV	<30 кг	ABC+3TC+DTG	Для дітей віком від чотирьох тижнів та масою тіла понад 3 кг
ABC+3TC+NVP ABC+3TC+EFV ABC+3TC+LPV/r AZT+3TC+LPV/r	>30 кг	TLD	–

<sup>a</sup>Див. розділ 7 щодо критеріїв призначення АРТ.

Група також погодилася з тим, що коригування дози DTG під час лікування ТБ рифампіцином необхідно узгоджувати зі схваленим Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США дозуванням і забезпечувати прийом DTG два рази на добу у різних вікових групах та вагових діапазонах. У таблиці 4.5 наведено більш детальну інформацію про комплексне лікування ТБ.

Нарешті, Педіатрична робоча група з АРТ переглянула інструкцію із застосування препарату і погодилася з тим, що DTG у формі диспергованих таблеток в ідеалі необхідно розчиняти у воді або ковтати цілком. Ґрунтуючись на обмежених даних, подрібнення, пережовування або змішування з іншими продуктами харчування чи рідинами (грудним молоком) можна розглядати, якщо дитина проковтне рекомендований обсяг.

Якщо для початку лікування новонароджених з ВІЛ-інфекцією застосовують RAL у формі гранул, слід ретельно обміркувати можливість відповідної зміни дозування RAL після першого тижня життя з подальшою заміною через чотири тижні (див. додаток 1) на DTG у формі диспергованих таблеток з поділкою в дозі 10 мг (без тестування на вірусне навантаження). Забезпечення належної підготовки медичних працівників для інструктування осіб, які здійснюють догляд, залишається критично важливим через проблеми, пов'язані з правильним розчиненням і прийомом RAL у формі гранул.

**Таблиця 4.5. Рекомендації щодо коригування АРТ при лікуванні ТБ на основі рифампіцину**

<b>Група</b>	<b>Схема АРТ</b>	<b>Коригування при початку лікування ТБ</b>
Новонароджені	На основі RAL <sup>a</sup>	Необхідним є коригування дози: <i>див.</i> додатки щодо дозування АРВ-препаратів
	На основі NVP	Необхідним є зміна схеми: NVP необхідно замінити якнайшвидше на DTG (з відповідним коригуванням дози) або LPV/r (з відповідним коригуванням дози)
Діти	На основі DTG <sup>a</sup>	Необхідним є коригування дози: <i>див.</i> додатки щодо дозування АРВ-препаратів
	На основі LPV/r	Рекомендовано перейти на схему на основі DTG (з відповідним коригуванням дози); якщо це неможливо, слід скорегувати дозу LPV/r: <i>див.</i> додатки щодо дозування АРВ-препаратів
	На основі RAL	Рекомендовано перейти на схему на основі DTG (з відповідним коригуванням дози); якщо це неможливо, слід скорегувати дозу RAL: <i>див.</i> додатки щодо дозування АРВ-препаратів
	На основі TAF	Необхідним є зміна схеми: TAF необхідно замінити на ABC або TDF
	На основі ATV/r	Необхідним є зміна схеми: слід замінити ATV/r на DTG, якщо пацієнт ще ніколи не приймав DTG (та відповідно скоригувати дозу), або на LPV/r (та відповідно скоригувати дозу), якщо пацієнт вже раніше приймав DTG
	На основі DRV/r	Необхідним є зміна схеми: слід замінити DRVr на DTG, якщо пацієнт ще ніколи не приймав DTG, або на LPV/r, якщо пацієнт вже раніше приймав DTG (з відповідним коригуванням дози DTG або LPV/r)

<sup>a</sup>Кращий варіант для початку АРТ під час лікування ТБ.

### **Зміна схеми АРТ у для дорослих та підлітків**

Важливою проблемою є переведення людей, яким призначено схему першого ряду на основі ННІЗТ, до схеми на основі DTG (*див.* таблицю 4.6). Проведення планового моніторингу вірусного навантаження вважають найкращим методом належної практики. Керівникам програм слід розглядати

зміну схеми АРТ як можливість проведення поглибленого консультування та надання допомоги щодо прихильності до лікування. Якщо зміну схем АРВ-препаратів впроваджують за відсутності результатів тестування на вірусне навантаження, слід проводити загальний ретельний моніторинг вірусного навантаження та епідагляд за медикаментозною резистентністю (див. відповідні сценарії у таблиці 4.6).

### **Міркування щодо зміни схем першого ряду на основі EFV на схемі із вмістом DTG зі збереженням тієї ж основи з двох НІЗТ**

У людей, яким призначено схеми TDF+3TC (або FTC) + ННІЗТ (без ознак клінічної або імунної недостатності), з документально підтвердженим пригніченням вірусного навантаження слід провести обстеження, оскільки зміна схеми АРТ може призвести до виникнення нових побічних реакцій та потенційно вплинути на дотримання режиму лікування (130). Проте схеми на основі DTG можуть бути більш надійними у довгостроковій перспективі. При зміні схем також слід враховувати обсяг постачання лікарських засобів та вибір користувача (див. таблиці 4.2 та 4.3).

Заміна TDF+3TC (або FTC)+ННІЗТ на TDF+3TC+DTG у клінічно або імунологічно стабільних пацієнтів за відсутності задокументованих результатів тестування на вірусне навантаження у деяких випадках може поставити під загрозу ефективність терапії через неактивну основу з двох НІЗТ. Подвійна резистентність до 3TC або FTC та TDF є дуже поширеною і, за підрахунками, наявна майже у 60% людей, у яких АРТ на основі ННІЗТ виявилася неефективною (131).

В якості кращого підходу перед заміною схеми TDF+3TC (або FTC)+ННІЗТ на TDF+3TC+DTG рекомендовано проводити моніторинг вірусного навантаження. Якщо країни впроваджують таку заміну за відсутності результатів тестування на вірусне навантаження, рекомендовано уважно відстежувати загальні показники вірусного навантаження і медикаментозної резистентності.

Після розроблення оновлених рекомендацій ВООЗ щодо АРВ-препаратів у 2019 р. було отримано останні висновки дослідження NADIA (129) про те, що використання схеми DTG із двома НІЗТ є дуже ефективним у пригніченні вірусного навантаження через 48 тижнів лікування, попри наявність великої кількості випадків резистентності до НІЗТ та відсутність передбачуваної активності основи з двох НІЗТ; також відзначили, що застосування тенофовіру можна продовжувати у АРТ другого ряду без переведення на AZT, що є корисним як для користувачів, так і для програм. Ці результати є важливим для країн з обмеженим доступом до тестування на вірусне навантаження, коли переведення на TLD можна здійснювати без тестування на вірусне навантаження. Ефективність цього підходу також підтверджує нещодавній висновок аналітичного центру ВООЗ з питань оптимізації використання АРВ-препаратів (132), експерти якого підтримали переведення пацієнтів на схему АРТ із вмістом DTG без попереднього тестування на вірусне навантаження, якщо пацієнту призначено АРТ.

**Таблиця 4.6. Міркування щодо переведення на TLD дорослих та підлітків**

<b>Сценарій зміни режиму лікування</b>	<b>Пріоритетний підхід</b>	<b>Зауваження</b>
<b>DTG для ВІЛ-інфікованих людей, яким вже було призначено схему АРТ першого ряду</b>		
Клінічна чи імунологічна невдача лікування або відсутність вірусологічної супресії (вірусне навантаження >1000 копій/мл)	Переведення на схему AZT+3TC+DTG <sup>a</sup>	Можна розглянути можливість продовження застосування схеми TDF+3TC, враховуючи переваги TDF порівняно до AZT та останні дані щодо можливості пригнічення вірусного навантаження при використанні цього підходу (129). Очікуваним є отримання більшої кількості даних.  Необхідним є забезпечення дотримання режиму лікування.
Пригнічення вірусного навантаження (<1000 копій/мл)	Можна розглянути перехід на схему із вмістом TLD відповідно до національних рекомендацій	При заміні схеми слід враховувати обсяг постачання лікарських засобів та вибір пацієнта. Заміна схеми може призвести до виникнення нових побічних реакцій і перешкодити дотриманню режиму лікування (130). Проте схеми на основі DTG можуть бути більш надійними у довгостроковій перспективі.
АРТ було призначено за клінічними та імунологічними показниками <sup>б</sup> , рівень вірусного навантаження не визначено	Слід приділити пріоритетну увагу тестуванню на вірусне навантаження, за можливості, або розглянути інші програмні чи клінічні показання для прийняття рішення; також можна	Відсутність результатів тестування на вірусне навантаження не має бути перешкодою для зміни схеми.  Останні фактичні дані є обнадійливими щодо ефективності DTG з неактивною або частково



Сценарій зміни режиму лікування	Пріоритетний підхід	Зауваження
	розглянути заміну на схему із вмістом TLD	активною основою з двох НІЗТ. Важливо за умови загальної поширеності у країні попередньої резистентності до ННІЗТ>10%.
Було призначено <sup>б</sup> неоптимальну схему АРТ першого ряду	Слід перевести на схему із TLD	

<sup>а</sup>Після перевірки дотримання режиму лікування та виявлення стійкого вірусного навантаження.

<sup>б</sup>У розділі 7 наведено перелік критеріїв для призначення АРТ.

### Прогалини у наукових дослідженнях

Необхідним є проведення додаткових досліджень щодо застосування АРТ у підгрупах осіб з ВГВ та ВГС, які потребують комплексного лікування.

Необхідним є проведення подальших досліджень щодо набору зайвої ваги, пов'язаного з прийомом DTG, з розподілом за базовим рівнем вірусного навантаження для кращого розуміння характеру жирових відкладень, оцінювання людьми підвищення маси тіла, враховуючи географічні та демографічні відмінності через різницю у раціоні харчування, а також щодо визначення тривалості клінічних наслідків збільшення маси тіла, пов'язаного із застосуванням DTG.

Необхідним є покращення розуміння фармакокінетики та відповідного дозування DTG у новонароджених, а також отримання даних щодо короткострокової та довгострокової безпечності застосування схем на основі DTG.

Також необхідним є отримання більшої кількості фактичних даних для оцінювання рівнів пригнічення вірусного навантаження у програмних умовах, коли схеми АРТ на основі DTG або RAL застосовують у різних популяціях для АРТ першого ряду, визначення ефективності DTG при використанні у комбінації з частково ефективною основою, що складається з двох НІЗТ, та потенційного впливу поліморфних мутацій на ефективність DTG (133).

Необхідним є отримання даних щодо тривалості періоду пригнічення вірусного навантаження у людей, які використовують препарати, що містять EFV в дозі 400 мг, особливо у вагітних жінок та осіб, які потребують комплексного лікування ТБ, зокрема, рифампіцином.

До того ж необхідним є краще розуміння фармакокінетики та визначення безпечності застосування альтернативного дозування TAF під час комплексного лікування ТБ. Необхідним є отримання даних щодо фармакокінетики та відповідного дозування TAF у дітей з масою тіла менше 25 кг при використанні посиленних та непомічених схем.

#### 4.6.2. АРТ другого ряду

##### Рекомендації (2019 р.)

###### *Схеми АРВ-препаратів другого ряду<sup>а</sup>*

DTG у поєднанні з оптимальною основою із НІЗТ може бути рекомендовано як кращий режим другого ряду для людей, які живуть з ВІЛ, у яких схеми без DTG виявилися неефективними.

- Дорослі та підлітки<sup>б</sup> (*умовна рекомендація, помірنا якість доказових даних*).
- Немовлята і діти, яким призначено схвалене дозування DTG (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Посилені ІІ у поєднанні з оптимальною основою із НІЗТ рекомендовано як кращий режим другого ряду для людей, які живуть з ВІЛ, у яких схеми на основі DTG виявилися неефективними (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

<sup>а</sup>Див. таблицю 4.4 з варіантами схем АРВ-препаратів.

<sup>б</sup>Див. вставку 4.7 щодо жінок і дівчат-підлітків репродуктивного віку, які приймають DTG.

*Джерело:* Оновлені рекомендації щодо антиретровірусних схем першого та другого ряду (77).

##### **Передумови**

ВООЗ продовжує сприяти оптимізації та послідовному переходу від схем першого ряду до схем другого ряду для зниження токсичності і добової дози лікарського засобу, прийому один раз на добу, забезпечення мінімальної або повної відсутності міжкласової резистентності, надаючи перевагу схемам, які можна застосовувати у різних популяціях (134, 135). Останнім часом було проведено декілька досліджень, у яких вивчали різні стратегії АРТ другого ряду, зокрема використання схем, що базуються на застосуванні не тільки ІІ та НІЗТ, НІЗТ-щадних схем та визначення стратегій для оптимізації дозування ІІ (136, 137).

Поява нових АРВ-препаратів з потенційно меншою токсичністю та вищою ефективністю (як-от DTG) може вплинути на майбутні рекомендації щодо послідовності АРТ, очікувань щодо клінічної і соціальної користі лікування (очікувана тривалість та якість життя) та надійності схем лікування ВІЛ.

Вибір основи з двох НІЗТ для АРТ другого ряду все ще залежить від того, який НІЗТ використовували в АРТ першого ряду, – якщо застосовували схему ABC+3TC або TDF+3TC (або FTC), в АРТ другого ряду слід використовувати схему AZT+3TC, і навпаки, що необхідно для оптимізації послідовності лікування в умовах недоступності генотипування. Водночас нові дані свідчать про те, що AZT не є кращим за TDF, враховуючи дані про неефективність схем з TLE (129).

Діти, в яких показники пригнічення вірусного навантаження під час АРТ були незмінно нижчими, ніж у дорослих, потребують більш надійних варіантів

схем АРТ другого ряду, особливо це стосується дітей віком молодше п'яти років (98, 138). Попри досягнення значного прогресу у розробці АРВ-препаратів для дорослих, лікування дітей часто ґрунтується на призначенні неоптимальних схем та препаратів. За винятком LPV/r, все ще відсутні комбіновані посилені ІІІ, тому розробка комбінованої лікарської форми DRV/r для дітей є пріоритетним завданням (139).

Доступність моніторингу вірусного навантаження все ще обмежена у багатьох країнах, що створює суттєві перешкоди у своєчасному переході на схеми другого ряду. Дані про застосування схем на основі ATV/r, DRV/r та LPV/r+RAL все ще обмежені, про що свідчать результати оновленого систематичного огляду.

### **Доказові дані**

#### *Застосування DTG у дорослих та підлітків*

У тимчасовій настанові ВООЗ 2018 р. було рекомендовано застосування схеми з двох НІЗТ+DTG для лікування людей з неефективністю схеми першого ряду із застереженням щодо використання DTG у жінок репродуктивного віку. При оновленні систематичного огляду було отримано значно більше даних щодо АРТ другого ряду на основі LPV/r, яку порівнювали зі схемами на основі LPV/r+RAL, DRV/r та ATV/r. За даними мережевого метааналізу, схема другого ряду на основі DTG забезпечує краще і швидше пригнічення вірусного навантаження порівняно до схеми на основі LPV/r (доказові дані високої якості), DTG є ефективнішим за схему LPV/r+RAL (доказові дані низької якості) та схему на основі DRV/r (доказові дані помірної якості).

За доказовими даними помірної або високої якості, застосування схеми другого ряду на основі DTG призведе до зменшення кількості випадків припинення лікування та виникнення побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням, ніж при використанні схеми на основі LPV/r, а за доказовими даними низької або дуже низької якості, ефективність DTG є порівнянною або вищою за таку при застосуванні схеми на основі LPV/r+RAL. Провести пряме порівняння зі схемою на основі DRV/r було неможливо через відсутність досліджень. Доказові дані низької або помірної якості свідчать про те, що АРТ другого ряду на основі DTG матиме менше побічних реакцій щодо нервової системи та психічного здоров'я, а доказові дані низької якості вказують на зниження або подібний рівень розвитку резистентності під час АРТ другого ряду порівняно до використання ІІІ.

Використання DTG має також додаткові переваги порівняно до інших варіантів схем другого ряду, зокрема нижчу вартість, кращу переносимість, менший потенціал для взаємодії між лікарськими засобами і меншу добову кількість одиниць дозування препарату.

Досвід застосування DTG у країнах з низьким та середнім рівнем доходу у складі АРТ другого ряду дуже обмежений порівняно до використання LPV/r та інших посилені ІІІ – на сьогодні понад 60% людей, які живуть з ВІЛ у цих країнах, отримують схему лікування другого ряду на основі LPV/r. Існують також занепокоєння щодо складності застосування, пов'язаної з необхідністю

подвоєння дози DTG у складі АРТ першого ряду при одночасному застосуванні рифампіцину.

Застосування DTG під час вагітності у складі схеми АРТ другого ряду окремо не оцінювали, але профіль безпечності та переносимості при використанні DTG під час вагітності було детально описано в оновленому систематичному огляді схем лікування першого ряду.

Для всіх ІІІ визначено можливі побічні реакції (*див.* розділ 4.8). За даними систематичного огляду, застосування ІІІ під час вагітності, зокрема LPV/r, призводить до більш несприятливих результатів вагітності, зокрема до передчасних або дуже передчасних пологів чи низької або дуже низької маси плоду для свого гестаційного віку, порівняно до використання DTG або EFV. Може виникнути потреба у підвищенні дозування ATV/r та LPV/r на пізніх термінах вагітності через зниження рівня концентрації препарату, але це може бути пов'язано зі зниженням показників переносимості. Хоча ризик виникнення несприятливих результатів вагітності може підвищитися при застосуванні ІІІ порівняно до використання EFV або DTG, наявні дані свідчать про те, що кількість випадків мертвонародження, викиднів, низької або дуже низької маси тіла при народженні, низької або дуже низької маси плоду для його гестаційного віку і виникнення вад розвитку порівняно до застосування ATV/r, DRV/r та LPV/r у класі ІІІ, є схожою.

Взаємодії між LPV і рифампіцином належним чином вивчено: рівень концентрації LPV знижується під час комплексного лікування ТБ. У нещодавно проведеному дослідженні з використанням підвищеного посилення LPV/r (у співвідношенні 1:1 замість стандартного 4:1) у ВІЛ-інфікованих дітей молодшого віку, які отримували лікування ТБ рифампіцином, порівнювали до LPV/r без рифампіцину, і було виявлено, що, хоча експозиція LPV була не гіршою, переносимість була низькою (140). При проведенні інших досліджень з використанням стандартних схем LPV/r подвійного дозування (на відміну від підвищеного посилення) під час комплексного лікування ТБ у дітей молодшого віку також було відзначено, що ця комбінація є ефективною і добре переноситься (141, 142). Дослідження щодо фармакокінетики та безпечності скоригованої схеми DRV/r з рифампіцином було припинено через гепатотоксичність після того, як 17 із 28 відібраних осіб, які живуть з ВІЛ, були розподілені на групи і почали лікування (143). За даними фармакокінетичних досліджень, при використанні комбінації ATV і рифампіцину було виявлено зниження рівня ATV, тому цю комбінацію не рекомендовано застосовувати. Дослідження щодо комбінації рифапентину з ІІІ не проводили (144).

Нещодавно було отримано обмежені дані клінічного дослідження (129), що підтверджують ефективність використання DTG у поєднанні з TDF і 3TC в АРТ другого ряду у людей з неефективністю схеми TDF+3TC (або FTC)+EFV у АРТ першого ряду. Застосування DTG у поєднанні з оптимальною основою з двох НІЗТ є кращим варіантом, який можна рекомендувати з досвіду найкращих практик: AZT+3TC слід використовувати як основу з двох НІЗТ у схемі другого ряду, якщо ABC+3TC або TDF+3TC (або FTC) застосовували у схемі першого ряду, яка виявилась неефективною (*див.* таблицю 4.7 та вставку 4.3). ВООЗ продовжує відстежувати дані щодо

продовження застосування TDF+3ТС під час переведення на схеми АРТ другого ряду.

Після оновлення у 2019 р. рекомендацій щодо АРТ другого ряду було проведено міжнародне проспективне дослідження (145) (TH1LAO-ANRS-12269), у якому спостерігали за дорослими з відомою невдачею лікування при використанні схеми з посиленням ІІІ. Було проведено дев'ять втручань щодо дотримання режиму лікування та отримано результати через 64 тижні. Із 198 учасників 6 померли до закінчення періоду дослідження, у 130 (67%) – вдалося досягти пригнічення вірусного навантаження і вони продовжили АРТ другого ряду, а 63 (33%) – було переведено на режим АРТ третього ряду через 16 тижнів. Результати дослідження підтверджують необхідність консультування щодо прихильності до лікування та своєчасного переведення на схеми АРТ третього ряду, при цьому недоступність генотипування не має бути перешкодою для переведення на АРТ третього ряду.

#### *Застосування DTG у схемах другого ряду у дітей та немовлят*

З 2016 р. Педіатрична група з оптимізації АРВ-препаратів схвалила швидке впровадження ІІІІ у немовлят і дітей, надаючи перевагу DTG замість RAL. Група також підтримала використання DTG в АРТ першого та другого ряду і допомагала в екстраполяції даних щодо ефективності з досліджень за участю дорослих через відсутність прямих порівняльних даних щодо дітей (98). Хоча використання DTG у складі схем АРТ другого ряду у дітей все ще оцінюють через екстраполяцію даних, отриманих серед дорослих, Група з розробки настанови у 2018 р. погодилася з тим, що DTG у складі оптимізованої схеми із основою з двох НІЗТ, можна рекомендувати як кращу схему другого ряду для всіх дітей, для яких існує схвалене дозування DTG, проте зауважила, що під час впровадження цієї рекомендації слід забезпечити ретельний моніторинг щодо токсичності.

Зовсім нещодавно було отримано результати міжнародного багатоцентрового рандомізованого дослідження з неменшої ефективності, в якому порівнювали застосування DTG+2 НІЗТ проти стандартної схеми лікування у дітей, що починають АРТ першого або другого ряду. За результатами цього дослідження було виявлено переваги схем на основі DTG порівняно до стандартної схеми лікування (99). Загалом 707 дітей з масою тіла не менше 14 кг було відібрано і розподілено на групи у Південній Африці, Таїланді, Уганді, Зімбабве та Європі: 311 дітей почали АРТ першого ряду (92% приймали EFV окрім стандартного лікування), а 396 дітей – другого ряду (72% приймали LPV/r та 25% – ATV/r окрім стандартного лікування). Після 96 тижнів спостереження у 14% пацієнтів групи DTG і у 22% пацієнтів групи стандартного лікування було відзначено клінічну або вірусологічну невдачу лікування, статистично значуща різниця становила 8 процентних пунктів. Не було виявлено будь-якої різниці у показниках загрозливих для життя побічних реакцій, а діти групи стандартного лікування з більшою ймовірністю потребуватимуть заміни режиму АРТ через виникнення побічних реакцій. Результати АРТ на основі DTG перевершили стандартну АРТ, враховуючи показники невдачі лікування через 96 тижнів у дітей та підлітків, які починали АРТ першого або другого ряду. Загалом, ці результати свідчать на користь

рекомендацій ВООЗ та повністю узгоджуються з програмами лікування дорослих. Враховуючи наведені висновки, ВООЗ розгляне необхідність перегляду статусу рекомендації у найближчому майбутньому.

Для дітей, яким неможливо призначити DTG, схеми на основі посилених ІІ та RAL все ще вважають кращім варіантом лікування, якщо йдеться про тих дітей, у яких використання схеми першого ряду на основі ННІЗТ або ІІ відповідно виявилось неефективним (3).

У березні 2021 р. скликаній ВООЗ Педіатричній робочій групі з АРТ було запропоновано ретельно розглянути переваги та ризики, пов'язані з програмним переходом на схеми, що передбачають використання DTG, у дітей, яким було призначено АРТ першого та другого ряду (для вікової групи старше чотирьох тижнів із масою тіла не менше 3 кг), визнаючи наявні прогалини у фактичних даних і очікувану користь для дітей, які живуть з ВІЛ, та програм протидії ВІЛ. Робоча група відзначила очікувані індивідуальні (задовільний смак, ефективність, простота застосування, прийом один раз на добу і визначення профілю взаємодії між лікарськими засобами) та програмні (вартість, спрощення та консолідація попиту і закупівель) переваги переходу на схеми із вмістом DTG у немовлят і дітей, яким було призначено АРТ першого ряду (для вікової групи старше чотирьох тижнів із масою тіла не менше 3 кг). Робоча група також визнала відсутність прямих доказових даних на підтвердження ефективності схем на основі DTG з частково активною основою із двох НІЗТ (через можливість виникнення резистентності до одного або обох НІЗТ) у немовлят і дітей з масою тіла <20 кг. Проте програмний досвід (127, 128) свідчить про високий рівень пригнічення вірусного навантаження у дітей з масою тіла >20 кг, яким призначено АРТ і які переходять на схеми із вмістом DTG, а останні дані рандомізованих контрольованих досліджень серед дорослих (129) демонструють аналогічні результати, що свідчить на користь застосування схем на основі DTG у людей з частково активною основою із двох НІЗТ.

Педіатрична робоча група з АРТ запропонувала розглянути міркування щодо схем як першого, так і другого ряду, які описано нижче і наведено як варіанти АРТ першого ряду.

Враховуючи отримані дані, Педіатрична робоча група з АРТ рекомендує прискорене переведення на схеми із вмістом DTG всіх немовлят і дітей (старше чотирьох місяців та масою тіла не менше 3 кг), яким призначено АРТ другого ряду, незалежно від їх поточної схеми. При визначенні термінів переходу на схему лікування із вмістом DTG у таких дітей та немовлят слід враховувати:

- доступність і орієнтовні обсяги постачання DTG у формі диспергованих таблеток та, у разі недостатнього обсягу забезпечення препаратом всіх дітей, необхідність надання пріоритету дітям, які найбільше потребують DTG (щойно буде розглянуто необхідність терапії першого та другого ряду):

- діти, що отримують схеми на основі ННІЗТ;
- діти, що потребують початку лікування ТБ;

- діти, що отримують LPV/r у твердій формі, особливо якщо у них все ще виникають проблеми під час прийому та/або проблеми з досягненням оптимального пригнічення вірусного навантаження;
- наявність результатів тестування на вірусне навантаження не слід розглядати як попередню умову для здійснення програмного або індивідуального переведення на режими із вмістом DTG: попри те, що моніторинг вірусного навантаження залишається ustalеною практикою при наданні відповідної допомоги дітям, які живуть з ВІЛ, не слід відкладати переведення немовлят і дітей на DTG через відсутність документально підтверджених даних щодо рівня вірусного навантаження;
- у дітей, які отримують схеми на основі RAL, перед переведенням на DTG слід провести тестування на вірусне навантаження.

**Таблиця 4.7. Пріоритетні та альтернативні схеми АРТ другого ряду для дорослих, підлітків, дітей та новонароджених**

Вікові групи	Неефективна схема першого ряду	Пріоритетна схема другого ряду	Альтернативні схеми другого ряду
Дорослі та підлітки <sup>a</sup>	TDF <sup>b</sup> +3TC (або FTC)+DTG <sup>b</sup>	AZT+3TC+ATV/r (або LPV/r)	AZT+3TC+DRV/r <sup>f</sup>
	TDF <sup>b</sup> +3TC (або FTC)+EFV (або NVP)	AZT+3TC+ATV/r+DTG <sup>b</sup>	AZT+3TC+ATV/r (або LPV/r чи DRV/r) <sup>f</sup>
	AZT+3TC+EFV (або NVP)	TDF <sup>b</sup> +3TC (або FTC)+DTG <sup>b</sup>	TDF <sup>b</sup> +3TC (або FTC)+ATV/r (або LPV/r чи DRV/r) <sup>f</sup>
Діти та немовлята	ABC+3TC+DTG <sup>d</sup>	AZT+3TC+LPV/r (або ATV/r) <sup>e</sup>	AZT+3TC+DRV/r <sup>*k</sup>
	ABC (або AZT)+3TC+LPV/r	AZT (або ABC)+3TC+DTG <sup>d</sup>	AZT (або ABC)+3TC+RAL
	ABC (або AZT)+3TC+EFV	AZT (або ABC)+3TC+DTG <sup>d</sup>	AZT (або ABC)+3TC+LPV/r (або ATV/r) <sup>e</sup>
	AZT+3TC+NVP	ABC+3TC+DTG <sup>d</sup>	ABC+3TC+LPV/r (або ATV/r) <sup>e</sup>

<sup>a</sup>Послідовність застосування, якщо в АРТ першого ряду застосовували ІІІ: зі схеми в АРТ першого ряду TDF+3TC (або FTC)+ATV/r (або LPV/r чи DRV/r, залежно від програмних умов) слід послідовно переходити до схеми АРТ другого ряду AZT+3TC+DTG.

<sup>b</sup>Див. вставку 4.3.

<sup>b</sup>TAF можна застосовувати як альтернативний НІЗТ у дітей та, за особливих умов, у дорослих (див. розділ 4.6.1 щодо TAF в АРТ першого ряду).

<sup>f</sup>RAL+LPV/r можна застосовувати як альтернативну схему АРТ другого ряду у дорослих та підлітків.

<sup>d</sup>Станом на липень 2021 р. Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США і Європейське агентство з лікарських засобів схвалили застосування DTG у немовлят та дітей віком старше чотирьох тижнів з масою тіла не менше 3 кг.

<sup>e</sup>ATV/r можна застосовувати як альтернативу LPV/r у дітей віком старше трьох місяців, але якщо буде обрано цю схему, слід враховувати обмежену доступність відповідних форм випуску для дітей молодше шести років, відсутність лікарської форми з фіксованим дозуванням та необхідність окремого додавання підсилювача RTV.

<sup>\*k</sup>DRV/r не слід застосовувати для лікування дітей віком молодше трьох років і необхідно комбінувати з відповідним дозуванням RTV (див. додатки).

У таблиці 4.8 наведено ситуації, в яких може бути розглянуто проведення генотипування для визначення профілю резистентності.

**Таблиця 4.8. Огляд варіантів послідовності застосування схем АРТ першого, другого і третього ряду, а також пріоритетних та альтернативних схем першого ряду для дорослих, підлітків і дітей**

Вікові групи	Схема першого ряду	Схема другого ряду	Схема третього ряду
Дорослі та підлітки	Два НІЗТ+DTG	Два НІЗТ+ATV/r (або LPV/r)	DRV/r <sup>a</sup> +1–2 НІЗТ±DTG <sup>b</sup> Слід оптимізувати схему за допомогою профілю генотипу (якщо LPV застосовують в АРТ другого ряду)
		Два НІЗТ+DRV/r	Слід оптимізувати схему за допомогою профілю генотипу
	Два НІЗТ+EFV	Два НІЗТ+DTG	Два НІЗТ+(ATV/r, DRV/r або LPV/r)±DTG <sup>b</sup>
Діти	Два НІЗТ+DTG	Два НІЗТ+LPV/r (або ATV/r) <sup>b</sup>	DRV/r <sup>a,r</sup> +1–2 НІЗТ±DTG <sup>b,d</sup> Слід оптимізувати схему за допомогою профілю генотипу для дітей молодше трьох років
	Два НІЗТ+LPV/r	Два НІЗТ+DTG	DRV/r <sup>a,r</sup> +1–2 НІЗТ±DTG <sup>b,d</sup> Слід оптимізувати схему за допомогою профілю генотипу для дітей молодше трьох років
	Два НІЗТ+ННІЗТ	Два НІЗТ+DTG	Два НІЗТ+(ATV/r, LPV/r або DRV/r <sup>r</sup> )±DTG <sup>d</sup>

<sup>a</sup>В дозі 600/100 мг двічі на добу.

<sup>b</sup>В дозі 50 мг двічі на добу.

<sup>в</sup>Посилений III.

<sup>г</sup>DRV не можна використовувати для лікування дітей молодше трьох років.

<sup>д</sup>Для вікових та вагових груп, для яких було схвалено дозування DTG (з масою тіла <20 кг).

### Обґрунтування рекомендації

Група з розробки настанови розглянула витрати, співвідношення вартості/ефективності, прийнятність, доцільність та соціальну справедливість і дійшла висновку, що схема на основі DTG є справедливим, прийнятним, доцільним та економічно ефективним варіантом (77, 79).

#### **Вставка 4.3. Застосування схеми TDF+3TC+DTG в АРТ другого ряду після невдачі лікування за схемою TDF+3TC (або FTC)+EFV: міркування щодо резистентності до лікарських засобів**

Застосування DTG у поєднанні з оптимальною основою із двох НІЗТ можна вважати пріоритетною схемою та рекомендувати як найкращу практику (AZT+3TC слід застосовувати як основу НІЗТ у схемі другого ряду за умови невдачі лікування за схемою TDF+3TC (або FTC) першого ряду і навпаки). Хоча застосування TDF+3TC (або FTC)+DTG в АРТ другого ряду після невдачі лікування за схемою TDF+3TC (або FTC)+EFV може мати



програмні переваги, існують певні занепокоєння щодо потенційного використання неоптимальної терапії. Резистентність до TDF і ЗТС є поширеною серед людей, у яких АРТ на основі ННІЗТ виявилася неефективною; близько двох третин людей мають резистентність до TDF, а переважна більшість – до ЗТС (85).

На сьогодні виявлено обмежені дані щодо ефективності DTG у поєднанні з основою із двох НІЗТ, активність якої порушена через наявність основних мутацій, пов'язаних з резистентністю до НІЗТ; тому рекомендовано застосовувати DTG у поєднанні з оптимальною основою.

У дослідженні DAWNING пацієнтів переводили з АРТ на основі ННІЗТ до схеми, що складається з DTG та принаймні одного активного НІЗТ за результатами генотипування із визначенням профілю резистентності. Незважаючи на ефективність DTG у поєднанні з принаймні одним активним НІЗТ у людей з невдачею лікування на основі ННІЗТ, за даними ретроспективного аналізу, вибір послідовності застосування основи з двох НІЗТ згідно рекомендацій ВООЗ дозволив досягти помірного, але значно більшого пригнічення вірусного навантаження (98).

До того ж DTG ще не оцінювали безпосередньо у поєднанні з основою із двох НІЗТ, яка за прогнозами генотипування буде неактивною, але результати досліджень монотерапії DTG свідчать про неприйнятні показники вірусологічної невдачі з розширенням мутацій до ПЛІ серед незадовільних результатів (107, 108).

Загалом, обмежені фактичні дані свідчать на користь застосування DTG у поєднанні з TDF і ЗТС як препаратів АРТ другого ряду для людей з невдачею лікування за схемою TDF+ЗТС (або FTC)+EFV першого ряду. Необхідним є отримання додаткових даних про ефективність DTG у людей з резистентністю до ЗТС і TDF (109). У країнах, що переходять на DTG, необхідно проводити загальний ретельний моніторинг щодо можливого виникнення резистентності до цього препарату.

З 2019 р. було отримано додаткові дані досліджень щодо вивчення особливостей переходу на схеми із вмістом DTG. Під час випробування NADIA щодо АРТ другого ряду, проведеного у семи регіонах Африки на південь від Сахари, досліджували, чи не поступається ефективність АРТ другого ряду на основі DTG одноразовому щоденному застосуванню DRV, посиленого RTV (800 мг/100 мг), і чи не менш ефективною є схема TDF+ЗТС порівняно до комбінації AZT+ЗТС (115). На початковому етапі серед 464 учасників 50% мали мутацію резистентності до лікарських засобів K65R, а 87% – M184V. У 58% всіх учасників було відзначено резистентність до TDF середнього та високого рівня, а у 92% – резистентність до ЗТС. Вірусне навантаження через 48 тижнів становило <400 копій/мл у 90,2% в групі DTG і у 91,7% в групі DRV/r, що підтверджує зазначену не меншу ефективність DTG. Частка осіб з підтвердженою вірусологічною невдачею >1000 копій/мл становила близько 6% у кожній

групі, без відмінностей між групами ( $p=0,90$ ). Чотири учасники з вірусологічною невдачею у групі DTG мали значні мутації резистентності до DTG, що призвело до виникнення резистентності середнього або високого рівня. Висновки дослідження NADIA полягали у тому, що DTG із двома НІЗТ дуже ефективно пригнічує вірусне навантаження після 48 тижнів лікування навіть у популяції з високим рівнем резистентності до НІЗТ і відсутністю прогнозованої активності призначених НІЗТ, а тенофовір можна продовжувати застосовувати в АРТ другого ряду без переведення на AZT, зберігаючи переваги для користувачів і програм.

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Необхідним є отримання додаткових фактичних даних щодо планового застосування схеми TDF+3TC+DTG в АРТ другого ряду після невдачі лікування за схемою TDF+3TC (або FTC)+EFV, зокрема додаткових даних щодо ефективності використання DTG у людей з резистентністю до 3TC та TDF (109).

У країнах, що переходять на DTG, необхідно впровадити загальний моніторинг щодо можливого виникнення резистентності до цього препарату.

Також необхідним є проведення додаткових досліджень для кращого розуміння стратегії вибору і послідовності застосування препаратів в АРТ другого і третього ряду, зокрема у дітей та підлітків. Результати поточних досліджень, в яких порівнюють застосування DTG та ІІІІ у поєднанні з іншими класами АРВ-препаратів, нададуть більше даних щодо ефективних схем другого ряду, зокрема НІЗТ-щадних схем та підходів з обмеженим застосуванням НІЗТ.

Залишкова активність НІЗТ у схемах з TDF, 3TC та FTC або зниження реплікації вірусу, ймовірно, можливі за наявності певних мутацій резистентності і можуть забезпечити деякий захист від набуття резистентності до DTG, проте ані у клінічних випробуваннях, ані в обсерваційних дослідженнях не оцінювали такий вплив у людей, які отримували наведену вище схему.

### **4.6.3. АРТ третього ряду**

#### **Рекомендації (2013 р.)**

Керівникам національних програм слід розробити стратегії АРТ третього ряду (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Схеми третього ряду повинні включати нові препарати з мінімальним ризиком виникнення перехресної резистентності до раніше використовуваних схем, зокрема на основі ІІІІ, ННІЗТ та ІІІ другого покоління (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Люди з невдачею лікування за схемою АРТ другого ряду, за відсутності нових варіантів АРВ-препаратів, повинні продовжувати застосування переносимої схеми (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

*Джерело: Зведена настанова ВООЗ щодо використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позиції громадського здоров'я (155).*

### **Передумови**

ВООЗ продовжує стежити за появою доказових даних щодо АРТ третього ряду. У 2010 р. ВООЗ було розроблено рекомендації щодо АРТ третього ряду із врахуванням обмежених фактичних даних для лікування осіб з невдачею терапії другого ряду (147). Хоча було проведено декілька досліджень щодо нових препаратів, дані когортного дослідження свідчать про високий рівень смертності серед людей з невдачею АРТ другого ряду (148). Були рекомендовані «схеми порятунку» з використанням нових препаратів, а саме – DRV/r, ETV та RAL, у комбінації або окремо від раніше застосовуваних АРВ-препаратів, що потенційно підтримують залишкову вірусологічну активність, зокрема класу препаратів НІЗТ (146, 149, 150). Ці рекомендації було підтверджено у 2013 р. після отримання додаткових даних випробувань (151–154), проте було наголошено на необхідності проведення додаткових клінічних досліджень та отримання даних щодо впровадження для розроблення стратегій і політики щодо АРТ третього ряду з позиції охорони громадського здоров'я (155).

### **Обґрунтування та доказові дані**

Нещодавно було отримано дані декількох рандомізованих контрольованих та обсерваційних когортних досліджень щодо застосування схем на основі DRV/r, ETV, DTG і RAL у дорослих, які раніше вже отримували лікування; дані проспективних досліджень свідчать про те, що застосування більшості з цих АРВ-препаратів є ефективним у дітей та підлітків, проте більшість досліджень було проведено у країнах із середнім і високим рівнем доходів (156–164). Загалом, було підтверджено ефективність нових препаратів, зокрема ІПЛІ, ІП та НІЗТ другого покоління, у людей з невдачею лікування при застосуванні поточних схеми АРТ другого ряду. Проте у людей, які вже отримували АРТ і для яких схеми першого і другого ряду виявилися неефективними, часто виявляють множинну резистентність до препаратів НІЗТ зі зниженням вірусологічної ефективності; до того ж існує деяка невизначеність щодо того, чи дозволяє продовження або повторне циклічне застосування раніше використовуваних НІЗТ отримати сприятливий ефект завдяки зниженню реплікації вірусу та/або посиленню чутливості, яке було відзначено *in vitro* та спричинено певними мутаціями, у поєднанні з деякою залишковою противірусною активністю цих препаратів (129, 165). Крім того, оскільки застосування препаратів НІЗТ часто супроводжується виникненням кумулятивної токсичності, продовження їхнього використання у схемах третього ряду може виявитися неоптимальним варіантом, що призведе до збільшення добової кількості таблеток і ризику виникнення взаємодії між лікарськими засобами. На сьогодні доцільніше відмовитися від НІЗТ у схемах третього ряду через підвищення доступності нових класів АРВ-препаратів з різними профілями резистентності.

Було проведено систематичний огляд та мережевий метааналіз для порівняння ефективності використання нових НІЗТ-щадних схем (тобто схем,

які не включають НІЗТ та містять нові препарати з мінімальним ризиком виникнення перехресної резистентності до раніше застосовуваних схем) та нових схем з НІЗТ у людей з невдачею АРТ першого і другого ряду. За даними парного метааналізу, ефективність НІЗТ-щадних схем та схем з НІЗТ була порівнюваною щодо рівня пригнічення вірусного навантаження. Щодо інших результатів, отримані дані свідчать про те, що НІЗТ-щадні режими можуть мати кращу переносимість, але необхідним є отримання додаткових доказових даних серед людей з великим досвідом лікування (166).

За даними нещодавно проведеного дослідження АСТГ А5288 фази 4 щодо АРТ третього ряду було виявлено, що схеми, які містять DRV/r+RAL, були ефективними у пригніченні вірусного навантаження в тих осіб, у яких раніше вже було виявлено резистентність до LPV/r перед призначенням АРТ третього ряду. У дослідженні також зазначено, яким чином генотипування може допомогти у визначенні схеми АРТ третього ряду, яка забезпечить пригнічення вірусного навантаження (167).

**Таблиця 4.9. Огляд варіантів послідовності застосування схем АРТ першого, другого і третього ряду, а також пріоритетних та альтернативних схем першого ряду для дорослих, підлітків і дітей**

Вікові групи	Схема першого ряду	Схема другого ряду	Схема третього ряду
Дорослі та підлітки	Два НІЗТ+DTG	Два НІЗТ+ATV/r (або LPV/r)	DRV/r <sup>a</sup> +1–2 НІЗТ±DTG <sup>b</sup> Слід оптимізувати схему за допомогою профілю генотипу (якщо LPV застосовують в АРТ другого ряду)
		Два НІЗТ+DRV/r	Слід оптимізувати схему за допомогою профілю генотипу
	Два НІЗТ+EFV	Два НІЗТ+DTG	Два НІЗТ+(ATV/r, DRV/r або LPV/r)±DTG <sup>b</sup>
Діти	Два НІЗТ+DTG	Два НІЗТ+LPV/r (або ATV/r)	DRV/r <sup>b</sup> +1–2 НІЗТ±DTG <sup>c</sup> Слід оптимізувати схему за допомогою профілю генотипу для дітей молодше трьох років
	Два НІЗТ+LPV/r	Два НІЗТ+DTG	DRV/r <sup>b</sup> +1–2 НІЗТ±DTG <sup>c</sup> Слід оптимізувати схему за допомогою профілю генотипу для дітей молодше трьох років
	Два НІЗТ+ННІЗТ	Два НІЗТ+DTG	Два НІЗТ+(ATV/r, LPV/r або DRV/r <sup>b</sup> )±DTG <sup>c</sup>

<sup>a</sup>В дозі 600/100 мг двічі на добу.

<sup>b</sup>В дозі 50 мг двічі на добу.

<sup>c</sup>DRV не можна використовувати для лікування дітей молодше трьох років.

<sup>d</sup>Для дітей віком старше 4 тижнів та масою тіла не менше 3 кг.

### **Міркування щодо впровадження**

За підрахунками ВООЗ, для лікування менше 1% людей, які отримують АРТ загалом у світі, застосовують схеми третього ряду, але попит на схеми третього ряду буде зростати у міру розширення доступу до моніторингу вірусного навантаження та застосування АРТ першого та другого ряду (168). Препарати для АРТ третього ряду здебільшого мають вищу вартість, ніж препарати для схем першого та другого ряду, що може бути перешкодою для застосування схем третього ряду у багатьох країнах з обмеженими ресурсами. Хоча розроблення політики впровадження АРТ третього ряду є бажаним, це не повинно ставити під загрозу доступ до АРТ першого та другого ряду.

### **Міркування щодо послідовності застосування препаратів після невдачі АРТ першого та другого ряду**

Для АРТ третього ряду у людей з неефективністю схем першого ряду на основі ННЗТ і другого ряду на основі DTG слід розглянути схему на основі ІІ. У цьому разі вибір ІІ (ATV/r, DRV/r або LPV/r) залежить від вартості, доступності та доцільності використання. У людей з неефективністю схеми першого ряду на основі DTG та схеми другого ряду на основі ATV/r (або LPV/r) використання DRV/r (в дозі 600/100 мг два рази на добу) у поєднанні з двома ННЗТ і можливим додаванням DTG (в дозі 50 мг два рази на добу) є задовільним варіантом для АРТ третього ряду (див. таблицю 4.8). За можливості, доцільним є проведення генотипування при визначенні оптимального складу схеми для АРТ третього ряду, зокрема використання основи з двох ННЗТ.

### **Особливі міркування щодо дітей, підлітків та вагітних жінок**

Було проведено обмежену кількість досліджень щодо застосування багатьох нових АРВ-препаратів у схемах третього ряду для дітей та підлітків, а також під час вагітності та грудного вигодовування. Особливо бракує даних щодо фармакокінетики та безпечності. З огляду на це необхідним є визначення стратегії, що врівноважить переваги та ризики, якщо АРТ другого ряду виявляється неефективною.

Враховуючи обмеженість даних, для лікування дітей у схемах третього ряду рекомендовано застосовувати DRV та DTG (169). Існує певна невизначеність щодо того, чи слід застосовувати ці препарати у комбінації або як частину стандартної схеми лікування на основі двох ННЗТ. DRV не слід застосовувати для лікування дітей віком молодше трьох років, а у формі окремого препарату він доступний лише в окремих країнах через донатаційні програми (169). RAL є альтернативним варіантом для застосування у дітей з неефективністю АРТ другого ряду на основі ІІ, а можливість його використання слід розглядати, якщо застосування DTG не є можливим.

У дітей з неефективністю схеми другого ряду, за відсутності нових варіантів АРВ-препаратів, слід продовжувати застосування переносимої схеми, аналогічної до тієї, що використовують у дорослих. Якщо АРТ припинено, слід звернути увагу на профілактику опортуністичних інфекцій, полегшення симптомів та знеболення.

Існують обмежені дані щодо застосування нових препаратів третього ряду у вагітних жінок або жінок, що годують грудьми.

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Необхідним є проведення подальших досліджень для визначення стратегій АРТ третього ряду в умовах обмежених ресурсів. До пріоритетних напрямків належать моніторинг критичних результатів лікування у людей, які отримують АРТ другого ряду, розроблення термостійких лікарських форм DRV/r і оцінювання фармакокінетики, безпеки та ефективності нових препаратів, використання яких ще не було вивчено у дітей, підлітків та вагітних жінок.

#### 4.7. Моніторинг відповіді на АРТ

##### **Рекомендації щодо моніторингу лікування (2013, 2016 та 2021 рр.)**

###### *Пріоритетний підхід до моніторингу*

Визначення вірусного навантаження рекомендовано як кращий підхід до моніторингу для виявлення та підтвердження неефективності лікування<sup>а</sup> (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

Для моніторингу лікування у людей, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, можна використовувати тестування для визначення вірусного навантаження у місці надання медичної допомоги<sup>б</sup> (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних*).

###### *Періодичність проведення моніторингу лікування*

Плановий моніторинг вірусного навантаження можна проводити через 6 міс, 12 міс, а потім – кожні 12 міс з моменту призначення АРТ для синхронізації з плановим звітом про моніторинг та оцінювання<sup>в</sup> (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

###### *Роль моніторингу кількості клітин CD4*

В умовах доступності планового моніторингу вірусного навантаження моніторинг кількості клітин CD4<sup>г</sup> може бути припинено в осіб, що знаходяться на АРТ<sup>д</sup> (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

###### *В умовах недоступності моніторингу вірусного навантаження*

В умовах недоступності тестування на вірусне навантаження для виявлення невдачі лікування слід використовувати показники кількості клітин CD4 та клінічний моніторинг (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

###### *Використання зразків СКК*

Для визначення вірусного навантаження ВІЛ можна використовувати зразки СКК венозної або капілярної цільної крові. Для виявлення вірусологічної невдачі у зразках СКК можна використовувати поріг у 1000 копій/мл, встановлений для тестування зразків плазми крові<sup>а</sup> (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

<sup>а</sup>Для визначення вірусного навантаження перевагу надають використанню зразків плазми крові. За наявності логістичних, інфраструктурних та експлуатаційних перешкод, що заважають проведенню регулярного моніторингу вірусного навантаження з використанням зразків плазми крові, рекомендовано використовувати зразки СКК.



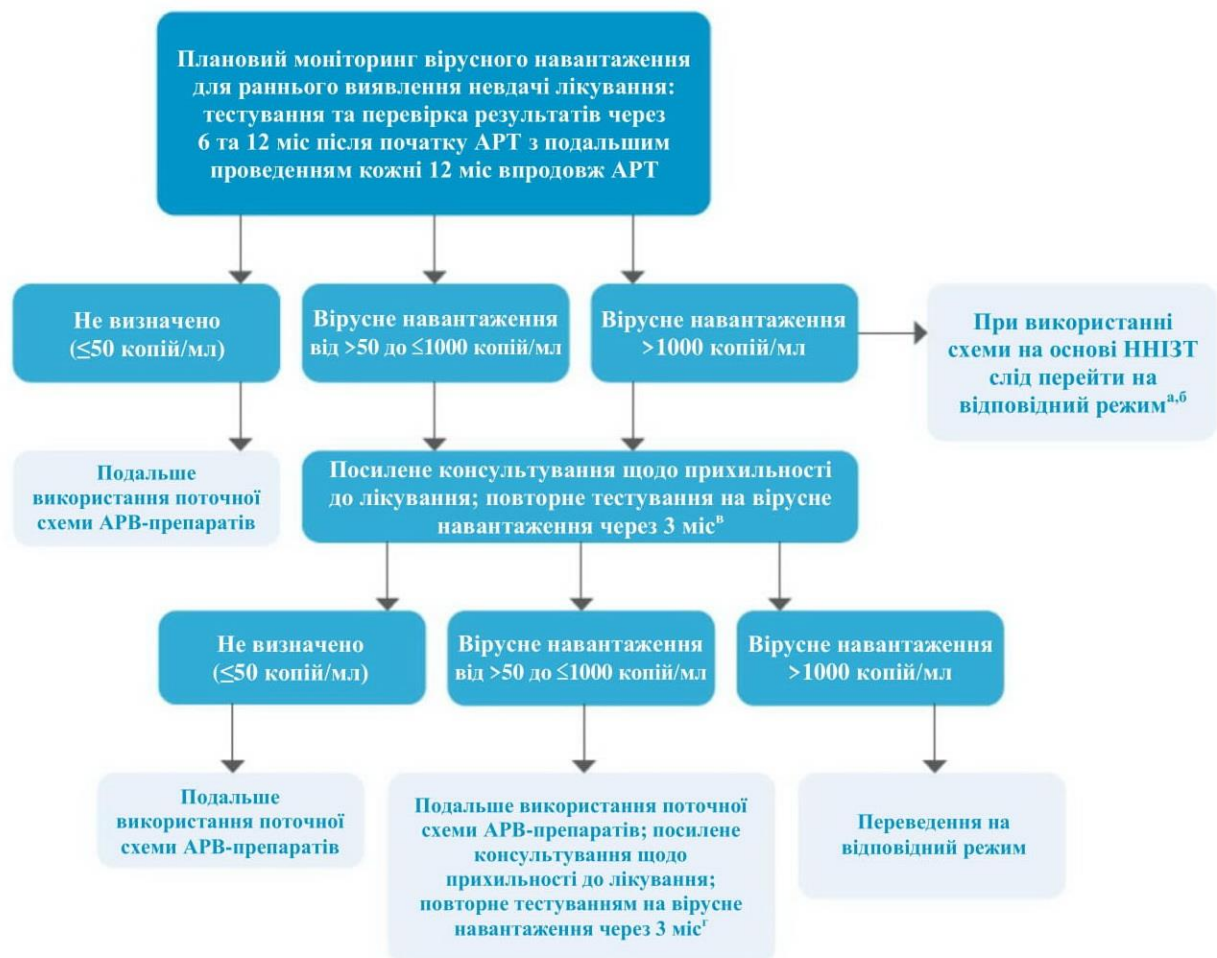
<sup>б</sup>Див. розділ 4.7 щодо використання тестування для визначення вірусного навантаження у пункті надання медичної допомоги.

<sup>в</sup>Див. рисунок 4.2 щодо оновленого алгоритму моніторингу лікування.

<sup>г</sup>Періодичність визначення та використання показників CD4 залишаються такими самими, що і у Зведеній настанові ВООЗ 2016 р. (3).

<sup>д</sup>Знаходження на АРТ передбачає пригнічення вірусного навантаження (див. розділ 7.3).

Джерела: Зведена настанова ВООЗ щодо використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позиції громадського здоров'я (155); Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (3); Оновлена настанова ВООЗ щодо профілактики ВІЛ, діагностики немовлят, початку антиретровірусної терапії та моніторингу (62).



**Примітка.** Консультування щодо прихильності до лікування слід проводити під кожного відвідування, надаючи йому пріоритет протягом усього лікування, щоб забезпечити збереження вірусологічної супресії.

<sup>а</sup>Слід розглянути можливість переходу після першого підвищення показника вірусного навантаження.

<sup>б</sup>Перед зміною режиму можна провести повторне тестування на вірусне навантаження, якщо схеми на основі DTG недоступні та існує можливість швидкого отримання результатів тестування на вірусне навантаження.

<sup>в</sup>Проведення тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги з отриманням результату того ж дня, якщо це можливо. Якщо це неможливо, передача

зразків для визначення вірусного навантаження та отримання результатів повторного тестування повинні мати пріоритет при проведенні дослідження у лабораторії (включаючи взяття зразків, тестування та повернення результатів). Див. розділ 4.7.2 щодо тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги.

<sup>†</sup>Слід розглянути можливість заміни АРТ у людей, що отримують схеми на основі ННІЗТ, враховуючи клінічні аспекти та вирішення проблем недостатньої прихильності до лікування.

## Рисунок 4.2. Оновлений у 2021 р. алгоритм моніторингу лікування

### 4.7.1. Моніторинг на початку АРТ

Клінічне обстеження та діагностичне тестування відіграють ключову роль при оцінюванні стану осіб після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції для визначення ризику виникнення токсичності, наявності коінфекцій, неінфекційних та інших супутніх захворювань, які можуть вплинути на результати лікування. У таблиці 4.10 узагальнено рекомендовані лабораторні тести для скринінгу та моніторингу, а також підходи для виявлення коінфекцій та неінфекційних захворювань.

**Таблиця 4.10. Рекомендовані тести і підходи до скринінгу та моніторингу при ВІЛ-інфекції для виявлення коінфекцій та неінфекційних захворювань**

Етап боротьби із ВІЛ	Рекомендовано	Бажано
Отримання АРТ	Тестування на вірусне навантаження через 6 та 12 міс після початку АРТ, а потім – кожні 12 місяців.  Визначення кількості клітин CD4 кожні 6 міс до початку отримання АРТ.	Визначення рівня креатиніну у сироватці крові та рШКФ при застосуванні TDF <sup>a</sup> .  Тест на вагітність для жінок репродуктивного віку, які не планують вагітність та отримують DTG або EFV в дозі 400 мг.
Підозра щодо неефективності лікування	Визначення рівня креатиніну у сироватці крові та рШКФ при застосуванні TDF <sup>a</sup> .  Тест на вагітність для жінок репродуктивного віку, які не планують вагітність та отримують DTG або EFV в дозі 400 мг.	Серологічне дослідження щодо ВГВ (HBsAg) <sup>б,в</sup> (перед зміною схеми АРТ, якщо це тестування не проводили або якщо результат був негативним на вихідному рівні, а після цього людина не отримала щеплення).

<sup>a</sup>Слід розглянути можливість наявності неінфекційних захворювань, які можуть вплинути на АРТ, зокрема артеріальної гіпертензії та інших серцево-судинних захворювань, цукрового діабету і ТБ, відповідно до протоколу ВООЗ PEN, Програми ВООЗ з покращення обслуговування осіб з психічними та неврологічними розладами, а також з розладами,



спричиненими вживанням психоактивних речовин (mhGAP) або згідно до національних протоколів (див. розділ 6). Моніторинг може включати ряд тестів, зокрема визначення рівня креатиніну у сироватці крові та рШКФ, вміст фосфатів у сироватці крові, проведення аналізу сечі на протейнурію та глюкозурію.

<sup>б</sup>За можливості, перед початком лікування слід провести тестування на HBsAg для виявлення людей з коінфекцією ВІЛ та ВГВ, у яких схеми АРТ мають містити TDF.

<sup>в</sup>Для людей з коінфекцією ВІЛ та ВГВ, які вже використовують схеми із вмістом TDF та у яких відзначено невдачу АРТ, НІЗТ слід зберегти у схемі другого ряду.

#### 4.7.2. Моніторинг під час АРТ

##### Передумови

Проведення моніторингу у людей, що отримують АРТ, є важливим для забезпечення ефективності лікування, виявлення недостатньої прихильності до лікування та прийняття рішення про заміну схеми АРТ у разі неефективності лікування. Порівняно до клінічного або імунологічного моніторингу, тестування на вірусне навантаження забезпечує раннє та більш точне виявлення невдачі лікування, що свідчить про необхідність переходу від препаратів першого ряду до схеми другого ряду, знижуючи ризик прогресування мутацій резистентності до лікарських засобів та покращуючи клінічні показники (170). Визначення рівня вірусного навантаження також допомагає розрізнити невдачу лікування та порушення дотримання режиму після посилення підтримки прихильності до лікування. Крім того, тестування на вірусне навантаження дає певний рівень розуміння, контролю та мотивації щодо дотримання режиму лікування при ВІЛ-інфекції.

Тестування на вірусне навантаження наполегливо рекомендовано використовувати як підхід до моніторингу лікування у людей, які живуть з ВІЛ, починаючи з 2016 р. Було розроблено алгоритм моніторингу лікування, який допомагає у виявленні людей, що потребують переходу на АРТ другого ряду при підозрі на резистентність до АРВ-препаратів (3).

З часу розроблення алгоритму моніторингу вірусного навантаження у 2016 р. програми АРТ у країнах з низьким та середнім рівнем доходу було модифіковано, що значною мірою змінило клінічний контекст АРТ. Ключові зміни у програмах стосуються впровадження швидкого початку АРТ (у день встановлення діагнозу ВІЛ) та переходу від схем АРТ першого ряду із вмістом ННІЗТ до ІІІ, що мають дуже високий бар'єр резистентності до лікарських засобів, насамперед від EFV до DTG (77, 172). Крім того, з часом загальні показники попередньої резистентності до препаратів класу ННІЗТ суттєво підвищились (85).

**Таблиця 4.11. Визначення ВООЗ клінічної, імунологічної та вірусологічної невдачі для прийняття рішення про заміну схем АРТ**

Тип невдачі лікування	Визначення	Коментарі
Клінічна невдача	Дорослі та підлітки Вперше виявлений або повторюваний клінічний випадок, що свідчить про імунодефіцит важкого	Слід виключити наявність запального СВІС, що виникає після початку АРТ.

Тип невдачі лікування	Визначення	Коментарі
	<p>перебігу (4-та клінічна стадія ВІЛ за класифікацією ВООЗ<sup>a</sup>) через півроку ефективного лікування.</p> <p><b>Діти</b> Вперше виявлений або повторюваний клінічний випадок, що свідчить про імунодефіцит важкого перебігу (3-тя або 4-та клінічна стадія ВІЛ за класифікацією ВООЗ; за винятком ТБ), через півроку ефективного лікування.</p>	<p>У дорослих деякі стадії клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ (легеневий ТБ та гострі бактеріальні інфекції) також можуть свідчити про неефективність лікування<sup>a</sup>.</p>
Імунологічна невдача	<p><b>Дорослі та підлітки</b> Кількість клітин CD4 250 клітин/мм<sup>3</sup> після клінічної невдачі<sup>b</sup> або стійкий показник кількості клітин CD4 нижче 100 клітин/мм<sup>3</sup>.</p> <p><b>Діти</b> <i>Віком менше 5 років</i> Стійкий показник кількості клітин CD4 нижче 200 клітин/мм<sup>3</sup>. <i>Віком старше 5 років</i> Стійкий показник кількості клітин CD4 нижче 100 клітин/мм<sup>3</sup>.</p>	<p>Без супутньої або нещодавно перенесеної інфекції, яка може призвести до тимчасового зниження кількості клітин CD4.</p> <p>Поточні клінічні та імунологічні критерії ВООЗ мають низьку чутливість та низьке позитивне прогностичне значення для виявлення осіб з вірусологічною невдачею. На сьогодні не існує альтернативного варіанту виявлення неефективності лікування та підтвердження імунологічної невдачі.</p>
Вірусологічна невдача	<p>Вірусне навантаження понад 1000 копій/мл за результатами двох послідовних тестувань на вірусне навантаження через 3 міс з наданням підтримки щодо прихильності до лікування після першого тестування. У людей, що отримують схеми на основі ННЗТ, після отримання першого результату тестування на вірусне</p>	<p>Людина повинна отримувати АРТ протягом 6 міс перш ніж буде встановлено, що схема є неефективною.</p> <p>Люди з вірусним навантаженням від &gt;50 до &lt;1000 копій/мл, мають дотримуватись режиму АРТ, отримувати консультації з посилення прихильності до лікування та повторити тестування на вірусне навантаження через 3 міс.</p>

Тип невдачі лікування	Визначення	Коментарі
	навантаження >1000 копій/мл схему АРТ слід змінити.	У людей, що отримують АРТ на основі ННІЗТ, після отримання другого результату тестування на вірусне навантаження у діапазоні від >50 до <1000 копій/мл слід розглянути можливість заміни схеми АРТ.

<sup>a</sup>Див. розділ 5 та перелік клінічних станів, пов'язаних із прогресуючою ВІЛ-інфекцією або важкою стадією ВІЛ, пов'язаною з імунодефіцитом, у Зведеній настанові ВООЗ 2016 р. (3).

<sup>b</sup>У попередніх рекомендаціях імунологічну невдачу визначали за зниженням показників порівняно до вихідного рівня, що більше не використовують, враховуючи початок лікування незалежно від кількості клітин CD4. Поріг показника кількості клітин CD4 у 250 клітин/мм<sup>3</sup> при клінічній невдачі базується на огляді даних з Уганди та Зімбабве (171).

При перегляді алгоритму було враховано чотири ключові аспекти:

- терміни проведення першого тестування на вірусне навантаження;
- терміни повторного тестування на вірусне навантаження, якщо у попередньому тестуванні було отримано підвищені показники;
- негайна (за результатами одного тестування на вірусне навантаження) зміна режиму АРТ у людей, що отримують схеми на основі ННІЗТ;
- порогове значення невдачі лікування.

#### **Обґрунтування та доказові дані**

##### *Терміни проведення першого тестування на вірусне навантаження*

Було розглянуто можливість більш раннього проведення тестування на вірусне навантаження через занепокоєння щодо наявності високого рівня попередньої резистентності до препаратів класу ННІЗТ до початку лікування у людей, яким призначено АРТ на основі ННІЗТ. Перше тестування на вірусне навантаження, проведене через 1–3 міс після початку АРТ, може сприяти більш ранньому виявленню неналежного рівня прихильності та/або потенційної попередньої резистентності ще до початку лікування, що може негативно вплинути на ефективність терапії, порівняно до запропонованого на сьогодні терміну через 6 міс від початку АРТ. Проте більш раннє проведення першого тестування на вірусне навантаження може призвести до непоказаного переходу на схеми лікування другого ряду.

За даними об'єднаного аналізу (173) серед дорослих (за винятком вагітних жінок), до якого було включено шість досліджень (174–179) із залученням людей, що отримували АРТ протягом одного місяця, у 70% осіб, які отримували схеми на основі DTG, показник пригнічення вірусного навантаження становив <50 копій/мл проти лише 20% осіб, що отримували схеми на основі EFV. Через три місяці у 87% осіб, що отримували схеми на основі DTG, та у 63% осіб, що отримували схеми на основі EFV, було досягнуто пригнічення вірусного навантаження. Через півроку в обох групах було виявлено незначні відмінності у загальних показниках пригнічення вірусного навантаження до <50 копій/мл. За даними рандомізованих та

обсерваційних досліджень, немовлятам та дітям може знадобитися більше часу, ніж дорослим, для досягнення пригнічення вірусного навантаження. Наприклад, у дослідженні ARROW було встановлено, що лише у 40% та 57% дітей, які отримували схеми на основі LPV/r, було досягнуто пригнічення вірусного навантаження до <400 копій/мл через 1 та 3 міс відповідно після початку АРТ на основі ННІЗТ порівняно до 94% через півроку (180). У дослідженні IMPAАСТ P1060 81% дітей, які отримували АРТ на основі LPV/r, досягли вірусологічної супресії <50 копій/мл через 6 міс, проте цей показник становив лише 59% у дітей, що отримували АРТ на основі NVP (181).

Показник раннього досягнення вірусологічної супресії був значно нижчим серед людей з вихідним вірусним навантаженням понад 100 000 копій/мл, а рівень пригнічення вірусного навантаження залишався низьким через один місяць лікування навіть у людей, що отримували схеми на основі DTG (173). Так само, діти з показником вірусного навантаження понад 100 000 копій/мл мали низький рівень пригнічення вірусного навантаження через 1–3 міс від початку АРТ.

Раннє виявлення невдачі лікування через наявність попередньої резистентності до лікарських засобів було б корисним, особливо в осіб, які розпочинають АРТ за схемою на основі ННІЗТ. Проте досягнення балансу із потенційно завищеною переоцінкою неефективності лікування, коли рівень вірусного навантаження перевіряють занадто рано, що призводить до подальшої непоказаної зміни схеми АРТ, є критичним. Алгоритм моніторингу лікування 2016 р. передбачає, що перше тестування на вірусне навантаження проводять через 6 міс від початку АРТ; проте дані практичного досвіду свідчать, що у більшості людей, які живуть з ВІЛ, взяття зразків, проведення тестування та отримання результатів відбувається після цього встановленого періоду. В оновленому алгоритмі моніторингу лікування рекомендовано впровадження можливості проведення більш раннього тестування на вірусне навантаження з повторною перевіркою через 6 міс від початку АРТ.

*Терміни повторного тестування на вірусне навантаження, якщо у попередньому тестуванні було отримано підвищені показники*

Поточний алгоритм моніторингу вірусного навантаження передбачає проведення повторного тестування на вірусне навантаження через 3–6 міс після отримання початкового підвищеного результату (>1000 копій/мл). За даними огляду літератури, 3–6 міс вважають недостатнім терміном, а час повторного тестування на вірусне навантаження не було узгоджено, що призводить до значної затримки у проведенні повторного тестування (173). Деякі фактори сприяли збільшенню терміну проведення повторного тестування, зокрема затримка при транспортуванні зразків, затримка тестування на лабораторному рівні, проблеми із поверненням результатів з лабораторії, перешкоди у поверненні результатів на рівні медичного закладу та фактори, що перешкоджають поверненню пацієнта для отримання консультування та/або проведення повторного тестування на вірусне навантаження.

Визначений і більш точний термін проведення повторного тестування на вірусне навантаження може сприяти підвищенню узгодженості дій та прихильності до лікування, наголошуючи на важливості своєчасного

проведення повторного тестування на вірусне навантаження. Крім того, повторне тестування на вірусне навантаження раніше ніж через 6 міс може мінімізувати прогресування резистентності до лікарських засобів, особливо у людей, що отримують схеми на основі ННІЗТ, та знизити потенційний ризик подальшої передачі ВІЛ-інфекції. Проте тестування на вірусне навантаження через місяць після отримання підвищених показників попереднього тестування може призвести до переоцінювання невдачі лікування та непоказаного припинення лікування, коли люди можуть потребувати більшого проміжку часу для досягнення пригнічення вірусного навантаження після консультування з прихильності до лікування. Тому проведення другого тестування на вірусне навантаження раніше – через 3 міс після отримання підвищених показників попереднього тестування – може сприяти отриманню більш швидких клінічних результатів, попередженню ризику подальшого розвитку резистентності до АРВ-препаратів та передачі вірусу, резистентного до лікарських засобів.

Крім того, рекомендовано розглянути можливість проведення повторного тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги для забезпечення більш швидкого повернення результатів тестування та оперативного прийняття клінічних рішень.

*Негайна (за результатами одного тестування на вірусне навантаження) зміна режиму АРТ у людей, що отримують схеми на основі ННІЗТ*

Зміну схеми після отримання одного результату з підвищеним рівнем вірусного навантаження розглядали лише для схем на основі ННІЗТ, проте це не стосується схем на основі DTG або ПІ.

У людей з невдачею АРТ на основі ННІЗТ у країнах з низьким та середнім рівнем доходу відзначено високий загальний рівень резистентності до ННІЗТ. Висновки дев'яти національних опитувань щодо набуття резистентності до лікарських засобів, виявленої за результатом одного тестування на вірусне навантаження, серед дорослих свідчать, що поширеність резистентності до ННІЗТ через 12 міс після початку АРТ коливалася від 50% в Есватіні до 97% в Уганді, а через 48 міс або пізніше від початку АРТ – від 71% у Нікарагуа до 92% у Сенегалі (85). У двох дослідженнях було проаналізовано показники резистентності до лікарських засобів серед дорослих, які живуть з ВІЛ та отримують схеми TDF+3TC або FTC+EFV, у декількох країнах з низьким та середнім рівнем доходу (182, 183). У період з 1998 по 2015 рр. серед дорослих, що отримували схеми із вмістом TDF, 3TC (або FTC) та EFV (або NVP), поширеність мутацій до ННІЗТ при невдачі лікування коливалася від 42% у Східній Африці до 82% у Західній і Центральній Африці (182). У Південній Африці було відзначено середній показник резистентності до ННІЗТ у 59% (183). Крім того, у дітей та підлітків, що отримували схеми на основі ННІЗТ, було виявлено високий рівень резистентності до лікарських засобів (85).

За даними систематичного огляду та метааналізу (184), у 46% людей, що отримували АРТ першого ряду на основі ННІЗТ, при проведенні наступного тестування на вірусне навантаження було відзначено досягнення вірусологічної супресії, що свідчить про неналежний рівень прихильності до лікування у більшості осіб з підвищеним показником вірусного навантаження за результатами попереднього тестування. Частка повторного досягнення

вірусологічної супресії була нижче серед дітей (31%) та підлітків (40%), ніж серед дорослих (50%). Крім того, за даними декількох опитувань щодо цінностей та вподобань, як підлітки, так і дорослі, які живуть з ВІЛ, висловилися на підтримку надання певного часу для пригнічення вірусного навантаження (62).

За даними моделювання щодо економічної ефективності, перехід у дорослих з АРТ на основі ННІЗТ до АРТ другого ряду після одноразового підвищення вірусного навантаження (>1000 копій/мл) має переваги для здоров'я, зменшує передачу ВІЛ та знижує показники смертності, особливо серед осіб з резистентністю до лікарських засобів (185, 186). Зміна схеми після одноразового підвищеного вірусного навантаження є економічно вигідною, враховуючи поріг економічної ефективності у 500 доларів США для запобігання DALY.

На підсумок, наявні дані свідчать про те, що 40–97% людей у країнах з низьким та середнім рівнем доходу, які отримують схеми АРТ на основі ННІЗТ та мають підвищення вірусного навантаження за результатами одного тестування, матимуть резистентність до лікарських засобів і отримають користь від негайного переходу на АРТ другого ряду. Крім того, незважаючи на рекомендації ВООЗ, мало хто дотримується комплексного підходу до ведення пацієнта з визначальним вірусним навантаженням (консультування щодо прихильності та проведення повторного тестування на вірусне навантаження) в осіб з підвищеним вірусним навантаженням за результатами першого тестування – за наявними доказовими даними, менше 25% проходять повторне тестування на вірусне навантаження (187, 188). Швидка заміна режиму АРТ у людей, що отримують схеми на основі ННІЗТ, сприятиме зменшенню ризику подальшого розвитку резистентності до лікарських засобів та зниженню ризику подальшої передачі ВІЛ, що є надзвичайно важливим, особливо для вагітних жінок та жінок, які годують грудьми. Для швидшого переходу на АРТ другого ряду буде необхідна клінічна підтримка.

Проте деякі люди мають високі показники вірусного навантаження через проблеми із дотриманням режиму лікування, тому слід надати їм підтримку для підвищення рівня прихильності та вирішення цих проблем. Дотримання режиму під час початку АРТ та протягом усього лікування є дуже важливим, тому необхідним є проведення посиленого консультування з прихильності у пацієнтів з підвищеним рівнем вірусного навантаження. Група з розробки настанови визначила, що хоча деякі люди, які живуть з ВІЛ та отримують схеми на основі ННІЗТ, не матимуть резистентності до лікарських засобів і можуть бути без необхідності переведені на АРТ другого ряду, заміна схеми лікування за результатами єдиного тестування на вірусне навантаження у людей, що отримують схеми на основі ННІЗТ, може призвести до значних переваг для особистого та громадського здоров'я. Негайну заміну схеми АРТ після отримання одного результату з підвищенням вірусного навантаження не слід розглядати в осіб, що отримують схеми на основі DTG або ІІ, оскільки, враховуючи наявні дані, ймовірність резистентності є мінімальною.

*Порогове значення невдачі лікування*

При проведенні огляду було виявлено 31 дослідження щодо низькорівневої віремії серед дорослих, що отримували АРТ, з них у 16 досліджували вірусологічну недостатність та/або прогресування захворювання, у 8 оцінювали резистентність до лікарських засобів та у 7 – передачу ВІЛ-інфекції (189). За результатами досліджень повідомляли про поширеність низькорівневої віремії від 3 до 26% (з використанням різних визначень). Низькорівневу віремію загалом визначали за результатами одного або декількох результатів тестування на вірусне навантаження в однієї людини від 50 до 1000 копій/мл, при цьому дослідження включали декілька діапазонів вірусного навантаження менше 1000 копій/мл. Було проведено дослідження зв'язку між низькорівневою віремією та майбутньою вірусологічною невдачею, визначеною як вірусне навантаження >500 або >1000 копій/мл після періоду низькорівневої віремії. Рівень вірусного навантаження нижче 1000 копій/мл зазвичай передбачає вірусологічну невдачу у майбутньому: вірусне навантаження від 50 до 200 копій/мл свідчить про можливість вірусологічної невдачі у майбутньому, а вірусне навантаження від 200 до 500 копій/мл статистично достовірно свідчить про вірусологічну невдачу у майбутньому.

У восьми когортних дослідженнях вивчали розвиток мутацій, пов'язаних з резистентністю до АРВ-препаратів, впродовж періоду низькорівневої віремії. До всіх досліджень було включено осіб із застосуванням в анамнезі схем АРВ-препаратів на основі ННІЗТ та/або ІІ, а до трьох досліджень також було включено осіб, що отримували RAL (клас ІІІІ). В усіх восьми дослідженнях рівень вірусного навантаження до 1000 копій/мл був пов'язаний із розвитком нових мутацій резистентності до препаратів при порівнянні генотипу резистентності до лікарських засобів на початку лікування, у період пригнічення вірусного навантаження та під час або після епізодів низькорівневої віремії (189).

У жодному дослідженні не оцінювали результати у людей, що отримували DTG, тому залишається неясним, чи є низькорівнева віремія клінічно значущим явищем для людей, які отримують схеми на основі DTG або ІІ.

#### *Інфікування ВІЛ*

До огляду увійшли сім досліджень (п'ять когортних досліджень та два рандомізовані контрольовані дослідження) щодо передачі ВІЛ-інфекції під час документально підтверджених епізодів низькорівневої віремії (189). У трьох дослідженнях не було виявлено жодних доказових даних щодо передачі ВІЛ серед дорослих пар, коли у ВІЛ-позитивного партнера рівень вірусного навантаження був нижче за 200 копій/мл, а в іншому дослідженні не було виявлено випадків передачі ВІЛ, коли рівень вірусного навантаження становив менше 1500 копій/мл. Низькорівневу віремію (<1000 копій/мл) не пов'язували зі статевим шляхом інфікування ВІЛ.

В огляді, проведеному для оновлення математичної моделі Spectrum (190), було узагальнено показники ризику вертикальної передачі ВІЛ залежно від рівня вірусного навантаження у матері. За даними додаткової вибірки

досліджень, в яких порівнювали передачу вірусу за показників вірусного навантаження нижче та вище 1000 копій/мл, було відзначено загальний рівень передачі 0,22 проти 5,8% (0,22 проти 5,8% при штучному вигодовуванні та 0,38 проти 5,3% при грудному вигодовуванні). За даними додаткової вибірки досліджень, в яких порівнювали передачу вірусу за показників вірусного навантаження нижче та вище 400 копій/мл, було відзначено загальний рівень передачі 0,41 проти 3,3% (0,36 проти 3,5% при штучному вигодовуванні та 1,8 проти 7,3% при грудному вигодовуванні). Незважаючи на те, що термін інфікування важко визначити, спостерігали випадки передачі ВІЛ від матері до дитини, хоча і в низьких пропорціях, навіть при низькому рівні вірусу.

Не було виявлено жодних досліджень щодо оцінювання передачі ВІЛ шляхом спільного використання ін'єкційного обладнання для вживання наркотиків за показників вірусного навантаження людини нижче порогового значення у 1000 копій/мл.

#### **Міркування щодо впровадження алгоритму моніторингу лікування**

За багатьох умов для розширення доступу до тестування на вірусне навантаження використовують зразки СКК, технологію тестування у місці надання медичної допомоги або інший альтернативний тип зразка чи метод проведення тестування. Діагностична точність, чутливість та специфічність при використанні зразків СКК і технологій визначення вірусного навантаження у місці надання медичної допомоги для виявлення неефективності лікування варіюються залежно від встановлення більш низьких порогових значень невдачі лікування (таблиця 4.1) (191, 192). Деякі технології були б надійнішими при нижчих порогових значеннях невдачі лікування; проте інші мали б значно гірші показники. При використанні більшості технологій не було досягнуто чутливості та/або специфічності понад 90%, коли в якості порогу невдачі лікування використовували виявлення проти невизначального значення. Іноді використовували занадто великі ДІ, тому необхідним є проведення додаткових досліджень для кращого розуміння потенційної ефективності.

Експерти зазначили важливість розмежування результатів з пригніченням вірусного навантаження або встановленням невизначального рівня від невдачі лікування, що потребує заміни схеми лікування. Крім того, слід враховувати розширення використання режимів на основі DTG у різних країнах. Група з розробки настанови визначила, що порогове значення невдачі лікування слід залишати на рівні 1000 копій/мл. Проте, показник вірусологічної супресії та невизначального рівня визначають як вірусне навантаження на рівні 50 копій/мл або менше.



**Таблиця 4.12. Діагностична точність (%) при використанні альтернативних типів зразків (СКК) або тестування у пункті надання медичної допомоги з дотриманням нижчих теоретичних порогів невдачі лікування**

Чутливість (копій/мл)	Abbott 1-spot <sup>a</sup>	Abbott 2-spot <sup>a</sup>	Biocentric	bioMerieux <sup>б</sup>	Hologic <sup>в</sup>	Roche FVE <sup>г</sup>	Roche SPEX <sup>г</sup>	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)
Визначено	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)

Чутливість (копій/мл)	Abbott 1-spot <sup>a</sup>	Abbott 2-spot <sup>a</sup>	Biocentric	bioMerieux <sup>б</sup>	Hologic <sup>в</sup>	Roche FVE <sup>г</sup>	Roche SPEX <sup>г</sup>	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)
Визначено	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)

**Примітка.** Блакитним маркером позначено чутливістю або специфічністю <85%.

<sup>a</sup>Abbott RealTime HIV-1.

<sup>б</sup>bioMerieux NucliSENS<sup>®</sup> EasyQ<sup>®</sup> HIV-1 v2.0.

<sup>в</sup>Hologic Aptima HIV-1 Quant Dx Assay.

<sup>г</sup>Roche COBAS<sup>®</sup> AmpliPrep/COBAS<sup>®</sup> TaqMan<sup>®</sup> HIV-1 Test, v.2.0.

Джерела: Sacks et al. (41); Vojnov et al. (71, 72).

Проведення посиленого консультування щодо прихильності на початку АРТ та протягом усього лікування є важливим, зокрема після отримання результатів із підвищеним вірусним навантаженням. Рівень цього показника може бути мотивацією для підвищення прихильності до лікування та досягнення пригнічення вірусного навантаження. Слід враховувати можливість забезпечення належного рівня підготовки до надання послуг з АРТ у лікарів, медичних працівників, працівників без спеціальної медичної освіти та надавачів послуг за принципом «рівний–рівному», включаючи переведення на оптимальні схеми лікування, визначення неефективності лікування, зміну режиму терапії та підтримку прихильності.

Для деяких груп населення більш швидке отримання результатів за допомогою тестування у місці надання медичної допомоги може бути особливо корисним (вставка 4.5). Використання технологій тестування у місці надання медичної допомоги для вагітних жінок та жінок, які годують грудьми, дозволить прискорити прийняття клінічних рішень щодо запобігання передачі ВІЛ-інфекції. У немовлят, дітей та підлітків рівень резистентності до лікарських засобів зазвичай є вищим, ніж у дорослих, і швидке отримання результатів може сприяти запобіганню прогресуванню мутацій резистентності та збереженню можливості використання більшої кількості АРВ-препаратів у майбутніх схемах лікування, одночасно запобігаючи поширенню резистентності до препаратів у решти населення з груп ризику.

У вставці 4.4 наведено особливі міркування щодо впровадження моніторингу лікування у вагітних жінок та жінок, які годують грудьми.

Порогове значення невдачі лікування не слід вважати синонімом неможливості визначення або пригнічення. В усіх людей, які живуть з ВІЛ, слід проводити консультування щодо дотримання режиму лікування для досягнення пригнічення вірусного навантаження (до невизначального рівня); проте лікування слід вважати неефективним при отриманні повторного результату тестування на вірусне навантаження  $>1000$  копій/мл через три місяці після першого, що також становив  $>1000$  копій/мл. В осіб з низькорівневою віремією (50–1000 копій/мл) необхідним є проведення посиленого консультування щодо прихильності та додаткового тестування на вірусне навантаження для сприяння пригніченню вірусного навантаження.

**Вставка 4.4. Міркування щодо впровадження моніторингу лікування у вагітних жінок та жінок, які годують грудьми**

- За можливості, у вагітних жінок та жінок, які годують грудьми, слід проводити тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги з отриманням результатів того ж дня для прискорення прийняття клінічних рішень. Якщо це неможливо, при передачі зразків до лабораторії для тестування на вірусне навантаження та поверненні результатів слід надавати пріоритет вагітним жінкам та жінкам, які годують грудьми (включаючи взяття зразків, проведення тестування та повернення результатів).
- Консультації щодо прихильності до лікування слід надавати під час будь-

якого візиту впродовж допологового та післяпологового догляду, щоб гарантувати належний рівень пригнічення вірусного навантаження протягом усієї вагітності та періоду грудного вигодовування.

- В усіх вагітних жінок незалежно від терміну початку АРТ слід провести тестування на вірусне навантаження на 34–36-му тижнях вагітності (або пізніше перед пологами) для виявлення жінок, що мають ризик невдачі лікування та/або мають вищий ризик перинатального інфікування.

*Дія:* при показниках вірусного навантаження  $>1000$  копій/мл слід дотримуватись алгоритму моніторингу лікування<sup>а</sup> та забезпечити посилену післяпологову профілактику немовлят<sup>б</sup>. Слід розглянути можливість проведення тестування за методом АНК у немовлят при народженні<sup>б</sup>.

Крім того:

а) У вагітних жінок, що отримували АРТ до вагітності, слід провести тестування на вірусне навантаження під час першого візиту для отримання послуг допологового догляду (або при першому зверненні), щоб виявити випадки підвищеного ризику внутрішньоутробного інфікування.

*Дія:* при показниках вірусного навантаження  $>1000$  копій/мл слід дотримуватись алгоритму моніторингу лікування<sup>а</sup> та розглянути можливість проведення тестування за методом АНК у немовлят при народженні<sup>б</sup>.

б) У вагітних жінок, що починають АРТ під час вагітності, слід провести тестування на вірусне навантаження через три місяці після початку АРТ для підтвердження швидкого пригнічення вірусного навантаження<sup>в</sup>.

*Дія:* при показниках вірусного навантаження  $>1000$  копій/мл слід дотримуватись алгоритму моніторингу лікування<sup>а</sup>. Незалежно від показників вірусного навантаження у матері, що почала АРТ на будь-якому терміні вагітності, слід розглянути можливість проведення тестування у немовлят при народженні<sup>б</sup>.

- В усіх жінок, які годують грудьми, незалежно від терміну початку АРТ слід провести тестування на вірусне навантаження через три місяці після пологів з подальшим проведенням кожні півроку для виявлення епізодів віремії у післяродовому періоді.

*Дія:* при показниках вірусного навантаження  $>1000$  копій/мл слід дотримуватись алгоритму моніторингу лікування<sup>а</sup>, негайно провести тестування на ВІЛ у немовлят<sup>г</sup> та розглянути можливість відновлення посиленої післяпологової профілактики у немовлят<sup>б,д</sup>.

<sup>а</sup>Див. рисунок 4.2.

<sup>б</sup>Див. Програмне оновлення діагностики ВІЛ та застосування АРВ-препаратів у ВІЛ-інфікованих немовлят (193).

<sup>в</sup>Якщо очікується, що тестування на вірусне навантаження проводитимуть у безпосередній близькості від запланованого тестування на 34–36-му тижнях вагітності (див. вище), перший тест на вірусне навантаження можна відкласти та провести у запланований термін.

<sup>г</sup>За можливості, слід проводити тестування немовлят у місці надання медичної допомоги з отриманням результату того ж дня. Див. розділ 2 щодо діагностики немовлят на місцях.

<sup>д</sup>Слід розглянути можливість поновлення та продовження посиленої післяпологової профілактики до отримання результатів тестування або отримання негативного результату того ж дня. Слід розпочати АРТ, якщо у немовляти діагностовано ВІЛ (193).

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Корисним було б проведення подальших досліджень для визначення, як низькорівнева віремія пов'язана із розвитком мутацій резистентності до DTG та оптимальним використанням інших АРВ-препаратів та наскільки клінічно значущою є низькорівнева віремія для людей, які живуть з ВІЛ та отримують схеми на основі DTG. Враховуючи дуже низький рівень резистентності, не визначено роль тестування на резистентність до лікарських засобів в алгоритмі невдачі лікування у людей, які живуть з ВІЛ та отримують лікування на основі DTG, у контексті уникнення непоказаної відмови від поточної схеми. Необхідним є отримання додаткових даних щодо оптимізації моніторингу лікування у групі дітей та підлітків, для яких виникнення резистентності до лікарських засобів є критичною проблемою. Нарешті, існує обмежена кількість даних щодо визначення оптимального алгоритму моніторингу АРТ для вагітних жінок та жінок, які годують грудьми.

### **4.7.3. Тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги**

#### **Рекомендація (2021 р.)**

Тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги може бути використано для моніторингу лікування у людей, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ (*умовна рекомендація, помірної якості доказових даних*).

*Джерело:* Оновлена настанова ВООЗ щодо профілактики ВІЛ, діагностики немовлят, початку антиретровірусної терапії та моніторингу (62).

### **Передумови**

У 2016 р. було наполегливо рекомендовано проведення тестування на вірусне навантаження в якості кращого підходу до моніторингу лікування серед людей, які живуть з ВІЛ, з відповідним розробленням алгоритму моніторингу лікування для виявлення потенційних проблем прихильності до лікування або резистентності до лікарських засобів, причому за умов наявності резистентності знадобиться переведення на режим АРТ другого ряду (3). Починаючи з 2016 р. спостерігають значне поширення тестування на вірусне навантаження, а у 2019 р. в країнах з низьким та середнім рівнем доходу було проведено понад 20 млн тестувань на вірусне навантаження (194).

Розширення можливостей лабораторій та мережі взяття зразків полегшило доступ до діагностики загалом та безпосередньо щодо визначення вірусного навантаження ВІЛ; проте залишаються проблеми, пов'язані з неналежним доступом, інфраструктурними перешкодами, дефіцитом кадрових ресурсів, тривалим терміном виконання та пов'язаною з цим затримкою клінічного використання результатів.

Останнім часом на ринку з'явилося декілька нових технологій, які дозволяють значно спростити тестування у місці надання медичної допомоги, включаючи тестування на вірусне навантаження. Ці технології потребують відокремлення плазми від зразка цільної крові, отриманої методом венепункції або взяттям зразків за допомогою уколу пальця або п'яти; повернення результатів відбувається протягом 1–2 годин. Дві з цих технологій пройшли попереднє кваліфікаційне оцінювання ВООЗ та внесені до закупівель держав-членів (195).

Можливість проведення тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги є прогресивним кроком на шляху до розширення використання цього тестування за різних умов, що також може бути розглянуто для застосування у певних групах населення, які потребують швидшого отримання результатів тестування, включаючи людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, немовлят, дітей, підлітків, людей з підозрою щодо неефективності лікування, а також вагітних жінок та жінок, які годують грудьми.

### **Обґрунтування та доказові дані**

#### *Короткий виклад результатів огляду*

При проведенні систематичного огляду було виявлено три дослідження (одне рандомізоване контрольоване дослідження STREAM та два обсерваційні дослідження), в яких безпосередньо порівнювали тестування у місці надання медичної допомоги зі стандартом медичної допомоги (196–199). Загальну достовірність доказових даних цього огляду було оцінено як помірну (висока якість доказових даних – для рандомізованого контрольованого дослідження та помірна якість доказових даних – для обсерваційних досліджень). В обсерваційних дослідженнях було відзначено деякий ризик виникнення систематичної похибки, обумовлений відсутністю даних та вибіркою дослідження.

#### *Повернення результатів тестування*

У дослідженні STREAM, в якому використовували тестування у місці надання медичної допомоги, у той самий день результати отримали 99% лікарів (медіана повернення результатів: 0 днів) та 99% пацієнтів (медіана повернення результатів: 0 днів) (197). При використанні стандарту медичної допомоги у той самий день результати отримали <25% клініцистів (медіана: 2 дні) та <1% пацієнтів (медіана: 28 днів). В обсерваційних дослідженнях також було відзначено скорочення терміну повернення результатів як лікарям, так і пацієнтам при використанні тестування у місці надання медичної допомоги порівняно до стандарту. При порівнянні терміну повернення результатів тестування, проведеного у місці надання медичної допомоги, зі

стандартом коефіцієнт ризику повернення результатів клініцистам становив 11,7 (95% ДІ 8,9–15,3), а пацієнтам – 17,7 (95% ДІ 13,0–24,12). У рандомізованому контрольованому дослідженні >99% пацієнтів отримали результати тестування у місці надання медичної допомоги, проте лише 82% пацієнтів взагалі отримали результати стандартного тестування; абсолютна різниця ризику становила 18% (95% ДІ 14–22%). Загалом було відзначено помірну та високу достовірність доказових даних.

*Прийняття клінічного рішення після отримання результатів тестування з підвищеним рівнем вірусного навантаження*

У дослідженні STREAM 100% людей, у яких було виявлено відсутність пригнічення вірусного навантаження, розпочали АРТ другого ряду після проведення тестування у місці надання медичної допомоги (медіана: 0 днів) проти 44% (медіана: 76 днів), у яких проводили стандартне тестування (коефіцієнт ризику становив 10,9; 95% ДІ 2,1–57,5) (197). В обсерваційних дослідженнях орієнтовний термін прийняття будь-якого клінічного рішення (посилене консультування щодо прихильності або перехід на режим АРТ другого ряду) також був коротшим після тестування у місці надання медичної допомоги порівняно до проведення стандартного тестування. Загалом якість доказових даних була помірною.

*Тривале пригнічення вірусного навантаження та утримання під наглядом*

Тільки у рандомізованому контрольованому дослідженні було відзначено тривале пригнічення вірусного навантаження та/або утримання у системі лікування та догляду (197). З усіх людей, що пройшли тестування у місці надання медичної допомоги, 90% залишилися у системі лікування та досягли пригнічення вірусного навантаження (<200 копій/мл) через 12 міс спостереження проти 76% осіб, що пройшли стандартне тестування (різниця ризику становила 14%; 95% ДІ 6–21%). Загалом якість доказових даних була помірною.

*Перехід до диференційованої допомоги у людей із стійким пригніченням вірусного навантаження*

Тільки рандомізоване контрольоване дослідження включало перехід до диференційованого підходу надання допомоги для людей зі сталою вірусологічною супресією (197). З усіх людей, що проходили тестування у місці надання медичної допомоги, 60% (проти 27% у групі надання стандартної медичної допомоги) перейшли на диференційовані послуги через 18 міс від початку АРТ (абсолютна різниця становила 33%; 95% ДІ 23–42%). Термін від початку АРТ до переведення на диференційовану допомогу також був коротшим після тестування у місці надання медичної допомоги (медіана: 168 днів), ніж тестування за стандартом медичної допомоги (медіана: 261 день) (коефіцієнт ризику становив 3,5; 95% ДІ 2,5–4,8). Загалом якість доказових даних була дуже високою.

*Потенційні групи високого ризику: діти, підлітки, вагітні жінки і жінки, які годують грудьми, та люди з підозрою щодо невдачі лікування*

У жодному дослідженні не оцінювали необхідність та/або важливість надання результатів у день проведення тестування для людей з груп високого ризику.

### **Витрати та економічна ефективність**

У трьох дослідженнях оцінювали економічну ефективність тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги порівняно до лабораторного тестування; два з них було проведено у Кенії, одне – у Південній Африці (200–202). За даними усіх трьох досліджень, тестування у місці надання медичної допомоги є економічно ефективним порівняно до стандарту медичної допомоги, навіть за умови врахування місцевого контексту та різних підходів до впровадження. У цих дослідженнях не враховували потенційну економію витрат пацієнтів, пов'язану зі зменшенням кількості відвідувань медичних закладів.

### **Цінності та вподобання**

ВООЗ було проведено опитування серед людей, які живуть з ВІЛ, для визначення їх цінностей та вподобань щодо тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги порівняно до лабораторного тестування (62). Більшість з 43 респондентів (81%) зазначили, що моніторинг їх лікування за допомогою тестування з отриманням результатів того ж дня буде прийнятним, а 63% вважають за краще тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги порівняно до лабораторного тестування. Головною причиною (77%) на користь тестування у місці надання медичної допомоги було швидке отримання результату із визначенням, чи ефективне лікування, а негайну зміну схеми лікування, що не потребує додаткового візиту, відносили вже до другорядних причин (21%).

Крім того, серед 51 медичного працівника та 43 керівників програм було проведено онлайн-опитування (62) для визначення рівня прийнятності та доцільності тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги. Більшість медичних працівників (91%) зазначили, що тестування у місці надання медичної допомоги буде прийнятним або здебільшого прийнятним; 53% вважали за краще проведення тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги порівняно до лабораторного тестування; 73% вважали, що медсестри та інші медичні працівники зможуть проводити тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги. Більшість медичних працівників (63%) вважали, що навантаження збільшиться, коли буде введено тестування на вірусне навантаження у пункті надання медичної допомоги. Більшість опитаних керівників програм (58%) вже впроваджують стратегію тестування на вірусне навантаження у пункті надання медичної допомоги; проте 98% зазначили, що більшість тестувань на вірусне навантаження проводили з використанням стандартного лабораторного методу. Тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги вважали більш прийнятним (53%), ніж лабораторне тестування (13% зазначили нейтральну позицію). Серед респондентів 26% віддали перевагу тестуванню на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги, а 43% вважали за краще проведення тестування на вірусне

навантаження як на місцях, так і в лабораторії. Керівники програм вважали, що навантаження збільшиться, якщо тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги буде проводитися лабораторним (53%) або медичним (62%) персоналом. Більшість (68%) вважали, що медсестри зможуть проводити тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги.

### **Діагностична точність**

До систематичного огляду було включено метааналіз даних окремих пацієнтів при використанні Cerheid GeneXpert<sup>®</sup>, що складався з 14 наборів даних із 13 відповідних досліджень (191). Загальна чутливість становила 96,5% (95% ДІ 95,1–97,5%), а специфічність – 96,6% (95% ДІ 92,9–98,4%) при використанні порогового значення неефективності лікування у 1000 копій/мл. Середня похибка реєстрації становила 0,04 копій/мл.

У двох дослідженнях було отримано дані щодо точності при використанні Abbott m-PIMA<sup>™</sup> (34, 42, 203, 204). У дослідженні з Кенії було відзначено чутливість 95,4% (95% ДІ 89,7–98,5%) та специфічність 96,0% (95% ДІ 93,7–97,6%) при використанні порогового значення неефективності лікування у 1000 копій/мл (35). Середня похибка реєстрації становила 0,16 копій/мл. В іншому дослідженні з Бразилії було отримано чутливість 97,1% (95% ДІ 94,2–98,8%) та специфічність 76,9% (95% ДІ 69,8–83,1%) при використанні порогового значення неефективності лікування у 1000 копій/мл (204).

### **Доцільність**

Технології для проведення тестування у місці надання медичної допомоги доступні на ринку. Дві з цих технологій пройшли попереднє кваліфікаційне оцінювання ВООЗ (195); велику кількість таких пристроїв вже закуплено та їх використовують для тестування на ТБ (Cerheid GeneXpert<sup>®</sup>) або для визначення вірусного навантаження (Abbott m-Pima<sup>™</sup> та/або Cerheid GeneXpert<sup>®</sup>). Наявні на сьогодні технології потребують відокремлення плазми від цільної крові, а отже, наявності додаткового обладнання та певної кваліфікації працівників. За допомогою пристрою Abbott m-PIMA<sup>™</sup> можна виконувати близько 6–8 тестів на день, а пристрою Cerheid GeneXpert<sup>®</sup> – приблизно 6–8 тестів у модулі на день. До 140 країн, що розвиваються, з високим рівнем захворюваності у межах програми Cerheid's High Burden Developing Country Program (205) було поставлено більше 11 694 пристроїв, зокрема 52 058 модулів. Майже по 12 млн картриджів для платформи GeneXpert<sup>®</sup> (тестування на ТБ) було придбано у 2017 та 2018 рр.; проте, за даними одного аналізу, проводять лише 1,2 тесту на модуль у день (205). Це надає відкриті можливості для розширення тестування на ТБ, а також використання цих платформ для тестування на ВІЛ у немовлят та тестування на вірусне навантаження. Проте проведення тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги в усіх людей, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, може потребувати значно більшого обсягу, ніж наявні можливості більшості медичних закладів; тому слід розглянути надійну та



чітку послідовність оптимізації мережі із наданням пріоритету вже перевіченим виробникам.

### **Справедливість**

Для визначення напряму дискусій під час створення настанови було узагальнено етичні міркування та принципи справедливості (206). Враховуючи ймовірні переваги проведення тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги, слід докласти максимальних зусиль для впровадження такого підходу до поточної клінічної практики. Це слід впроваджувати на засадах рівності та соціальної справедливості, використовуючи подібні аргументи, як і при впровадженні діагностики немовлят у місці надання медичної допомоги. Метою соціальної справедливості є об'єктивний розподіл переваг і обов'язків на рівні населення, включаючи ставлення до людей як до однаково важливих (що зокрема включає міркування щодо справедливості).

Впровадження тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги сприятиме як лікуванню ВІЛ-інфекції, так і, що є не менш важливим для людей без ВІЛ-інфекції, забезпеченню належних показників здоров'я загального населення. Крім того, доступ до медичної допомоги також передбачає дотримання найвищих можливих стандартів при наданні цих послуг.

З огляду на етичні міркування, впровадження тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги може суперечити використанню наявних ресурсів, необхідних для інших областей сфери охорони здоров'я. Вирішення цієї дилеми, ймовірніше, не буде одностайним серед спеціалістів з біоетики. Перший спосіб вирішення цієї проблеми передбачає розуміння соціальної справедливості, що часто потребує розподілу дефіцитних ресурсів на основі найбільшої потреби. І навпаки, враховуючи найбільші переваги (максимально ефективне використання ресурсів), можна стверджувати, що дефіцитні ресурси, а саме – GeneXpert<sup>®</sup>, слід використовувати для отримання найбільшої загальної користі у суспільстві незалежно від сфери захворювання. Солідарність сприятиме об'єднанню світової спільноти для надання більшого обсягу ресурсів, необхідних для проведення всіх тестувань у місці надання медичної допомоги, якщо це буде найкращим для громадського здоров'я. Потрібно докласти зусиль для співпраці з міжнародними організаціями щодо придбання необхідної технології, перш ніж вирішувати етичну проблему вибору між соціальною справедливістю та врахуванням загальних переваг.

### **Обґрунтування**

Група з розробки настанови сформулювала умовну рекомендацію із наданням переваги тестуванню на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги для моніторингу лікування людей, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ. Це ґрунтувалося на доказових даних помірної якості та висновках, що переваги від впровадження тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги для моніторингу лікування перевищують

ризика. На підсумок, очікуваним є отримання таких переваг (проте це не вичерпний перелік):

- більш швидке проведення тестування та повернення результатів клініцистам та людям, які живуть з ВІЛ;
- скорочення кількості відвідувань медичних закладів для людей, які живуть з ВІЛ, необхідних задля отримання результатів, а також більша надійність щодо термінів отримання результатів та, можливо, більша вірогідність реєстрації результатів тестування;
- ймовірність прискореного прийняття клінічного рішення після отримання підвищених показників вірусного навантаження;
- підвищена ймовірність тривалого пригнічення вірусного навантаження, збереження у системі лікування та догляду і переведення осіб зі сталим пригніченням вірусного навантаження до диференційованої допомоги;
- покращення якості послуг з лікування та догляду.

Будь-яких суттєвих ризиків виявлено не було; проте було відзначено деякі занепокоєння щодо підвищення загальних витрат на тестування. Крім того, було визнано, що тести, наявні зараз на ринку, мають обмежену пропускну здатність: залежно від щоденного обсягу, у медичних закладах, можливо, доведеться проводити сортування із визначенням тих, хто пройде тестування у пункті надання медичної допомоги, і тих, кого слід направити до проведення стандартного тестування.

Група з розробки настанови сформулювала умовну рекомендацію для всіх людей, які живуть з ВІЛ, враховуючи мінливість та невизначеність щодо обсягу необхідних ресурсів, а також можливість та доцільність впровадження за різних умов. На допомогу країнам було розроблено важливі міркування щодо впровадження, які узагальнено у наступному розділі.

### **Міркування щодо впровадження тестування на вірусне навантаження у місцях надання медичної допомоги**

Було виділено декілька міркувань щодо впровадження.

По-перше, слід розглянути та використати всі технології визначення вірусного навантаження, призначені для надання медичної допомоги, у межах поточного алгоритму моніторингу лікування (рисунок 4.1).

По-друге, доступ до високоякісних діагностичних тестів слід постійно розширювати з урахуванням потреб у тестуванні на ВІЛ та інших потреб у молекулярному тестуванні, належним чином поєднуючи лабораторне тестування та технології тестування у місці надання медичної допомоги в межах інтегрованої лабораторної мережі. Додаткові закупівлі та оптимальне розташування обладнання при наданні медичної допомоги слід розглядати у контексті загальної системи охорони здоров'я, включаючи інші програми та потреби у лікуванні інших захворювань. Це підвищить ефективність та допоможе у розширенні і покращенні діагностичних послуг щодо ВІЛ та інших захворювань (ТБ, вірусне навантаження ВІЛ тощо). Крім того, доцільно розглянути зміцнення інтегрованих діагностичних систем для покращення послуг та обслуговування, транспортування зразків, професійної підготовки, забезпечення якості, наставництва та нагляду, ведення систем даних тощо.

Проте для проведення тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги в усіх людей, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, може знадобитися масштабніший за можливості більшості закладів охорони здоров'я обсяг тестування; тому слід розглянути надійну та чітку послідовність оптимізації мережі, а також визначити пріоритетність серед людей, які живуть з ВІЛ (вставка 4.5). Тестування вагітних жінок та жінок, які годують грудьми, з використанням технологій у місці надання медичної допомоги дозволить прискорити прийняття клінічних рішень для запобігання вертикальній передачі ВІЛ. У немовлят, дітей та підлітків зазвичай рівень резистентності до лікарських засобів вищий, ніж у дорослих, а швидке отримання результатів може запобігти прогресуванню мутацій резистентності, сприяючи збереженню майбутніх варіантів лікування, разом з тим, попереджуючи набуття резистентності до лікарських засобів у решти груп ризику, що також є критичним.

**Вставка 4.5. Пріоритетність тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги**

Наступним категоріям населення слід надавати пріоритет при тестуванні на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги:

- вагітні жінки та жінки, які годують грудьми;
- немовлята, діти та підлітки;
- люди, що потребують проведення повторного тестування на вірусне навантаження, якщо у попередньому тестуванні було отримано підвищені показники;
- люди з підозрою щодо неефективності лікування;
- люди з прогресуючою ВІЛ-інфекцією або діагностованою опортуністичною інфекцією (ТБ, криптококовою інфекцією тощо);
- перше заплановане тестування на вірусне навантаження у людей, що повернулися до лікування.

Нарешті, пріоритетним є забезпечення кадровими ресурсами з відповідною кваліфікацією, проведення професійної підготовки персоналу (зокрема спеціалістів для технічного супроводу, тлумачення результатів, консультування та забезпечення ланцюжка поставок), технічне обслуговування та контроль якості. Крім того, використання результатів є ключовим для оптимізації впровадження тестування на вірусне навантаження. Для підтримки розширення слід належним чином налагодити чітке повідомлення, комунікацію та навчання, залучення громад та забезпечити впровадження у тісній співпраці з цими групами. Підвищення ефективності лікування та важливості тестування на вірусне навантаження для моніторингу лікування у людей, які живуть з ВІЛ, сприятиме підвищенню рівня медичного обслуговування. Отримання максимального клінічного ефекту від тестування у пункті надання медичної допомоги та зменшення терміну очікування при

зміні схеми лікування потребує постійного посилення послуг з лікування та догляду в усіх людей, які живуть з ВІЛ, включаючи заходи із прихильності та утримання у системі лікування.

#### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Необхідним є проведення подальших досліджень щодо визначення методів оптимізації впровадження технологій тестування у місці надання медичної допомоги за різних умов. Було б корисним проведення додаткових клінічних досліджень щодо впливу тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги на показники утримання у системі послуг з лікування та догляду, зниження рівня захворюваності та смертності порівняно до використання лабораторного тестування. Дослідження щодо впровадження допомогли б оцінити підходи до забезпечення якості при поточному тестуванні на вірусне навантаження у пункті надання медичної допомоги. Подальші дослідження допомогли б у визначенні клінічного впливу для встановлення пріоритетності серед людей, які живуть з ВІЛ, при проведенні тестування у місці надання медичної допомоги за умови необхідності сортування; визначення методів фактичного впровадження допомогло б у розумінні кращих підходів.

Було б корисним отримання даних щодо переваг та ризиків використання напівкількісних методів визначення вірусного навантаження. Також стане у нагоді проведення додаткових досліджень щодо економічної ефективності, кадрових ресурсів, перспектив пацієнтів та клінічного використання результатів тестування на вірусне навантаження у лабораторних умовах і у місці надання медичної допомоги, а також визначення шляхів покращення цих показників. Нарешті, дослідження для визначення потенціалу тесту з можливістю подвійного використання як для діагностики ВІЛ, так і для визначення вірусного навантаження у немовлят, дітей та дорослих може спростити ланцюжок постачання та підвищити ефективність системи діагностики.

#### **4.7.4. Інші клінічні та діагностичні міркування**

##### **Визначення неефективності лікування за відсутності моніторингу вірусного навантаження**

За відсутності моніторингу вірусного навантаження можна розглянути використання клінічного моніторингу та визначення кількості клітин CD4. Проте імунологічні та клінічні критерії мають недостатній рівень чутливості та специфічності для виявлення неефективності лікування, особливо при підвищенні показника кількості клітин CD4, а більш точні імунологічні ознаки ще не визначено (207). За відсутності більш точних критеріїв прогнозування неефективності лікування при використанні показника кількості клітин CD4 і клінічного оцінювання важливо визначити людей, що мають найвищий ризик прогресування захворювання та летального наслідку. Тому важливим є продовження розширення можливостей тестування на вірусне навантаження як найкращого підходу до моніторингу лікування.

### **Припинення моніторингу кількості клітин CD4, якщо доступне тестування на вірусне навантаження**

При проведенні систематичного огляду було виявлено 13 досліджень з Азії, Африки, Європи, США та Австралії, результати яких свідчать, що у дорослих та дітей із пригніченням вірусного навантаження на фоні АРТ кількість клітин CD4 знижується – це рідкісне та переважно швидкоплинне явище, яке здебільшого пояснюється непов'язаними з ВІЛ факторами, зокрема наявністю супутньої імуносупресивної терапії. Загалом, за даними цих досліджень, в осіб, що отримують АРТ, із проведенням вірусологічного моніторингу, плановий моніторинг кількості клітин CD4 не має великої цінності і може бути припинений. Ця рекомендація додатково підтверджується суттєвою економією витрат, яку можна отримати через припинення планового моніторингу кількості клітин CD4 (208–210).

### **Альтернативні типи зразків для тестування на вірусне навантаження за неможливості загального використання традиційних зразків плазми крові**

Хоча зразки плазми крові є стандартом для тестування на вірусне навантаження, їх використання обмежено вимогами до температурного режиму під час зберігання і транспортування для збереження вірусних біомаркерів у цільній крові та плазмі крові, що потребує наявності «холодового ланцюга» в умовах обмежених ресурсів. Можливим є використання багатьох варіантів для розширення тестування на вірусне навантаження, і постачальники мають включати ці альтернативні варіанти до передбачуваних вимог щодо використання та ініціювати попереднє кваліфікаційне оцінювання ВООЗ для підтримки розширення переліку країн і доступу до тестування на вірусне навантаження.

#### *Зразки СКК*

При взятті і транспортуванні зразків до централізованих лабораторій для тестування на ВІЛ у немовлят за методом ПЛР зазвичай використовують СКК. Використання таких зразків є зручним, оскільки не потребує наявності центрифуги, холодильника або морозильної камери у місці взяття зразку, їх можна зберігати тижнями і транспортувати при температурі навколишнього середовища, а взяття простого зразка крові з пальця або п'яти може провести молодший медичний персонал закладу охорони здоров'я. Використання зразків СКК є корисним у програмах тестування на вірусне навантаження в умовах обмежених ресурсів.

При тестуванні на вірусне навантаження за методом АНК використовують зразок СКК, отриманий зі зразку цільної крові, у якому виділяють та виявляють провірусну ДНК і внутрішньоклітинну РНК на додаток до первинної мішені біомаркеру вірусної РНК, що циркулює у плазмі крові. Разом це може призвести до надмірного кількісного оцінювання результату вірусного навантаження.

При проведенні систематичного огляду було виявлено 43 дослідження, в яких порівнювали використання зразків СКК та зразків плазми крові для тестування на вірусне навантаження. Загалом, продуктивність СКК мала

прийнятний рівень чутливості (>85%) та специфічності (>80%) для виявлення вірусологічної невдачі у 1000 копій/мл порівняно до еталонного стандарту того самого дослідження з використанням зразку плазми крові для найбільш часто використовуваних технологій (див. таблицю 4.11) (211). Зниження рівня чутливості свідчить про те, що зразки плазми крові є кращими для тестування на вірусне навантаження, проте, за даними моделювання, якщо тестування на вірусне навантаження з використанням зразків СКК може бути виконано з достатнім рівнем чутливості та специфічності (>85%), то витрати і результати будуть подібними (212).

Використання зразків СКК сприяє розширенню охоплення тестуванням на вірусне навантаження, коли підготовка і транспортування зразків плазми крові можуть бути обмежені вимогами щодо «холодового ланцюга» або проблемами транспортування. Проте досягнуто обмеженого прогресу у забезпеченні якості використання зразків СКК для тестування на вірусне навантаження ВІЛ через необхідність міжнародного офіційного затвердження.

#### *Зразки сухої краплі плазми крові*

Зразки сухої краплі плазми крові для тестування на ВІЛ – це альтернативний тип зразків, підготовлених подібно до добре відомих зразків СКК, які зазвичай використовували при взятті і транспортуванні зразків до централізованих лабораторій для тестування на ВІЛ у немовлят за методом ПЛР. Для отримання цих зразків використовують той самий або подібний фільтрувальний папір, що і для зразків СКК при визначенні вірусного навантаження у немовлят, які отримують з плазми крові замість цільної крові. Хоча вони потребують центрифугування або виділення плазми крові для проведення тестування на місцях, їх можна зберігати тижнями і транспортувати при температурі навколишнього середовища. Перевага використання зразків сухої краплі плазми крові полягає в тому, що виділення і використання плазми крові виключає виявлення та кількісне визначення внутрішньоклітинної РНК та провірусної ДНК, що часто спостерігається при використанні зразків цільної крові; проте менший обсяг вхідного зразка може обмежити ідеальну порівнянність із зразками рідкої плазми крові.

До комплексного метааналізу було включено результати 17 незалежних технічних оцінювань у 12 країнах та перегляд чотирьох комерційно доступних технологій, до якого увійшли майже 2000 парних зразків сухої краплі плазми крові та плазми крові (213). Продуктивність використання зразків сухої краплі плазми крові в усіх технологіях була порівнянна з використанням традиційної рідкої плазми крові. Як і очікувалося при використанні в якості досліджуваного зразка плазми крові, визначалось помірне помилкове відхилення як у бік підвищення, так і у бік зниження. Проте, з огляду на доцільність та досвід найкращих практик, використання зразків сухої краплі плазми крові у контексті розширення масштабу тестування на вірусне навантаження було обмеженим.

Наявність карт для збору плазми та простих у використанні пристроїв може сприяти розширенню тестування на вірусне навантаження з використанням зразків плазми крові. Постачальники мають врахувати

можливість використання цих альтернативних варіантів, подати заявку на офіційне затвердження та ініціювати попереднє кваліфікаційне оцінювання ВООЗ для підтримки розширення переліку країн і доступу до тестування на вірусне навантаження

#### **Міркування щодо впровадження моніторингу лікування**

В умовах загальної доступності моніторингу вірусного навантаження можна розглянути проведення більш частого тестування на вірусне навантаження у дітей та підлітків, які мають найвищий ризик вірусологічної невдачі та у яких проведення моніторингу щодо прихильності до лікування може бути особливо складним (3).

Діагностичні тести не мають важливого значення без клінічного використання результатів. Для надання ефективних медичних послуг із забезпеченням оптимального догляду та лікування у людей, які живуть з ВІЛ, програми повинні активізувати лабораторно-клінічну взаємодію, інвестувати у відповідну професійну підготовку, забезпечити наявність засобів та умов для покращення своєчасного впровадження тестування і використання всіх діагностичних результатів (3). Крім того, вдосконалення та проведення консультацій з прихильності має вирішальне значення для підтримки оптимального догляду за пацієнтами (див. розділ 7.4).

Критично важливою є професійна підготовка медичних працівників для проведення своєчасного тестування на вірусне навантаження та прийняття відповідного клінічного рішення у разі отримання високих показників вірусного навантаження, наприклад, посилене консультування для підтримки прихильності та можлива зміна режиму лікування (3).

Під час громадських консультацій, проведених при розробці цієї настанови, було наголошено на важливості підвищення обізнаності щодо вірусного навантаження. Загальновизнаним фактом є те, що доступ до визначення вірусного навантаження дає клієнтам певний рівень розуміння, контролю ВІЛ-інфекції та мотивації дотримання режиму лікування (3).

Визначення кількості клітин CD4 все ще відіграє важливу роль, оскільки воно залишається найкращим предиктором прогресування захворювання та безпосереднього ризику летального наслідку, і тому його слід використовувати для виявлення осіб з прогресуючою ВІЛ-інфекцією. Кожна людина, що звертається по допомогу або повертається до лікування, повинна пройти тестування для визначення кількості клітин CD4 на початку лікування відповідно до клінічних показань для людей у нестабільному стані або з прогресуючою ВІЛ-інфекцією.

#### **4.7.5. Моніторинг резистентності до АРВ-препаратів**

Поточні підходи до генотипування для визначення профілю резистентності залишаються занадто вартісними та складними для поточного використання, і ВООЗ на сьогодні не рекомендує проводити планове генотипування для визначення профілю резистентності під час вибору схеми АРТ, окрім оптимізації схем третього ряду для людей з невдачею попереднього лікування (третій лікарський засіб плюс основа з двох НІЗТ).

Все більша кількість країн з низьким та середнім рівнем доходу починають використовувати генотипування для визначення профілю резистентності до лікарських засобів при виборі схеми лікування. За даними Глобального моніторингу СНІДу, у 2021 р. близько 65% респондентів з 55 країн із низьким та середнім рівнем доходу повідомили, що використовують генотипування в особливих випадках. Генотипування може бути використано для зменшення кількості випадків непоказаного переходу від АРТ першого ряду до АРТ другого ряду та від АРТ другого ряду до АРТ третього ряду шляхом визначення передбачуваної чутливості до основних препаратів, які використовують у АРТ першого та другого ряду. Крім того, результати генотипування можуть допомогти у визначенні оптимального складу схеми АРТ третього ряду. ВООЗ визнає важливість проведення генотипування в особливих випадках за умови належного рівня охоплення тестуванням на вірусне навантаження, наявності ресурсів, лабораторного потенціалу та досвіду у країні щодо інтерпретації результатів генотипування.

Для отримання додаткових даних щодо стратегії АРТ ВООЗ рекомендує проводити періодичне спостереження за показниками резистентності до АРВ-препаратів на рівні населення шляхом національних репрезентативних опитувань. Спостереження має охоплювати групи населення, які розпочинають АРТ та продовжують отримувати АРТ, дітей молодше 18 років, які раніше не отримували лікування або у яких нещодавно виявлено ВІЛ-інфекцію, та користувачів ДКП, які зазнали інфікування ВІЛ (див. розділ 8) (214–218). Результати цих досліджень допоможуть у визначенні рекомендованої схеми АРТ першого та другого ряду, ДПК і ПКП.

Виникнення резистентності до АРВ-препаратів пов'язано із багатьма факторами. Загалом їх можна поділити на три категорії: 1) вірусологічні фактори (підтип ВІЛ-інфекції, здатність до реплікації та наявність поліморфізму); 2) фактори, пов'язані з лікарськими засобами (ефективність препаратів, фармакокінетика, взаємодія між лікарськими засобами, переносимість та генетичний бар'єр резистентності); 3) програмні фактори (прихильність до АРТ, безперервність постачання лікарських засобів та утримання у системі лікування). Хоча вірусологічні фактори та фактори, пов'язані з лікарськими засобами, часто знаходяться поза межами контролю органів охорони здоров'я та керівників програм, моніторинг програмних факторів АРТ може сприяти отриманню даних для попередження закладів, що надають АРТ, та спеціалістів з планування програм щодо ситуацій, які можуть призвести до вірусологічної невдачі на рівні групи населення та/або до виникнення резистентності. Після виявлення таких ситуацій, можна вжити заходів на рівні медичного закладу або програми для оптимізації догляду, таким чином мінімізуючи виникнення резистентності до АРВ-препаратів, яку можна попередити.



Крім того, ВООЗ рекомендує впровадження заходів із попередження виникнення резистентності до АРВ-препаратів у національні програми протидії ВІЛ шляхом проведення щорічного моніторингу семи показників якості медичної допомоги, також відомих як «показники завчасного попередження» (див. розділ 8):

- неефективність АРТ;
- кількість людей, які живуть з ВІЛ та мають пригнічення вірусного навантаження;
- рівень охоплення тестуванням на вірусне навантаження;
- проведення другого тестування на вірусне навантаження;
- вичерпання запасів АРВ-препаратів;
- відповідний та своєчасний перехід на АРТ другого ряду;
- дотримання режиму АРТ (поповнення запасів АРВ-препаратів).

Ці показники завчасного попередження докладно описано у Зведеній стратегічній інформаційній настанові ВООЗ що ВІЛ 2020 р. (219, 220). Результати такого моніторингу слід використовувати для виявлення недостатньої якості надання послуг, що можна відкоригувати у медичному закладі із надання послуг АРТ або на рівні програми для оптимізації загальної ефективності.

#### **4.8. Моніторинг токсичності АРВ-препаратів**

##### **Вставка 4.6. Рекомендації щодо моніторингу токсичності при АРТ**

Наявність лабораторного моніторингу не є обов'язковою для початку АРТ. Для людей, що отримують АРТ, можна використовувати лабораторний моніторинг щодо безпечності і токсичності з урахуванням симптомів.

##### **4.8.1. Основні види токсичності при застосуванні АРВ-препаратів**

Як і у 2016 р., у поточній настанові рекомендовано використання підходу із визначенням симптомів перед проведенням лабораторного моніторингу щодо безпечності і токсичності схем АРТ. Водночас рекомендовано (але це не обов'язково) проведення декількох лабораторних досліджень з моніторингу токсичності АРВ-препаратів у людей з високим ризиком при застосуванні певних лікарських засобів. У таблиці 4.13 наведено основні види токсичності та супутні фактори ризику при застосуванні основних АРВ-препаратів.

Моніторинг токсичності лікарських засобів із застосуванням підходу на основі визначення симптомів потребує подальшого дослідження для оптимізації результатів лікування. Також необхідним є отримання додаткових даних для визначення, чи потрібен загальний плановий лабораторний моніторинг щодо певних видів токсичності (наприклад, моніторинг функції нирок у людей, що приймають TDF, або, нещодавно виявлене, збільшення маси тіла та порушення метаболізму в осіб, що приймають DTG) (див. розділ 4.5.3) або лише в осіб із високим ризиком виникнення токсичності. Загалом, при виникненні тяжкої або небезпечної для життя форми токсичності АРТ слід припинити до зникнення симптомів та можливості безпечного переходу на іншу схему АРТ.

У розділі 8 наведено дані про системні підходи до моніторингу токсичності АРВ-препаратів.

**Таблиця 4.13. Основні види токсичності, пов'язані із застосуванням АРВ-препаратів першого, другого та третього ряду**

АРВ-препарат	Основні види токсичності	Фактори ризику	Запропоновані тактики
ABC	Реакція гіперчутливості.	Наявність алелів гену HLA-B*5701.	Не слід застосовувати ABC за наявності алелів гену HLA-B*5701. Необхідно замінити на AZT або TDF.
ATV/r	Відхилення на електрокардіограмі (ЕКГ) (подовження інтервалу PR та QRS).	Особи із системними захворюваннями в анамнезі. Одночасне застосування інших лікарських засобів, що можуть призводити до подовження інтервалу PR або QRS. Вроджений синдром подовження інтервалу QT.	Слід з обережністю застосовувати у людей із системними захворюваннями або в осіб, що одночасно приймають лікарські засоби, що можуть призводити до подовження інтервалу PR або QRS.
	Непряма гіпербілірубінемія (клінічна жовтяниця).	Наявність алелю уридиндифосфат-глюкуроносил трансферази 1A1*28 (UGT1A1*28).	З клінічної точки зору, ця побічна реакція має легку форму перебігу, проте може призвести до порушення прихильності до лікування. Заміна рекомендована лише у випадку порушення прихильності.
	Нефролітіаз.	Нефролітіаз в анамнезі.	Слід змінити на LPV/r або DRV/r. При протипоказаннях щодо застосування посилених ІІ та

<b>АРВ-препарат</b>	<b>Основні види токсичності</b>	<b>Фактори ризику</b>	<b>Запропоновані тактики</b>
			невдачі лікування при використанні ННІЗТ в АРТ першого ряду, слід розглянути можливість зміни на ПЛЛ.
AZT	Анемія, нейтропенія.	Наявність анемії або нейтропенії в анамнезі. Кількість клітин CD4 $\leq$ 200 клітин/мм <sup>3</sup> .	Слід змінити на TDF або ABC. Слід розглянути можливість застосування AZT у низьких дозах.
	Лактацидоз або гепатомегалія важкого ступеня із стеатозом. Ліпоатрофія, ліподистрофія. Міопатія.	ІМТ>25 (або маса тіла >75 кг). Тривале застосування НІЗТ.	Слід змінити на TDF або ABC.
DTG <sup>a</sup>	Гепатотоксичність. Реакція гіперчутливості.	Коінфекція ВГВ або ВГС. Захворювання печінки.	Слід замінити на препарат іншого терапевтичного класу: EFV або посилений ІІІ.
	Безсоння. Збільшення маси тіла або ожиріння <sup>б</sup> .	Вік понад 60 років. Низька кількість клітин CD4 або високі показники вірусного навантаження. Жіноча стать. Африканська етнічна приналежність. Одночасне застосування ТАФ.	Слід розглянути ранкове дозування або заміну на EFV, посилений ІІІ або RAL. Необхідно контролювати показники маси тіла та запропонувати заходи проти ожиріння (дієта та фізичні вправи). Якщо, попри вжиті заходи, маса тіла суттєво збільшилася, слід розглянути заміну на EFV або посилений ІІІ.

<b>АРВ-препарат</b>	<b>Основні види токсичності</b>	<b>Фактори ризику</b>	<b>Запропоновані тактики</b>
DRV/r	Гепатотоксичність.	Захворювання печінки. Коінфекція ВГВ та ВГС. Одночасне застосування гепатотоксичних препаратів.	Слід замінити на ATV/r або LPV/r. При використанні в АРТ третього ряду доступні обмежені варіанти. У випадку виникнення реакції гіперчутливості, слід замінити на препарат іншого терапевтичного класу.
	Тяжкі шкірні реакції та реакція гіперчутливості.	Алергічна реакція на сульфаніламід.	
EFV	Стійка токсичність щодо ЦНС (запаморочення, безсоння та незвичайні сновидіння) або симптоми психічного характеру (тривожність, депресія, сплутаність свідомості).	Депресія або інший психічний розлад (в минулому або на початку лікування). Дозування з прийомом у денний час.	За наявності симптомів з боку ЦНС – дозування із прийомом перед сном. Для полегшення симптомів рекомендовано зменшити дозування EFV до 400 мг/добу або замінити на ІПЛІ (DTG), якщо EFV в дозі 400 мг виявиться не ефективним.
	Судоми.	Епілептичні напади в анамнезі.	
	Гепатотоксичність.	Захворювання печінки. Коінфекція ВГВ та ВГС. Одночасне застосування гепатотоксичних препаратів.	У разі вираженої гепатотоксичності або реакції гіперчутливості слід замінити препаратом іншого терапевтичного класу (ІПЛІ або посиленням ІІ).
	Тяжкі шкірні реакції та реакція гіперчутливості.	Фактори ризику невідомі.	
Гінекомастія.	Фактори ризику невідомі.	Слід замінити препаратом іншого класу (ІПЛІ або посиленням ІІ).	

<b>АРВ-препарат</b>	<b>Основні види токсичності</b>	<b>Фактори ризику</b>	<b>Запропоновані тактики</b>
LPV/r	Відхилення на ЕКГ (подовження інтервалу PR або QRS, двонаправлена тахікардія).	Особи, що вже мають системні захворювання в анамнезі. Одночасне застосування інших лікарських засобів, які можуть подовжувати інтервал PR або QRS. Вроджений синдром подовженого інтервалу QT. Гіпокаліємія.	Слід з обережністю призначати людям із захворюваннями в анамнезі або особам, що одночасно приймають інші лікарські засоби, які можуть подовжувати інтервал PR або QRS.
	Гепатотоксичність.	Захворювання печінки. Коінфекція ВГВ та ВГС. Одночасне застосування гепатотоксичних препаратів.	Якщо LPV/r застосовується в АРТ першого ряду у дітей, його слід замінити на DTG (для дітей віком понад 4 тижні та масою тіла понад 3 кг). За відсутності або неможливості застосування DTG можна розглянути альтернативне призначення RAL. Якщо LPV/r застосовується в АРТ другого ряду у дітей, його слід замінити на DTG (для дітей віком понад 4 тижні та масою тіла понад 3 кг). За умови використання DTG в АРТ першого ряду, його відсутності або неможливості застосування можна розглянути альтернативне призначення ATV/r або DRV.

<b>АРВ-препарат</b>	<b>Основні види токсичності</b>	<b>Фактори ризику</b>	<b>Запропоновані тактики</b>
	Панкреатит.	Прогресуюча ВІЛ-інфекція, зловживання алкоголем.	Слід замінити препаратом іншого терапевтичного класу (ІІІ).
	Дисліпідемія.	Фактори ризику серцево-судинних захворювань, зокрема ожиріння та цукровий діабет.	Слід замінити препаратом іншого терапевтичного класу (ІІІ).
	Діарея.	Фактори ризику невідомі.	Слід замінити на ATV/r, DRV/r або ІІІ.
RAL	Рабдоміоліз, міопатія та міалгія.	Одночасне застосування інших препаратів, що підвищують ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу, зокрема статинів.	Слід припинити АРТ. Коли симптоми зникнуть, слід замінити препаратом іншого терапевтичного класу (ННІЗТ, посилені ІІ).
	Гепатит та печінкова недостатність. Шкірне висипання важкого ступеня та реакція гіперчутливості.	Фактори ризику невідомі.	
TAF	Дисліпідемія. Збільшення маси тіла.	Жіноча стать. Одночасне застосування з DTG.	Необхідно контролювати показники маси тіла та запропонувати заходи проти ожиріння (дієта та фізичні вправи). Якщо, попри вжиті заходи, маса тіла суттєво збільшилася, слід розглянути заміну на EFV або посилений ІІ.

<b>АРВ-препарат</b>	<b>Основні види токсичності</b>	<b>Фактори ризику</b>	<b>Запропоновані тактики</b>
TDF	Хронічне захворювання нирок. Гостре враження нирок та синдром Фанконі.	Захворювання нирок в анамнезі. Вік понад 50 років. ІМТ < 18,5 або низька маса тіла (< 50 кг), особливо у жінок. Нелікований цукровий діабет. Нелікована артеріальна гіпертензія. Одночасне застосування нефротоксичних препаратів або посиленого ПП.	Замінити на AZT, ABC або TAF за особливих обставин (див. використання TAF у АРТ першого ряду). Не слід починати застосування TDF при рШКФ < 50 мл/хв, неконтрольованій артеріальній гіпертензії, нелікованому цукровому діабеті або нирковій недостатності.
	Зниження рівня мінеральної щільності кісткової тканини.	Остеомаляція (дорослі), рахіт (діти) та патологічний перелом в анамнезі. Фактори ризику виникнення остеопорозу або зниження рівня мінеральної щільності кісткової тканини. Дефіцит вітаміну D.	
	Лактацидоз або гепатомегалія важкого ступеня із стеатозом.	Тривалий вплив нуклеозидних аналогів. Ожиріння. Захворювання печінки.	

<sup>a</sup>Див. вставку 4.7 щодо оновленої інформації про ризик виникнення дефекту нервової трубки у немовлят, що зазнали впливу DTG протягом перших восьми тижнів вагітності.

<sup>b</sup>Див. розділ 4.8.3 щодо особливих міркувань при збільшенні маси тіла, пов'язаному із застосуванням ППІ, та оцінювання метаболічних наслідків.

#### 4.8.2. Безпечність застосування DTG під час вагітності

Групою з розробки настанови було проведено оцінювання переваг та ризиків застосування DTG в період зачаття у 2018 та 2019 рр., враховано останні дані з Ботсвани та інших країн, а також змодельовано ризики та переваги використання DTG у жінок репродуктивного віку після отримання повідомлення про ризик виникнення дефектів нервової трубки у 2018 р. (84).

Ризик виникнення дефектів нервової трубки, пов'язаних із застосуванням DTG у період зачаття, в дослідженні Tserato поступово знижувався з моменту публікації першого звіту у травні 2018 р.; кількість випадків виникнення дефектів нервової трубки стабілізувалася на рівні 0,19% з вересня 2019 р. і більше не є статистично значущою при порівнянні у групах АРТ, до схем якої входив та не входив DTG (вставка 4.7) (221–223). Не було виявлено підвищення ризику виникнення інших негативних наслідків вагітності (викидень, мертвонародження, передчасні пологи, низька маса тіла для гестаційного віку при народженні та смертність новонароджених) при застосуванні DTG у матері порівняно до використання схем із вмістом EFV, коли АРТ було розпочато перед зачаттям або під час вагітності (221, 222). Існує необхідність проведення постійного моніторингу ризику виникнення негативних наслідків вагітності, пов'язаних із застосуванням DTG та інших нових препаратів АРВ-препаратів, тому для вирішення цього питання триває декілька досліджень (83, 223–225). Під час призначення АРТ слід враховувати потреби та права жінок. Занепокоєння щодо ризику виникнення дефектів нервової трубки та інших негативних наслідків вагітності загострює важливість як доступу до послуг з репродуктивного здоров'я, включаючи використання контрацептивів у жінок та дівчат-підлітків, які живуть з ВІЛ, так і важливість права жінок та дівчат-підлітків, які живуть з ВІЛ, робити усвідомлений вибір щодо особистого здоров'я, включаючи статеве і репродуктивне здоров'я, та варіантів АРТ (див. вставку 4.2).

##### **Вставка 4.7. Оновлення щодо ризику виникнення дефектів нервової трубки у немовлят, народжених жінками, що отримували DTG перед зачаттям або на ранніх термінах вагітності**

За даними великого обсерваційного дослідження результатів народжуваності Tserato, розпочатого у 2014 р. в Ботсвані, у травні 2018 р. було отримано повідомлення щодо потенційного зв'язку між застосуванням DTG та підвищеним ризиком виникнення дефектів нервової трубки у немовлят, народжених жінками, які приймали DTG на момент зачаття. У серпні 2018 р. Консультативним комітетом ВООЗ з безпеки лікарських засобів та виробів медичного призначення було створено підрозділ з перегляду всіх наявних доказових даних щодо застосування DTG.

На останньому 17-му засіданні Консультативного комітету (27–29 жовтня 2020 р.) було розглянуто дані результатів народжуваності дослідження



Тсерато з травня 2018 р. по квітень 2020 р. та інших досліджень. Поширеність виникнення дефектів нервової трубки при застосуванні DTG до зачаття зменшилася з 0,94% у травні 2018 р. до 0,30% у березні 2019 р. та до 0,19% у квітні 2020 р. (222). Поширеність виникнення дефектів нервової трубки у немовлят, народжених від матерів, які до зачаття отримували схеми без вмісту DTG, залишалася однаковою – від 0,10 до 0,12%, при отриманні EFV у період перед зачаттям – 0,05–0,07%, а загалом у ВІЛ-інфікованих жінок – від 0,07 до 0,09%. Різниця у поширеності ризику виникнення дефектів нервової трубки при використанні схем АРТ із вмістом DTG порівняно до застосування схем без DTG перед зачаттям у період з травня 2018 р. по березень 2019 р. більше не є статистично значущою (різниця поширеності становить 0,09%; 95% ДІ –0,03 та 0,30), хоча різниця все ще є гранично високою, якщо порівнювати показник ризику при використанні DTG з показниками при застосуванні EFV або показниками у жінок без ВІЛ-інфекції (222).

Ризик виникнення дефектів нервової трубки при застосуванні DTG до зачаття у дослідженні Тсерато, якщо він залишається сталим з подальшим збільшенням кількості досліджуваних випадків, становить близько 0,2% або менше, а потенційний ризик виникнення лише одного дефекту нервової трубки на 1000 випадків використання DTG перед зачаттям порівнянний до показників поширеності серед загального населення, що становить від 0,06% у країнах із достатнім збагаченням харчових продуктів фолієвою кислотою до 0,10% у країнах із недостатнім збагаченням харчових продуктів фолієвою кислотою (226, 227). Дані двох окремих аналізів співвідношення ризик/користь свідчать, що переваги АРТ першого ряду на основі DTG порівняно до АРТ на основі EFV у людей, які живуть з ВІЛ, включаючи жінок репродуктивного віку, значно перевищують потенційні ризики (103, 228).

ВООЗ ініційовано продовження обсерваційних досліджень за показниками народжуваності, подібних до дослідження Тсерато у Ботсвані, не тільки для того, щоб остаточно визначити ризик виникнення дефектів нервової трубки, але і для загального визначення рівня безпечності застосування лікарських засобів під час вагітності. ВООЗ пильно слідкує за оновленням даних та отриманням додаткової інформації.

ВООЗ продовжує відстежувати дані щодо безпечності та ефективності застосування DTG під час вагітності завдяки розширенню досліджень у Ботсвані та Бразилії, оновлюючи Реєстр АРВ-препаратів для використання під час вагітності (225, 229, 230).

ВООЗ рекомендовано додавання як фолієвої кислоти, так і залізовмісних добавок для вагітних жінок, включаючи вагітних жінок, які живуть з ВІЛ, для профілактики анемії у матері, попередження післяпологового сепсису, низької маси тіла при народженні та передчасних пологів (130). Потенційну користь використання добавок з фолієвою кислотою у жінок

репродуктивного віку, які отримують DTG та планують вагітність, ще не встановлено, проте доведено, що додавання фолієвої кислоти та залізовмісних добавок під час вагітності має важливе значення у загальному покращенні результатів вагітності.

### 4.8.3. Моніторинг токсичності DTG

При оновленні систематичного огляду та проведенні метааналізу при підготовці цієї настанови (короткий звіт буде доступний у додаткових матеріалах) було виявлено дані щодо збільшення показників маси тіла, пов'язані із застосуванням АРТ, у 35 дослідженнях, причому більшість даних було отримано через 48 тижнів спостереження (28 досліджень). Після початку лікування за схемою DTG+TAF+3TC або FTC підвищення показників маси тіла було значно вищим, ніж при застосуванні DTG з іншою основою АРВ-препаратів. На початку лікування із застосуванням DTG також було відзначено збільшення показника маси тіла у схемах на основі ННЗТ та елвітегравіру/кобіцистату, але показники були порівнянними з такими при використанні схем на основі RAL та біктегравіру. За даними звітів клінічних випробувань, в яких порівнювали початок терапії на основі DTG та EFV у дорослих, які живуть з ВІЛ, було відзначено підвищення показників маси тіла при використанні DTG приблизно на 2 кг через 96 тижнів спостереження та на 3 кг через 144 тижні при застосуванні EFV. Більший набір маси тіла при використанні DTG у поєднанні з TAF+3TC або FTC проти TDF, ABC та AZT+3TC або основи з FTC певною мірою був узгодженим між дослідженнями, оскільки TAF призводить до більш суттєвого збільшення маси тіла, ніж будь-який з порівнюваних препаратів. Відносне підвищення маси тіла, відзначене при застосуванні схеми на основі TAF порівняно до схем на основі TDF та AZT, поступово зростало з часом, сягаючи різниці у 4 та 5 кг через 144 тижні спостереження порівняно до використання схеми на основі TDF та AZT відповідно. Як низький показник кількості клітин CD4, так і високий рівень РНК ВІЛ можуть призводити до підвищення показників маси тіла, проте було відзначено залежність не від статі, а скоріше від етнічної приналежності, з більш високими показниками серед жінок з Африки порівняно до чоловіків. Кількість випадків виникнення небезпечних побічних реакцій – гіперглікемії або цукрового діабету – була обмеженою у різних дослідженнях, що унеможливило проведення аналізу. Експертна аналітична група, скликана ВООЗ у березні 2020 р., дійшла висновку, що для чіткого визначення тривалого збільшення показників маси тіла при застосуванні DTG окремо або у поєднанні з TAF потрібні додаткові дані, включаючи дослідження у різних популяціях та географічних регіонах, а також визначення метаболічних наслідків (132). У вставці 4.8 наведено позицію громад щодо новітніх АРВ-препаратів та ризику виникнення пов'язаної з їх використанням токсичності.

**Міркування щодо збільшення показників маси тіла при застосуванні DTG під час вагітності**

Відсутність пригнічення вірусного навантаження є найбільшим фактором ризику передачі ВІЛ від матері до дитини та отримання незадовільних клінічних результатів у матері і дитини. Таким чином, широке впровадження DTG у АРТ для вагітних жінок, які живуть з ВІЛ, потенційно сприятиме зниженню ризику передачі ВІЛ від матері до дитини та покращенню результатів вагітності у країнах з низьким та середнім рівнем доходу, де поширеність ВІЛ є найбільшою (див. розділ 4.6.1). Проте вплив ПЛІ, включаючи DTG, на збільшення маси тіла у гестаційному періоді та результати вагітності лише починають досліджувати (231).

У дослідженні Tseramo щодо результатів народжуваності, проведеному у Ботсвані, оцінювали зв'язок між показниками маси тіла (та підвищеними показниками маси тіла) матерів та незадовільними наслідками вагітності (232). Слід зазначити, що вихідна маса тіла більшою мірою пов'язана із незадовільними наслідками, ніж підвищення маси тіла під час вагітності, а низька вихідна маса тіла (<50 кг) асоціюється з підвищеним ризиком передчасних пологів (<32 тижнів) і дуже малим гестаційним віком немовлят (<3-го перцентиля). При високій вихідній масі тіла (>90 кг) було відзначено підвищений ризик макросомії (маса тіла при народженні >4000 г) та артеріальної гіпертензії у матері. Показники вихідної маси тіла не були пов'язані з перинатальною смертністю. Хоча при застосуванні АРТ на основі DTG було відзначено більш значне підвищення маси тіла у гестаційному періоді, ніж при АРТ на основі EFV, жінки, які отримували АРТ на основі DTG, мали нижчу тижневу гестаційну прибавку маси тіла, ніж вагітні жінки без ВІЛ-інфекції, та нижчу за рекомендовану Інститутом медицини тижневу прибавку у другому та третьому триместрах вагітності (232). Дослідники також повідомили, що ризик розвитку артеріальної гіпертензії у матерів був вищим серед вагітних жінок, які отримували DTG, порівняно до застосування режимів із вмістом EFV в усіх базових вагових категоріях (233). Проте, хоча артеріальна гіпертензія у гестаційний період була більш поширеним явищем серед жінок, які приймали DTG перед зачаттям, ніж у жінок, які приймали EFV перед зачаттям, її відзначали рідше, ніж у жінок без ВІЛ-інфекції.

У дослідженні VESTED оцінювали початок схеми АРТ з DTG у поєднанні з базою на основі TAF або TDF порівняно до схеми EFV+TDF+FTC у вагітних жінок після першого триместру вагітності. Комбінації на основі DTG мали чудову противірусну ефективність під час пологів. При АРТ на основі EFV було відзначено низький набір маси тіла, що зазвичай асоціювалося з підвищеним ризиком виникнення будь-якого незадовільного результату вагітності та народження немовлят з низькою для свого гестаційного віку масою тіла (234). Застосування АРТ на основі DTG, особливо DTG+TAF+FTC проти DTG+TDF+FTC, було пов'язано з більш високими показниками збільшення маси тіла, ніж при АРТ на основі EFV, але у жодній з досліджуваних груп не було відзначено збільшення маси тіла поза рекомендованими Інститутом медицини показниками на пізніх термінах вагітності. Не було виявлено жодного зв'язку між значним збільшенням маси тіла у гестаційному періоді та незадовільними наслідками вагітності або

зниженням чи підвищенням показників маси тіла у гестаційному періоді та рівнем смертності серед новонароджених.

#### **Клінічні міркування**

Доцільним буде розглянути наступне:

- належне консультування щодо способу життя та зміни харчування в усіх, хто набирає зайву масу тіла;
- використання звичайних показників артеріального тиску для визначення артеріальної гіпертензії з приділенням особливої уваги ризику виникнення артеріальної гіпертензії під час вагітності;
- моніторинг та лікування метаболічних порушень – моніторинг показників глюкози та рівня ліпідів, якщо це можливо під час планового візиту;
- моніторинг показників маси тіла та виявлення супутніх ускладнень під час планового або активного моніторингу токсичності (див. рисунок 8.2) (235).

#### **Вставка 4.8. Позиція громад щодо новітніх АРВ-препаратів та ризику виникнення пов'язаної з їх використанням токсичності**

Врахування потреби громад у новітніх АРВ-препаратах дозволяє особам, відповідальним за прийняття рішень, адаптувати рекомендації щодо місця надання медичних послуг і визначення осіб, що найбільше їх потребують, та покращити можливості програм за певних умов. Деякі з розглянутих проблем стосувалися безпечності використання DTG у жінок репродуктивного віку. Повідомлялося, що деякі жінки віком молодше 35 років не отримують DTG, замість того їм рекомендовано дотримуватись режиму на основі EFV в дозі 600 мг. Це викликає певні занепокоєння, оскільки забезпечення належного постачання EFV в дозі 600 мг у майбутньому, високий рівень попередньої резистентності до ННІЗТ та ризик неефективності АРТ є ключовими питаннями, які потребують вирішення. Також необхідним є забезпечення надійними засобами контрацепції, що залишається проблемою у багатьох країнах.

Спільнота людей, які живуть з ВІЛ, рішуче прагне мати доступ до режиму на основі DTG на перевагу від EFV у дозі 600 мг; також це поширюється на EFV в дозі 400 мг, що має кращий профіль переносимості, ніж дозування 600 мг. Було зроблено висновок, що частково це може бути пов'язано з тим, що раніше приймали EFV в дозі 600 мг. Під час дискусійної сесії (132) також було висловлено побажання щодо визначення альтернатив DTG для людей, які не можуть приймати цей препарат, та наголошено на необхідності перегляду і оновлення системи постачання АРВ-препаратів. Серед інших нових варіантів АРВ-препаратів стало можливим застосування доравірину. Проте наявною є дуже обмежена кількість даних щодо ефективності доравірину, особливо у дітей, вагітних жінок та осіб з високим вірусним навантаженням у плазмі крові. Доравірин також не можна застосовувати разом із схемами лікування ТБ, що містять

рифампіцин. Важливим є проведення досліджень щодо потенційних альтернативних схем лікування, особливо тих, які зараз на стадії розробки.

Необхідним є проведення додаткових досліджень із залученням громад та ініціативних спільнот для розуміння метаболічних та інших наслідків потенційного підвищення показників маси тіла для здоров'я та суспільства. У перших повідомленнях щодо підвищення маси тіла під час прийому DTG від громад та жінок, які брали участь у дослідженнях, здебільшого не розглядали такий наслідок як несприятливий результат, проте вони хотіли б отримати додаткову інформацію про потенційні наслідки для здоров'я із появою нових даних досліджень. Представники цих груп наголосили на необхідності належного консультування та підтримки щодо потенційного ризику збільшення маси тіла.

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Необхідним є проведення подальших досліджень для виявлення пускових механізмів збільшення маси тіла при застосуванні схем на основі DTG та/або TAF, а також визначення, чи є цей процес оборотним, чи є він ключовим фактором ризику та чи має підвищення маси тіла метаболічні наслідки, включаючи виникнення гіперглікемії та кардіометаболічних захворювань. Потрібні додаткові дослідження у декількох регіонах; до речі, у країнах Азії спостерігали незначну кількість випадків виникнення метаболічних ускладнень при застосуванні DTG. Необхідним також є проведення подальших досліджень для виявлення ризиків через підвищення маси тіла у підлітків та дітей, які отримують АРТ на основі DTG. Одночасне впровадження системи моніторингу токсичності разом із початком АРТ може сприяти кращому розумінню частоти виникнення та клінічної значущості різних видів токсичності (236). Важливим залишається оцінювання безпечності застосування АРВ-препаратів для попередження виникнення вад розвитку та інших незадовільних наслідків вагітності (викидня, мертвонародження, передчасних пологів, низької маса тіла для гестаційного віку при народженні та смертності новонароджених).

Необхідним є проведення подальших досліджень для отримання даних щодо ступеня та клінічного впливу АРТ на основі ІПЛІ на показники вихідної маси тіла під час вагітності, а також визначення рівня набору зайвої ваги у гестаційному періоді та подальших результатів вагітності серед жінок, які живуть з ВІЛ; визначення потенційного ризику виникнення кардіометаболічних ускладнень під час вагітності, зокрема гіпертонічних розладів та гестаційного діабету, порівняно до показників такого ризику у жінок, в яких використовують інші схеми АРТ, та у жінок без ВІЛ-інфекції; визначення тривалості кардіометаболічного ризику у жінок, які живуть з ВІЛ, та їхніх дітей, які зазнали ризику інфікування ВІЛ та впливу АРТ; визначення оптимального переліку необхідних обстежень, лікування та поведінкових заходів при підвищенні показників маси тіла. Постійний нагляд за результатами пологів серед вагітних жінок, які отримують АРТ, особливо у період зачаття, є критичним. Існує значний розрив у даних досліджень щодо

безпеки та ефективності застосування DTG (та інших нових АРВ-препаратів) у трансгендерів, враховуючи взаємодію між лікарськими засобами.

Необхідним є отримання додаткових доказових даних для оцінювання результатів вагітності у жінок, що отримували ТАФ у період перед зачаттям та під час вагітності. Роль ТАФ у підвищенні показників маси тіла та виникненні деяких кардіометаболічних ускладнень, особливо у поєднанні з DTG та іншими ІПЛІ, потребує подальшого оцінювання (132).

#### **4.8.4. Моніторинг токсичності АРВ-препаратів у підлітків, дітей та новонароджених**

Оптимізація безпеки застосування та належної переносимості АРВ-препаратів для лікування підлітків, дітей та новонароджених, які живуть з ВІЛ, має вирішальне значення для забезпечення тривалості лікування та надання якісних послуг із догляду. При оновленні систематичного огляду, проведеного у 2021 р., було отримано підтвердження щодо прийнятного профілю переносимості DTG без припинення прийому, без прогресування захворювання до 3 або 4 стадії за класифікацією ВООЗ чи виникнення побічних реакцій, без зареєстрованих у дослідженнях летальних наслідків при використанні DTG в АРТ першого ряду (99, 237).

Зокрема, у рандомізованому контрольованому дослідженні, в якому порівнювали застосування DTG та стандартної схеми лікування, було виявлено кращий ліпідний профіль (із зниженням загального холестерину) та незначне збільшення маси тіла – підвищення ІМТ через 96 тижнів лікування. На сьогодні, у даних, отриманих з програм у країнах зі швидким впровадженням DTG, не повідомляли про токсичність чи недостатній рівень переносимості (127, 128). Хоча отримані результати є дуже обнадійливими, застосування DTG все ще відносно обмежене, тому необхідним є проведення регулярного активного моніторингу для отримання досвіду найкращих практик щодо застосування всіх нових АРВ-препаратів у цих групах населення.

#### **4.8.5. Заміна АРВ-препаратів при виникненні токсичності**

Для попередження виникнення токсичності та взаємодії між лікарськими засобами може знадобитися заміна схеми АРТ або одного компоненту. Відтермінування заміни або переведення на іншу схему АРТ при виникненні небезпечних побічних реакцій через використання лікарських засобів може завдати шкоди і вплинути на прихильність, що призведе до припинення прийому препарату, резистентності та неефективності лікування.

За необхідності перерви у прийомі лікарських засобів, наприклад, при важких та небезпечних для життя побічних реакціях, важливо враховувати різні періоди напіввиведення АРВ-препаратів. Наприклад, коли необхідно припинити застосування ННІЗТ, слід дотримуватись поетапного підходу, при якому використання основи з НІЗТ подовжують протягом 2–3 тижнів. Крім

того, ННІЗТ можна тимчасово замінити на посилений ІІІ (див. таблицю 4.14 та розділ 4.5.2).

**Таблиця 4.14. Ключові взаємодії між АРВ-препаратами та запропоновані тактики**

<b>АРВ-препарат</b>	<b>Ключові взаємодії</b>	<b>Запропоновані тактики</b>
ТАF	Рифампіцин	Прийом ТАF один раз на добу в дозі 25 мг все ще може забезпечити достатню концентрацію внутрішньоклітинного тенофовіру дифосфату.
ТDF	Схеми, що містять ледіпасвір або велпатасвір	Моніторинг побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням ТDF, включаючи ниркову дисфункцію, особливо при одночасному призначенні ТDF з посиленими ІІІ.
	Літій	При застосуванні ТDF слід уважно стежити за функцією нирок.
Посилені ІІІ (АТV/r, DRV/r, LPV/r)	Рифампіцин	Слід замінити рифампіцин на рифабутин. Необхідно відкоригувати дозування LPV/r або замінити на схему з трьома НІЗТ (для дітей).
	ІНР або ЗНР	Слід уникати спільного застосування. Необхідно розглянути можливість використання альтернативних АРВ-препаратів, а саме – EFV+DTG. Необхідно розглянути можливість використання схеми, що не містить рифампіцин, наприклад, щоденний прийом ізоніазиду.
	Бедаквілін або деламанід	Слід призначати з обережністю через ризик подовження інтервалу QT.
	Люмефантрин	Потенційне посилення впливу люмефантрину. Ризик подовження інтервалу QT при застосуванні АТV/r та LPV/r.
	Метадон та бупренорфін	За необхідності слід відкоригувати дозування метадону та бупренорфіну.
	Кветіапін	За неможливості уникнення одночасного застосування слід використовувати кветіапін у одній шостій від стандартного дозування.

<b>АРВ-препарат</b>	<b>Ключові взаємодії</b>	<b>Запропоновані тактики</b>
	Пімозид	Слід уникати цієї комбінації через ризик виникнення аритмії; рекомендовано використання альтернативних АРВ-препаратів або антипсихотичних лікарських засобів.
	Літій, галоперидол, флуфеназин	Слід призначати з обережністю через ризик подовження інтервалу QT при застосуванні ATV/r та LPV/r.
	Амлодипін	Слід розглянути зменшення дозування амлодипіну на 50%.
	Протидіабетичні препарати (глібенкламід та гліклазид)	Слід відкоригувати дозування протидіабетичних препаратів.
	Статини	Симвастатин: протипоказаний через ризик рабдоміолізу; при дисліпідемії слід використовувати альтернативний лікарський засіб.  Аторвастатин: необхідним є коригування дозування; загальна добова доза повинна бути обмежена 10 мг при ATV/r, 40 мг – при DRV/r та 20 мг – при LPV/r.
	Гормональні контрацептиви	Слід використовувати альтернативні або додаткові методи контрацепції.
	Флутиказон або будесонід	Ризик розвитку синдрому Кушинга; слід використовувати альтернативні кортикостероїди (наприклад, беклометазон).
	Антациди	ATV/r: слід приймати принаймні за 2 години до або через 1 годину після прийому антацидів; протипоказаний при застосуванні інгібіторів протонної помпи.
DTG	Карбамазепін, фенобарбітал та фенітоїн	Слід використовувати альтернативний протисудомний засіб (наприклад, вальпроєву кислоту або габапентин).
	Рифампіцин	Слід підвищити дозування DTG до 50 мг двічі на добу; слід уникати застосування за наявності резистентності до класу ІІІІ. При застосуванні у дітей необхідно продовжити прийом DTG



<b>АРВ-препарат</b>	<b>Ключові взаємодії</b>	<b>Запропоновані тактики</b>
		двічі на добу протягом двох тижнів після закінчення прийому рифампіцину.
	Рифапентин у схемах профілактики ТБ (1НР або 3НР)	Відсутні доказові дані щодо необхідності зміни дозування рифапентину або DTG для досягнення ефективності застосування DTG.
	Метформін	Слід уникати одночасного застосування метформіну у високих дозах і DTG; необхідно відповідним чином відкоригувати дозування метформіну.
	Полівалентні катіонні, що містять Mg, Al, Fe, Ca та Zn	DTG слід приймати принаймні за дві години до або через шість годин після прийому добавок, що містять полівалентні катіони, включаючи (але не обмежуючись цим переліком): Fe, Ca, Mg або Zn у складі полівітамінів; Al, Ca або Mg у складі мінеральних добавок, катіонвмісних проносних засобів та антацидів. Проведення моніторингу ефективності АРВ-препаратів.
RAL	Карбамазепін, фенобарбітал та фенітоїн	Слід використовувати альтернативні протисудомні засоби (наприклад, вальпроєву кислоту або габапентин).
	Рифампіцин	Слід підвищити дозування RAL до 800 мг двічі на добу (з 3НР можна використовувати RAL у дозі 400 мг двічі на добу). Продовження прийому RAL двічі на добу протягом двох тижнів після припинення застосування рифампіцину.
	Рифапентин у схемах профілактики ТБ (1НР або 3НР)	Відсутні доказові дані щодо необхідності зміни дозування рифапентину або RAL для досягнення ефективності застосування RAL.
	Антациди	Не рекомендовано застосування антацидів, що містять Al або Mg.  Не рекомендовано застосування антацидів, що містять Ca, разом з RAL, призначеним один раз на добу; відсутня можливість коригування дозування RAL за допомогою прийому двічі на добу.

<b>АРВ-препарат</b>	<b>Ключові взаємодії</b>	<b>Запропоновані тактики</b>
	Добавки або полівітаміни, що містять Ca, Fe і Mg	RAL з дозуванням двічі на добу: розділення прийому щонайменше на чотири години.  RAL з дозуванням один раз на добу: не рекомендовано.
EFV	Бедаквілін	Слід уникати спільного застосування.
	Амодіахін, дигідроартемізинін (DHA)/піперахін	Слід використовувати альтернативний протималарійний препарат або замінити EFV на DTG.
	Артемізиніни або люмефантрин	Слід використовувати альтернативний протималарійний препарат або замінити EFV на DTG.  Ризик подовження інтервалу QT при застосуванні ATV/r та LPV/r.
	Метадон	Необхідним є коригування дози метадону.
	Кветіапін	Необхідним є коригування дози кветіапіну.
	Гормональні контрацептиви	Слід використовувати альтернативні або додаткові методи контрацепції.
	Амлодипін	Необхідним є коригування дози амлодипіну.
	Симвастатин і аторвастатин	Необхідним є коригування дози статинів.
	Дексаметазон у низьких дозах (COVID-19)	Використання подвійної дози дексаметазону.
NVP	Рифампіцин	Замініть NVP на EFV
	ІІ NS3/4A	Для лікування ВГС слід використовувати альтернативну схему противірусних препаратів прямої дії (ПППД).
	Кветіапін	Необхідним є коригування дози кветіапіну.
	Амлодипін	Необхідним є коригування дози амлодипіну.
	Симвастатин	Необхідним є коригування дози симвастатину.
	ІНР або ЗНР	Необхідно уникати поєднання. Слід розглянути можливість використання схеми без рифаміцину, зокрема призначення ізоніазиду щоденно або альтернативних АРВ-препаратів, а саме – EFV+DTG.

<b>АРВ-препарат</b>	<b>Ключові взаємодії</b>	<b>Запропоновані тактики</b>
	Дексаметазон у низьких дозах (COVID-19)	Використання подвійної дози дексаметазону.

**Примітка.** Цю таблицю було розроблено за допомогою діаграм взаємодії лікарських засобів Ліверпульського університету (238). Більш докладну таблицю взаємодій АРВ-препаратів наведено у додатках.

#### **4.9. Резистентність до АРВ-препаратів**

##### **Наявність попередньої медикаментозної резистентності до АРВ-препаратів: підхід з позицій громадського здоров'я**

Висока поширеність попередньої медикаментозної резистентності до ННІЗТ негативно впливає на результати відповідних заходів протидії ВІЛ громадської охорони здоров'я і потенційно ставить під загрозу досягнення глобальної мети щодо припинення епідемії СНІДу у глобальному розумінні.

У 2017 р. ВООЗ було опубліковано настанову з позиції громадського здоров'я щодо поширеності попередньої медикаментозної резистентності до ННІЗТ у людей, які раніше не отримували АРТ, або у людей з досвідом застосування АРВ-препаратів, які розпочинають або поновлюють АРТ першого ряду (78). У настанові також визначено рівень поширеності або поріг попередньої резистентності до ННІЗТ, що потребує впровадження певних заходів громадської охорони здоров'я (78).

Ці рекомендації допоможуть країнам у реагуванні на проблему попередньої резистентності до ННІЗТ для досягнення та збереження цільового показника лікування, що передбачає пригнічення вірусного навантаження у 95% людей, які отримують АРТ першого ряду, до 2025 р. (239) та вирішення першої стратегічної мети Глобальної плану ВООЗ щодо попередження та вирішення проблеми резистентності до АРВ-препаратів на 2017–2021 рр. (240).

##### **Поширеність попередньої медикаментозної резистентності до АРВ-препаратів**

За даними звіту ВООЗ за 2019 р. щодо попередньої резистентності до АРВ-препаратів, рівень попередньої резистентності до ННІЗТ є високим у більшості опитаних країн (85). При проведенні у 2014–2018 р. національних репрезентативних опитувань серед людей, що розпочали АРТ першого ряду, у 18 країнах з низьким та середнім рівнем доходу було виявлено високий рівень поширеності попередньої резистентності до ННІЗТ, що сягав понад 10% у 12 з 18 країн: Аргентина, Куба, Есватіні, Гватемала, Гондурас, Намібія, Непал, Нікарагуа, Папуа-Нова Гвінея, ПАР, Уганда та Зімбабве (85).

В Африці рівень поширеності попередньої резистентності до ННІЗТ становив понад 10% у чотирьох із шести країн, які надали дані ВООЗ, при цьому медикаментозна резистентність до EFV+NVP до початку лікування коливалася від 8% у Камеруні до 21% у Південній Африці (85). У країнах Північної та Південної Америки попередня резистентність до ННІЗТ перевищувала 10% у п'яти з восьми країн і коливався від 6% у Колумбії до

26% у Гондурасі (85). У Південно-Східній Азії та західній частині Тихоокеанського регіону попередня резистентність до ННІЗТ перевищувала 10% у двох з чотирьох країн та становила 10% у Непалі та 18% – у Папуа-Новій Гвінеї (85).

Було встановлено, що рівень попередньої резистентності до ННІЗТ був значно вищим в осіб, які починали АРТ першого ряду за наявності попереднього впливу АРВ-препаратів (наприклад, у жінок, які отримували АРВ-препарати виключно для запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини, та у людей, які поновлювали АРТ після перерви у лікуванні), ніж у людей, які починали АРТ без попереднього впливу АРВ-препаратів, в усіх регіонах ВООЗ. Ці висновки також узгоджуються з даними систематичного огляду, в якому проводили оцінювання поширеності попередньої медикаментозної резистентності до АРВ-препаратів до початку лікування (110).

### **Клінічні наслідки попередньої медикаментозної резистентності до АРВ-препаратів**

За даними систематичного огляду та метааналізу, проведеного при розробці даної настанови, люди з попередньою резистентністю частіше зазнають вірусологічної невдачі (СШ=3,07; 95% ДІ 2,40–3,94); підвищений ризик спостерігали як у дорослих (СШ=2,78; 95% ДІ 2,19–3,53), так і у дітей (СШ=7,47; 95% ДІ 2,12–26,41) (241). В аналізі щодо чутливості, обмеженому лише 10 дослідженнями, орієнтованими лише на попередню резистентність до ННІЗТ серед дорослих, було виявлено ще більш виражений ризик вірусологічної невдачі (СШ=4,26; 95% ДІ 2,55–7,12) (241). Крім того, нові мутації резистентності частіше виникали у людей, які отримували АРТ першого ряду на основі ННІЗТ та мали попередню резистентність до АРВ-препаратів до початку лікування, порівняно до осіб без попередньої медикаментозної резистентності (СШ=2,45; 95% ДІ 1,70–3,52). Люди з попередньою резистентністю до АРВ-препаратів частіше припиняли АРТ або переходили на інші схеми лікування порівняно до осіб без попередньої медикаментозної резистентності (СШ=3,25; 95% ДІ 1,86–5,67) (241).

Щоб вирішити проблему високої поширеності попередньої резистентності до ННІЗТ та визначити рівень впливу на результати лікування, ВООЗ посилює свою позицію у боротьбі з резистентністю до АРВ-препаратів у цій настанові та впроваджує більш широкий спектр заходів, наведених у Глобальному плані ВООЗ щодо резистентності до АРВ-препаратів (240).

Створена ВООЗ Група з розробки настанови висловила занепокоєння через підвищення рівня поширеності попередньої резистентності до АРВ-препаратів у країнах з низьким і середнім рівнем доходу та погодилася з тим, що у країнах з високим рівнем поширеності попередньої резистентності до ННІЗТ необхідним є негайне впровадження заходів для вирішення цієї проблеми у сфері охорони здоров'я.

Група з розробки настанови запропонувала наступні рекомендації та зробила консенсусну заяву (78).

- Під час призначення АРТ першого ряду у людей з відомою

попередньою резистентністю до ННІЗТ слід уникати схеми, що містить ННІЗТ (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

- У країнах, де поширеність попередньої резистентності до ННІЗТ серед людей, які розпочинають АРТ першого ряду, становить понад 10%, слід уникати призначення схеми на основі ННІЗТ (консенсусна заява).

Група з розробки настанови сформулювала консенсусну заяву, в якій визначено поріг попередньої резистентності до ННІЗТ, що має прискорити впровадження відповідних заходів у системі охорони громадського здоров'я. Консенсусну заяву було визначено у прозорий спосіб відповідно до концепції, розробленої методологом та Керівною групою ВООЗ, з переглядом поточних та проспективних даних щодо поширеності попередньої медикаментозної резистентності до АРВ-препаратів, врахуванням результатів систематичного огляду та визначенням, як попередня резистентність до АРВ-препаратів впливає на результати лікування, дані моделювання, прийнятність і доцільність (78).

DTG рекомендовано як кращий варіант для АРТ першого ряду. Проте за певних умов та у певних групах населення, де АРТ на основі DTG є недоступним або непридатним через токсичність, можна виокремити наступні міркування з рекомендацій ВООЗ 2017 р. з позиції громадського здоров'я щодо визначення попередньої резистентності до АРВ-препаратів (78).

В умовах з високим рівнем поширеності попередньої резистентності до ННІЗТ та недоступності або неможливості застосування DTG через токсичність у АРТ першого ряду слід розглянути можливість використання посилених ІІ/г (*див.* таблицю 4.1) (79).

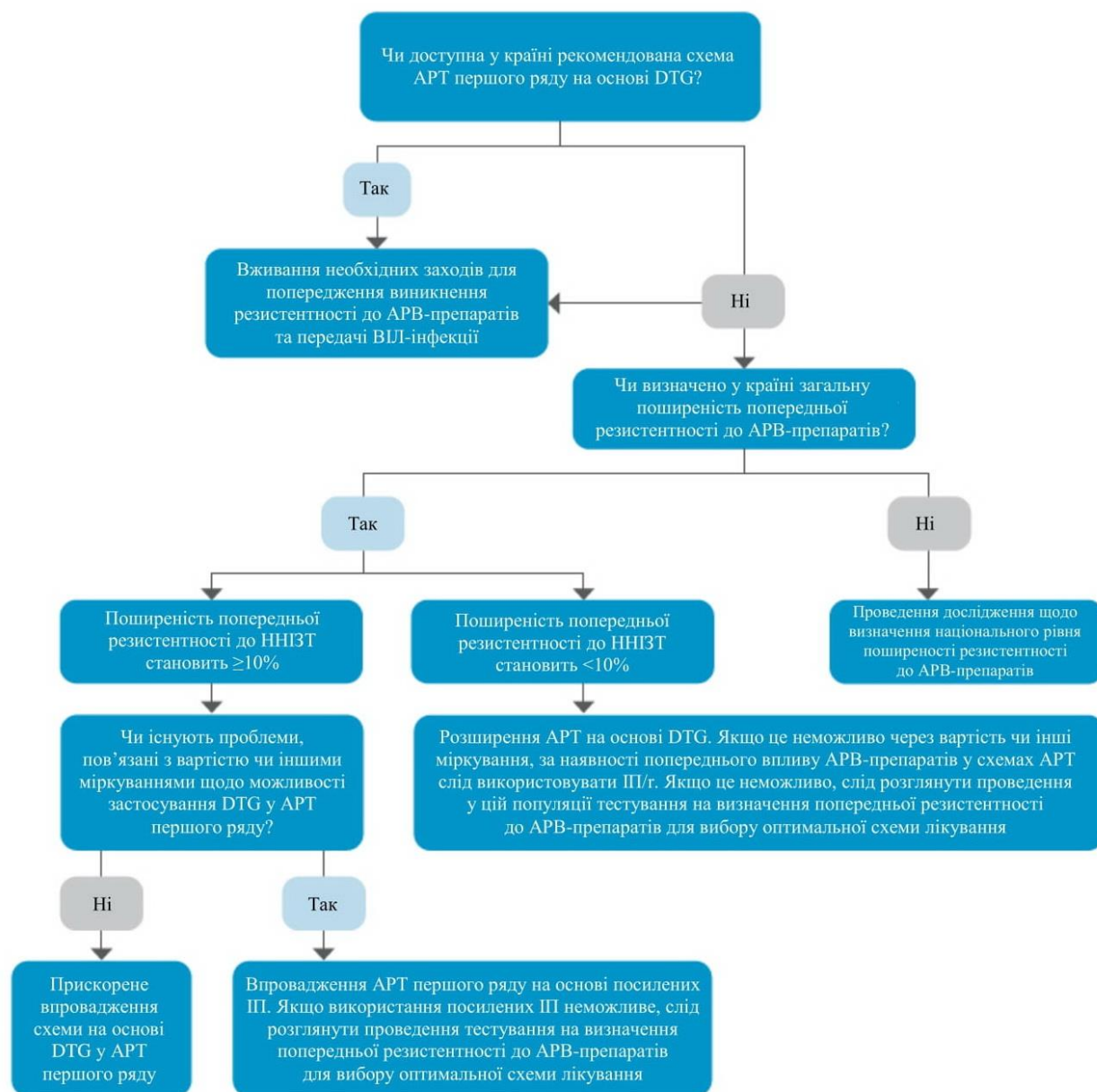
Через програмні міркування, безпечність застосування під час вагітності та профіль резистентності АТV/г або DRV/г, схоже, мають переваги порівняно до LPV/г, хоча кількість даних обмежена, тому рекомендації щодо вибору ІІ не можуть бути надані.

Крім того, слід розглянути можливість проведення тестування на резистентність до АРВ-препаратів, що стане у нагоді при виборі схеми АРТ першого ряду в умовах, коли DTG недоступний, а національний рівень поширеності попередньої резистентності до ННІЗТ перевищує 10% (рисунок 4.3; таблиця 4.1) (78).

Групою з розробки настанови було розглянуто додаткові важливі фактори для людей, які поновлюють АРТ та повідомляють про попереднє застосування ННІЗТ, в умовах недоступності або неможливості застосування АРТ на основі DTG.

Люди, що розпочинають або поновлюють АРТ з попереднім впливом ННІЗТ, мають значно вищий ризик наявності попередньої резистентності до ННІЗТ, ніж люди, які раніше не отримували АРТ (85, 110). Тому у цій популяції не рекомендовано застосування режиму із вмістом ННІЗТ незалежно від загальних показників поширеності попередньої резистентності до ННІЗТ у країні та можливості проведення тестування на резистентність до ННІЗТ.

В умовах недоступності DTG або неможливості його застосування у певних групах люди, які починають АРТ та повідомляють про попереднє застосування ННІЗТ, мають розпочати АРТ на основі П/г або, якщо це можливо, пройти попереднє тестування на резистентність до АРВ-препаратів для вибору оптимальної схеми першого ряду (78).



<sup>a</sup>Див. розділ 4.7.

Джерело: Рекомендації з позицій громадського здоров'я щодо визначення попередньої резистентності до АРВ-препаратів (78).

### Рисунок 4.3. Рекомендований ВООЗ алгоритм за наявності ризику попередньої резистентності до ННІЗТ

#### 4.10. Основні взаємодії АРВ-препаратів

Взаємодія лікарських засобів може знизити ефективність АРТ та/або підвищити токсичність, пов'язану з АРТ. У цьому розділі підсумовано основні взаємодії АРВ-препаратів. Детальну таблицю взаємодій лікарських засобів наведено у додатках.

Фармакокінетичні взаємодії між лікарськими засобами можуть знизити ефективність АРТ та/або підвищити токсичність, пов'язану з АРТ. Найбільші проблеми виникають при одночасному застосуванні ІІ з потужними кортикостероїдами, особливо інгаляційними (будесонідом та флутиказоном) або місцевими (триамцинолоном), що може підвищити ризик розвитку синдрому Кушинга; одночасне застосування АТV/г з препаратами для зниження рівня кислотності (антацидами та інгібіторами протонної помпи) може призвести до значного зниження концентрації АРВ-препаратів; одночасне застосування ІІ з симвастатином може призвести до виникнення рабдоміолізу. Основні взаємодії АРВ-препаратів узагальнено у таблиці 4.14 та більш докладно описано у додатках. Медичні працівники повинні знати про супутнє застосування всіх лікарських засобів, включаючи продукти нетрадиційної медицини, а саме – рослинні засоби та дієтичні добавки, які люди приймають під час початку АРТ або додають впродовж лікування.

### **ТБ**

У настанові ВООЗ щодо лікування ТБ наведено ключові міркування щодо супутнього ведення коінфекції ТБ/ВІЛ, профілактики ВІЛ-асоційованого ТБ, лікування чутливого до лікарських засобів ТБ та ТБ з множинною лікарською стійкістю (59). До основних протипоказаних комбінацій препаратів відносять спільне використання рифампіцину з ІІ або NVP. Коли люди з коінфекцією ВІЛ/ТБ отримують посилений ІІ, рифампіцин можна замінити на рифабутин у дозі 150 мг/добу. За відсутності рифабутину LPV/г можна використовувати протягом усього періоду лікування ТБ, подвоюючи стандартне дозування LPV/г або підвищуючи дозу RTV (див. розділ 4.8.1). При застосуванні рифампіцину з DTG дозування останнього слід підвищити до 50 мг з прийомом двічі на добу за відсутності резистентності до ІІІІ, інакше слід уникати цієї комбінації. Після закінчення курсу рифампіцину у дітей прийом DTG або RAL двічі на добу слід продовжити ще на два тижні. Якщо розглядають можливість застосування RAL (лише за особливих обставин), слід подвоїти дозування до 800 мг двічі на добу, оскільки, за останніми даними, спільне використання RAL у стандартних дозах та рифампіцину не відповідає критеріям ефективності лікування (242). Рифампіцин знижує концентрацію TAF і тенофовіру, проте, за останніми даними, рівень внутрішньоклітинного тенофовіру дифосфату (активного компоненту) все ще був у чотири рази вищим за рівень, отриманий при використанні TDF навіть без рифампіцину (81), що свідчить про можливість спільного застосування TAF в дозі 25 мг один раз на добу та рифампіцину, коли використання TAF розглядають в АРТ першого ряду (лише за особливих обставин).

На сьогодні відсутні вірусологічні дані про результати застосування TAF в дозі 25 мг один або два рази на добу з рифампіцином. У людей з ВІЛ та лікарсько-стійким ТБ або ТБ із множинною лікарською стійкістю бедаквілін і деламанід слід використовувати з обережністю одночасно з ІІ через ризик подовження інтервалу QT. Крім того, оскільки бедаквілін переважно метаболізується CYP3A4, одночасне застосування з EFV може знизити концентрацію бедаквіліну, що призведе до потенційної втрати ефективності,

тому слід уникати цієї комбінації. Призначення схеми 1НР або 3НР для лікування латентного ТБ не рекомендовано у людей, які отримують ІІ або NVP, через ризик вірусологічної невдачі. На сьогодні відсутні доказові дані щодо необхідності зміни дозування рифапентину та DTG або RAL у пацієнтів, яким призначено схеми 1НР або 3НР. Подібно до рифампіцину, дозування DTG, RAL і TAF потрібно подвоїти при використанні схеми 1НР, тоді як зі схемою 3НР можна використовувати їх стандартне дозування (див. розділ 4.4.1). Докладніше взаємодію між лікарськими засобами при спільному використанні схеми 3НР описано у розділі щодо взаємодії АРВ-препаратів на веб-сайті Ліверпульського університету (238); у розділі 6 підсумовано поточні рекомендації ВООЗ щодо лікування ВІЛ-асоційованого ТБ.

### **Малярія**

Для лікування неускладненої малярії *Plasmodium falciparum* ВООЗ рекомендує призначення комбінованої терапії на основі артемізиніну (243). EFV є помірним індуктором метаболізму цитохрому Р450, що зазвичай суттєво знижує концентрації артемізиніну у плазмі крові, що підвищує ризик неефективності лікування малярії. За даними одного дослідження, концентрацію артеметру та його активного метаболіту ДНА було зменшено приблизно вдвічі при використанні EFV; концентрацію люмефантрину було знижено на 20%. Це було пов'язано з підвищенням у чотири рази ризику виникнення рецидиву малярії на 28-й день у дітей в Уганді порівняно з людьми, що отримували схеми на основі LPV/r (243). Передбачуваним є, що EFV призведе до зниження концентрації піперахіну, тому не рекомендовано поєднувати ДНА та піперахін. Дослідження серед здорових добровольців було припинено після того, як у двох осіб, що отримували EFV та амодіахін, було відзначено симптоматичне підвищення рівня трансамінази печінки, тому застосування цієї комбінації не рекомендовано.

LPV/r значно підвищує концентрацію люмефантрину, але клінічні наслідки не визначено. Проте, оскільки застосування обох препаратів може призводити до подовження інтервалу QT на ЕКГ (навіть за відносно короткої тривалості лікування малярії), рекомендовано з обережністю призначати одночасне застосування цих лікарських засобів. Навпаки, використання DTG не пов'язано зі значним ризиком взаємодії лікарських засобів у будь-якій рекомендованій ВООЗ схемі, що містить артемізинін.

### **ВГС**

При застосуванні АРВ-препаратів та ПППД для лікування інфекції ВГС слід враховувати потенційні взаємодії лікарських засобів. Ледіпасвір та велпатасвір із софосбувіром мають незначний потенціал взаємодії з АРВ-препаратами, оскільки вони використовують різні метаболічні шляхи (244, 245). Проте вони можуть підвищити концентрацію TDF через інгібування проникності глікопротеїну, що потребує певної обережності, особливо при спільному використанні TDF та посилених ІІ. Схеми, що містять гразопревір та глекапревір, протипоказані при застосуванні ATV та DRV. ПППД для лікування ВГС не впливають на використання інших НІЗТ або непосилених ІІІІ.

### **ЗПТ**



ВООЗ рекомендує призначення метадону або бупренорфіну для лікування опіоїдної залежності (246). Одночасне застосування з EFV знижує концентрацію метадону та бупренорфіну. Згодом це може призвести до виникнення абстинентного синдрому та підвищеного ризику рецидиву споживання опіатів. У людей, що приймають метадон та EFV, слід проводити ретельний моніторинг, а у людей з ознаками абстинентного синдрому може знадобитись коригування дози метадону. LPV/r також може призводити до зниження концентрації метадону, а спільне застосування обох препаратів може призводити до подовження інтервалу QT.

### **Психічне здоров'я**

При лікуванні психічних розладів необхідним є ретельне визначення дозування лікарських засобів для досягнення рівноваги між ефективністю і токсичністю, а їх одночасне застосування з АРВ-препаратами потребує ретельного моніторингу взаємодії. Кветіапін не слід застосовувати у комбінації з ІІ, за винятком особливих випадків, у яких використовують одну шосту стандартного дозування. Індуковані ферменти ННІЗТ, EFV та NVP можуть знижувати концентрацію кветіапіну, що може призвести до зниження ефективності та відсутності клінічного ефекту. Пімозид протипоказаний до спільного застосування з ІІ через ризик підвищення концентрації пімозиду, що може призвести до небезпечних або загрозливих для життя побічних реакцій, зокрема серцевої аритмії. Багато лікарських засобів для лікування психічних розладів можуть призводити до подовження інтервалу QTc, скоригованого за частотою серцевих скорочень, включаючи літій, галоперидол або флуфеназин, а у поєднанні з ІІ слід використовувати з обережністю. Не відзначено фармакокінетичних взаємодій з НІЗТ та непоміченими ІІІІ.

### **Гормональні контрацептиви та гормонотерапія у високих дозах для підтвердження гендерної ідентичності**

АРВ-препарати можуть призводити до потенційного зменшення або підвищення рівня стероїдних гормонів у гормональних контрацептивах (247). EFV може призвести до зниження ефективності контрацептивів (включаючи імплантати, вагінальне кільце та трансдермальні контрацептиви), тому для запобігання небажаним вагітності, крім гормональних контрацептивів, необхідно застосовувати надійний метод бар'єрної контрацепції. Жінкам, які потребують екстреної контрацепції під час прийому EFV, загалом рекомендовано встановлення мідної внутрішньоматкової спіралі. Крім того, можливим є використання разової дози (3 мг) левоноргестрелу. ІІ, посилені RTV, можуть знизити концентрацію естрогенового компоненту, тому слід використовувати з обережністю і дотримуватись додаткових заходів контрацепції. НІЗТ, новіші ННІЗТ та непомічені ІІІІ не взаємодіють з гормональними контрацептивами (див. додатки). На ефективність контрацепції депо-медроксипрогестерону ацетату (ДМПА) для внутрішньом'язових або підшкірних ін'єкцій АРВ-препарати не впливають, тому його можна використовувати без обмежень (248). ВООЗ було розроблено

рекомендації щодо застосування гормональної контрацепції у жінок, що отримують АРТ (247).

Гормонотерапія для підтвердження гендерної ідентичності не впливає на ефективність АРВ-препаратів. DTG, RAL, новіші ННІЗТ та НІЗТ не взаємодіють з гормонами для підтвердження гендерної ідентичності, проте знадобиться коригування при використанні ІІ, EFV та NVP. Рекомендації з дозування гормонотерапії для підтвердження гендерної ідентичності наведено у розділі щодо взаємодії АРВ-препаратів на веб-сайті Ліверпульського університету (238).

### **Серцево-судинні захворювання**

При спільному використанні ІІ призводять до підвищення концентрації антигіпертензивного препарату амлодипіну, тому слід розглянути можливість зменшення дозування на 50%. Також при застосуванні з ІІ можливим є виникнення потреби у коригуванні дозування протидіабетичних препаратів (глібенкламід та гліклазид). Метформін не взаємодіє з ІІ, але його концентрація підвищується при використанні з DTG. Для підтримки глікемічного контролю слід провести коригування дози метформіну. Рекомендовано уникати застосування метформіну у високих дозах та проводити ретельний моніторинг у людей з помірною нирковою недостатністю.

ВООЗ рекомендує призначення статинів у людей з ризиком серцево-судинних захворювань, що триває понад 10 років та перевищує 30% (249). Використання посилених ІІ протипоказано при застосуванні симвастатину через ризик виникнення рабдоміолізу. Аторвастатин можна використовувати з ІІ, але загальна добова доза не має перевищувати 10 мг при ATV/r, 40 мг – при DRV/r та 20 мг – при LPV/r. Може виникнути потреба у підвищенні дози аторвастатину при застосуванні з EFV та NVP. Статини не взаємодіють з DTG, RAL або НІЗТ.

### **COVID-19**

Людам з COVID-19 призначають дексаметазон у дозах від 6 до 20 мг/добу протягом короткого періоду часу. У таких дозах дексаметазон має слабкий або помірний індукуючий ефект, що не потребує будь-якого коригування дози EFV, NVP, ІІ, DTG або RAL. Проте навпаки, EFV та NVP може призводити до зниження концентрації дексаметазону, тому рекомендовано подвоїти дозування дексаметазону. Будь-якої взаємодії між АРВ-препаратами та вакцинами проти COVID-19 не очікується.

### **Інші взаємодії**

DTG не слід застосовувати разом із катіонвмісними антацидами, проносними засобами та полівітамінами або мінеральними добавками через ризик утворення хелатних зв'язків. При спільному використанні DTG слід приймати за дві години до або через шість годин після прийому препаратів, що містять полівалентні катіони (250).

### **Література**

1. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy, July 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255884>, accessed 1 June 2021).

2. Burke R, Macpherson P, Rickman H, Singh S, Hosseinipour M, Wilkinson RJ, et al. What tuberculosis symptoms preclude safe same-day ART initiation? In: Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190>, accessed 1 June 2021).
3. 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://apps.who.int/iris/handle/10665/208825>, accessed 1 June 2021).
4. Global HIV & AIDS statistics – 2020 fact sheet. Geneva: UNAIDS; 2020 (<https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>, accessed 1 June 2021).
5. Fact sheet: treat all policy and implementation status in countries, November 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/publications/i/item/treat-all-policy-adoption-and-implementation-status-in-countries>, accessed 1 June 2021).
6. UNAIDS data. Geneva: UNAIDS; 2020 (<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/unaids-data>, accessed 1 June 2021).
7. About the data [website]. Geneva: UNAIDS; 2020 (<https://lawsandpolicies.unaids.org/about?lan=en>, accessed 1 June 2021).
8. Holmes C, Pillay Y, Mwango A, Perriens J, Ball A, Barreche O, et al. Health systems implications of the 2013 WHO consolidated antiretroviral guidelines and strategies for successful implementation. *AIDS*. 2014;28:S231–9.
9. Newell M, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Ghent International AIDS Society (IAS) Working Group on HIV Infection in Women and Children. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*. 2004;364:1236–43.
10. Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Gibb D, et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis*. 2008;197:398–404.
11. Gibb D, Duong T, Dunn D, Chintu C, Mulenga V, Cotton M, et al. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. *AIDS*. 2008;22:97–105.
12. Wintergerst U, Hoffmann F, Jansson A, Notheis G, Huss K, Kurowski M, et al. Antiviral efficacy, tolerability and pharmacokinetics of efavirenz in an unselected cohort of HIV-infected children. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:1336–9.
13. 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.
14. Nakalema HS, Rajan SS, Morgan RO, Lee M, Gillespie SL, Kekitiinwa A. The effect of antiretroviral therapy guideline change on health outcomes among youth living with HIV in Uganda. *AIDS Care*. 2021;33:904–13.
15. Domínguez-Rodríguez S, Tagarro A, Palma P, Foster C, Puthanakit T, Jupimai T, et al. Reduced time to suppression among neonates with HIV initiating antiretroviral therapy within 7 days after birth. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;82:483–90.
16. Kuhn L, Paximadis M, Da Costa Dias B, Loubser S, Strehlau R, Patel F, et al. Age at antiretroviral therapy initiation and cell-associated HIV-1 DNA levels in HIV-1-infected children. *PLoS One*. 2018;13:e0195514.

17. Tagarro A, Chan M, Zangari P, Ferns B, Foster C, De Rossi A, et al. Early and highly suppressive antiretroviral therapy are main factors associated with low viral reservoir in European perinatally HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79:269–76.
18. Garcia-Broncano P, Maddali S, Einkauf KB, Jiang C, Gao C, Chevalier J, et al. Early antiretroviral therapy in neonates with HIV-1 infection restricts viral reservoir size and induces a distinct innate immune profile. *Sci Transl Med*. 2019;11:eaax7350.
19. Massanella M, Puthanakit T, Leyre L, Jupimai T, Sawangsinth P, de Souza M, et al. Continuous prophylactic ARV/ART since birth reduces seeding and persistence of the viral reservoir in vertically HIV-infected children. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):427–38.
20. Foster C, Pace M, Kaye S, Hopkins E, Jones M, Robinson N, et al. Early antiretroviral therapy reduces HIV DNA following perinatal HIV infection. *AIDS*. 2017;31:1847–51.
21. Clarke DF, Penazzato M, Capparelli E, Cressey TR, Siberry G, Sugandhi N, et al. Prevention and treatment of HIV infection in neonates: evidence base for existing WHO dosing recommendations and implementation considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11:83–93.
22. Govender N, Meintjies G, Bicanic T, Dawood H, Harrison T, Jarvis J, et al. Guideline for the prevention, diagnosis and management of cryptococcal meningitis among HIV-infected persons: 2013 update. *S Afr J HIV Med*. 2013;14:a82.
23. Amanyire G, Semitala FC, Namusobya J, Katuramu R, Kampiire L, Wallenta J, et al. Effects of a multicomponent intervention to streamline initiation of antiretroviral therapy in Africa: a stepped-wedge cluster-randomised trial. *Lancet HIV*. 2016;3:e539–48.
24. 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 Med*. 2016;13:e1002015.
25. Koenig SP, Dorvil N, Dévieux JG, Hedt-Gauthier BL, Riviere C, Faustin M, et al. Same-day HIV testing with initiation of antiretroviral therapy versus standard care for persons living with HIV – a randomized unblinded trial. *PLoS Med*. 2017;14:1002357.
26. Wilkinson L, Duvivier H, Patten G, Solomon S, Mdani L, Patel S, et al. Outcomes from the implementation of a counselling model supporting rapid antiretroviral treatment initiation in a primary healthcare clinic in Khayelitsha, South Africa. *S Afr J HIV Med*. 2015;16:367.
27. Black S, Zulliger R, Myer L, Marcus R, Jeneker S, Taliep R, et al. Safety, feasibility and efficacy of a rapid ART initiation in pregnancy pilot programme in Cape Town, South Africa. *S Afr Med J*. 2013;103:557–62.
28. Chan AK, Kanike E, Bedell R, Mayuni I, Manyera R, Mlotha W, et al. Same day HIV diagnosis and antiretroviral therapy initiation affects retention in option B+ prevention of mother-to-child transmission services at antenatal care in Zomba District, Malawi. *J Int AIDS Soc*. 2016;19:20672.
29. De Souza MS, Phanuphak N, Pinyakorn S, Trichavaroj R, Pattanachaiwit S, Chomchey N, et al. Impact of nucleic acid testing relative to antigen/antibody combination immunoassay on the detection of acute HIV infection. *AIDS*. 2015;29:793–800.
30. Girometti N, Nwokolo N, McOwan A, Whitlock G. Outcomes of acutely HIV-1-infected individuals following rapid antiretroviral therapy initiation. *Antiviral Ther*. 2017;22:77–80.
31. Hoenigl M, Chaillon A, Moore DJ, Morris SR, Mehta SR, Gianella S, et al. Rapid HIV viral load suppression in those initiating antiretroviral therapy at first visit after HIV diagnosis. *Sci Rep*. 2016;6:1–5.

32. Kerschberger B, Mazibuko S, Zabsonre I, Teck R, Kabore S, Etoor D, et al. Outcomes of patients initiating ART under the WHO test & treat approach. 21st International AIDS Conference, Durban, South Africa, 18–22 July 2016.
33. Langwenya N, Phillips T, Zerbe A, Petro G, Bekker L-G, McIntyre J, et al. Immediate initiation of antiretroviral therapy in PMTCT programmes is not associated with non-adherence during pregnancy: a cohort study. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, Vancouver, Canada, 19–22 July 2015.
34. Mitiku I, Arefayne M, Mesfin Y, Gizaw M. Factors associated with loss to follow-up among women in option B+ PMTCT programme in northeast Ethiopia: a retrospective cohort study. *J Int AIDS Soc.* 2016;19:20662.
35. Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, Jones D, Hartogensis W, Torres S, et al. The effect of same-day observed initiation of antiretroviral therapy on HIV viral load and treatment outcomes in a US public health setting. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74:44.
36. Wu Z, Zhao Y, Ge X, Mao Y, Tang Z, Shi CX, et al. Simplified HIV testing and treatment in China: analysis of mortality rates before and after a structural intervention. *PLoS Med.* 2015;12:e1001874.
37. Helova A, Akama E, Bukusi EA, Musoke P, Nalwa WZ, Odeny TA, et al. Health facility challenges to the provision of option B+ in western Kenya: a qualitative study. *Health Policy Planning.* 2017;32:283–91.
38. Black S, Zulliger R, Marcus R, Mark D, Myer L, Bekker L-G. Acceptability and challenges of rapid ART initiation among pregnant women in a pilot programme, Cape Town, South Africa. *AIDS Care.* 2014;26:736–41.
39. Katirayi L, Namadingo H, Phiri M, Bobrow EA, Ahimbisibwe A, Berhan AY, et al. HIV-positive pregnant and postpartum women’s perspectives about option B+ in Malawi: a qualitative study. *J Int AIDS Soc.* 2016;19:20919.
40. Maek-a-nantawat W, Phanuphak N, Teeratakulpisarn N, Pakam C, Kanteeranon T, Chaiya O, et al. Attitudes toward, and interest in, the test-and-treat strategy for HIV prevention among Thai men who have sex with men. *AIDS Care.* 2014;26:1298–302.
41. Nakanwagi S, Matovu JK, Kintu BN, Kaharuza F, Wanyenze RK. Facilitators and barriers to linkage to HIV care among female sex workers receiving HIV testing services at a community-based organization in periurban Uganda: a qualitative study. *J Sex Transm Dis.* 2016;2016:7673014.
42. 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 Med.* 2016;13:e1002015.
43. 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.
44. 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.
45. Maskew M, Brennan AT, Fox MP, Vezi L, Venter WDF, 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.
46. 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.
47. Scott NA, Maskew M, Fong RM, Olson IE, Brennan AT, Fox MP, et al. Patient perspectives of quality of the same-day antiretroviral therapy initiation process in Gauteng Province, South Africa: qualitative dominant mixed-methods analysis of the SLATE II Trial. *Patient*. 2021;14:175–86.
  48. Hannock Tweya AJ, Heller T. Initiating TB treatment and ART at the same time – observations and experiences from Martin-Preuss Center, Lilongwe, Malawi. Unpublished.
  49. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med*. 2011;8:e1001056.
  50. Govindasamy D, Ford N, Kranzer K. Risk factors, barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review. *AIDS*. 2012;26:2059–67.
  51. Zulliger R, Black S, Holtgrave DR, Ciaranello AL, Bekker L-G, Myer L. Cost-effectiveness of a package of interventions for expedited antiretroviral therapy initiation during pregnancy in Cape Town, South Africa. *AIDS Behav*. 2014;18:697–705.
  52. Long LC, Maskew M, Brennan AT, Mongwenyana C, Nyoni C, Maletse G, et al. Initiating antiretroviral therapy for HIV at a patient’s first clinic visit: a cost-effectiveness analysis of the rapid initiation of treatment randomized controlled trial. *AIDS*. 2017;31:1611–9.
  53. PAHO, WHO. Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV. Washington (DC): Pan American Health Organization; 2020 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52304>, accessed 1 June 2021).
  54. Archary M, Sartorius B, La Russa P, Sibaya T, Healy M, Bobat RA. Effect of the timing of antiretroviral treatment initiation on outcomes in children living with human immunodeficiency virus admitted with severe acute malnutrition. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10:259–66.
  55. Njuguna N, Cranmer L, Otieno V, Okinya H, Benki-Nugent S, Stern J, et al. Urgent versus post-stabilization ART in hospitalized children: a randomized trial. 23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, 22–25 February 2016 (<https://www.croiconference.org/abstract/urgent-versus-post-stabilization-art-hospitalized-children-randomized-trial>, accessed 1 June 2021).
  56. Njuguna IN, Cranmer LM, Otieno VO, Mugo C, Okinyi HM, Benki-Nugent S, et al. Urgent versus post-stabilisation antiretroviral treatment in hospitalised HIV-infected children in Kenya (PUSH): a randomised controlled trial. *Lancet HIV*. 2018;5:e12–22.
  57. Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190>, accessed 1 June 2021).
  58. Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Supplement to the 2016 consolidated guidelines of the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/260400>, accessed 1 June 2021).
  59. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care – 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255052>, accessed 1 June 2021).

60. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340243>, accessed 1 June 2021).
61. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389>, accessed 1 June 2021).
62. Guidelines: updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190>, accessed 1 June 2021).
63. 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/ $\mu$ L: TB-HAART Study, a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2015;10:e0122587.
64. Shao HJ, Crump JA, Ramadhani HO, Uiso LO, Ole-Nguyaine 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.
65. Blanc FX, 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.
66. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M, et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients coinfecting with tuberculosis and human immunodeficiency virus: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70:549–56.
67. 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;28:100573.
68. 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.
69. Cotton MF, Violari A, Otwombe 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.
70. Kerschberger B, Jobanputra K, Schomaker M, Kabore SM, Teck R, Mabhena 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.
71. Guideline on HIV disclosure counselling for children up to 12 years of age. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44777>, accessed 1 June 2021).
72. 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://apps.who.int/iris/handle/10665/94334>, accessed 1 June 2021).
73. Bicanic T, Meintjes G, Wood R, Hayes M, Rebe K, Bekker LG, et al. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naive or

- antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis.* 2007;45:76–80.
74. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One.* 2009;4:e5575.
  75. Murray M, Hine P. Treating progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(4):CD013594.
  76. Melzani A, de Reynal de Saint Michel R, Ntab B, Djossou F, Epelboin L, Nacher M, et al. Incidence and trends in immune reconstitution inflammatory syndrome associated with histoplasma capsulatum among people living with human immunodeficiency virus: a 20-year case series and literature review. *Clin Infect Dis.* 2020;70:643–52.
  77. Policy brief: update of recommendations on first-and second-line antiretroviral regimens. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/325892>, accessed 1 June 2021).
  78. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance: July 2017. Geneva: World Health Organisation; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255880>, accessed 1 June 2021).
  79. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/277395>, accessed 1 June 2021).
  80. Wang X, Cerrone M, Ferretti F, Castrillo N, Maartens G, McClure M, et al. Pharmacokinetics of dolutegravir 100 mg once daily with rifampicin. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54:202–6.
  81. Cerrone M, Wang X, Neary M, Weaver C, Fedele S, Day-Weber I, et al. Pharmacokinetics of efavirenz 400 mg once daily coadministered with isoniazid and rifampicin in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2018;68:446–52.
  82. Lamorde M, Wang X, Neary M, Bisdomini E, Nakalema S, Byakika-Kibwika P, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics of efavirenz 400 mg once daily during pregnancy and post-partum. *Clin Infect Dis.* 2018;67:785–90.
  83. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with dolutegravir treatment from the time of conception. *N Engl J Med.* 2018;379:979–81.
  84. Potential safety issue affecting women living with HIV using dolutegravir at the time of conception. Geneva: World Health Organization; 2018 ([http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement\\_on\\_DTG\\_18May\\_2018final.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018final.pdf?ua=1), accessed 1 June 2021).
  85. HIV drug resistance report. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/325891>, accessed 1 June 2021).
  86. Penazzato M, Watkins M, Morin S, Lewis L, Pascual F, Vicari M, et al. Catalysing the development and introduction of paediatric drug formulations for children living with HIV: a new global collaborative framework for action. *Lancet HIV.* 2018;5:e259–64.
  87. Boerma RS, Sigaloff KC, Akanmu AS, Inzaule S, Boele van Hensbroek M, Rinke de Wit T, et al. Alarming increase in pretreatment HIV drug resistance in children living in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;72:365–71.



88. Jordan MR, Penazzato M, Cournil A, Vubil A, Jani I, Hunt G, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) drug resistance in African infants and young children newly diagnosed with HIV: a multicountry analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;65:2018–25.
89. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:981–94.
90. Llibre JM, Pulido F, García F, Garcia Deltoro M, Blanco JL, Delgado R. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev*. 2015;17:56–64.
91. Descamps D, Peytavin G, Visseaux B, Tubiana R, Damond F, Campa P, et al. Dolutegravir in HIV-2-infected patients with resistant virus to first-line integrase inhibitors from the French named patient program. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1521–7.
92. Smith RA, Raugi DN, Pan C, Sow PS, Seydi M, Mullins JI, et al. *In vitro* activity of dolutegravir against wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-2. *Retrovirology*. 2015;12:10.
93. Treviño A, Cabezas T, Lozano AB, García-Delgado R, Force L, Fernández-Montero JM, et al. Dolutegravir for the treatment of HIV-2 infection. *J Clin Virol*. 2015;64:12–5.
94. Nishimwe ML, Tovar-Sanchez T, Wandji ML, Mpoudi-Etame M, Maradan G, Bassega PO, et al. Cost-utility analysis of a dolutegravir-based versus low-dose efavirenz-based regimen for the initial treatment of HIV-infected patients in Cameroon (NAMSAL ANRS 12313 Trial). *PharmacoEconomics*. 2021;39:331–43.
95. Vitoria M, Hill A, Ford N, Doherty M, Clayden P, Venter F, et al. The transition to dolutegravir and other new antiretrovirals in low- and middle-income countries – what are the issues? *AIDS*. 2018;32:1551–61.
96. Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE); Castro H, Judd A, Gibb DM, Butler K, Lodwick RK, van Sighem A, et al. Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011;377:1580–7.
97. Kim S-H, Gerver SM, Fidler S, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014;28:1945.
98. Paediatric Antiretroviral Drug Optimization (PADO) 3 review: summary report. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/272292>, accessed 1 June 2021).
99. Turkova A. Dolutegravir-based ART is superior to NNRTI/PI-based ART in children and adolescents. 28th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, virtual, 3 June – 3 November 2021 (<https://www.croiconference.org/abstract/dolutegravir-based-art-is-superior-to-nnrti-pi-based-art-in-children-and-adolescents>, accessed 1 June 2021).
100. Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, Stranix-Chibanda L, McCarthy K, Coletti A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:1276–92.
101. Waitt C, Orrell C, Walimbwa S, Singh Y, Kintu K, Simmons B, et al. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant mothers with HIV infection and their neonates: a randomised trial (DolPHIN-1 study). *PLoS Med*. 2019;16:e1002895.

102. Consolidated guideline on sexual and reproductive health and rights of women living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/254885>, accessed 1 June 2021).
103. Dugdale CM, Ciaranello AL, Bekker L-G, Stern ME, Myer L, Wood R, et al. Risks and benefits of dolutegravir-and efavirenz-based strategies for South African women with HIV of child-bearing potential: a modeling study. *Ann Intern Med.* 2019;170:614–25.
104. Phillips AN, Venter F, Havlir D, Pozniak A, Kuritzkes D, Wensing A, et al. Risks and benefits of dolutegravir-based antiretroviral drug regimens in sub-Saharan Africa: a modelling study. *Lancet HIV.* 2019;6:e116–27.
105. Colbers A, Gibb DM, Ford D, Turkova A, Burger DM; ODYSSEY trial team. Simplified dolutegravir dosing for children with HIV weighing 20 kg or more: pharmacokinetic and safety substudies of the multicentre, randomised ODYSSEY trial. *Lancet HIV.* 2020;7(8):e533–44.
106. Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e52562.
107. 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.
108. Dooley KE, Sayre P, Borland J, Purdy E, Chen S, Song I, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a Phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62:21–7.
109. Dooley KE, Savic R, Gupte A, Marzinke MA, Zhang N, Edward VA, et al. Once-weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in patients with HIV taking dolutegravir-based antiretroviral therapy: a Phase 1/2 trial. *Lancet HIV.* 2020;7:e401–9.
110. Gupta RK, Gregson J, Parkin N, Haile-Selassie H, Tanuri A, Andrade Forero L, et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:346–55.
111. Gazzola L, Tagliaferri G, Mondatore D, De Bona A, Borsino C, Bini T, et al. Increases in lipid profile after switch from TDF to TAF-based HAART regimens in a cohort of HIV-positive patients: is it clinically relevant? 2018 International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, United Kingdom, 28–31 October 2018 (<https://hivglasgow.org/wp-content/uploads/2018/11/P187.pdf>, accessed 1 June 2021).
112. Cerrone M, Alfarisi O, Neary M, Marzinke MA, Parsons TL, Owen A, et al. Rifampicin effect on intracellular and plasma pharmacokinetics of tenofovir alafenamide. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:1670–8.
113. Momper JD, Best B, Wang J, Stek A, Cressey TR, Burchett S, et al. Tenofovir alafenamide pharmacokinetics with and without cobicistat in pregnancy. 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, Netherlands, 23–27 July 2018 (<https://programme.aids2018.org/Abstract/Abstract/5960>, accessed 1 June 2021).
114. Brooks KM, Momper JD, Pinilla M, Stek AM, Barr E, Weinberg A, et al. Pharmacokinetics of tenofovir alafenamide with and without cobicistat in pregnant and postpartum women living with HIV: results from IMPAACT P1026s. *AIDS.* 2021;35:407–17.
115. Natukunda E, Gaur AH, Kosalaraksa P, Batra J, Rakhmanina N, Porter D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of single-tablet elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed, HIV-infected children: a single-arm, open-label trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017;1:27–34.

116. Cotton M, Liberty A, Rodriguez C, Chokephaibulkit K, Hellstrom E, Natukunda E. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) single-tablet regimen in HIV-1-infected children (6 to <12 years). 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, Netherlands, 23–27 July 2018 (<https://programme.aids2018.org/Abstract/Abstract/5141>, accessed 1 June 2021).
117. Natukunda E, Liberty A, Strehlau R, Hellstrom E, Hakim J, Kaur H, et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of low-dose E/C/F/TAF in virologically suppressed children  $\geq 2$  years old living with HIV. 23rd International AIDS Conference, virtual, 6–10 July 2020 (<https://academicmedicaleducation.com/meeting/international-workshop-hiv-pediatrics-2020/abstract/safety-pharmacokinetics-and-efficacy>, accessed 1 June 2021).
118. Castano E, Deville J, Zuidewind P, Vedder J, German P, Mathias A, et al. PK and safety of F/TAF with boosted 3rd agents in children with HIV. 23rd International AIDS Conference, virtual, 6–10 July 2020 (<https://academicmedicaleducation.com/meeting/international-workshop-hiv-pediatrics-2020/abstract/pk-and-safety-ftaf-boosted-3rd-agents>, accessed 1 June 2021).
119. Liberty A, Strehlau R, Rakhmanina N, Chokephaibulkit K, Koziara J, Kaur H, et al. Acceptability and palatability of low dose B/F/TAF and E/C/F/TAF in children ( $\geq 2$  years) with HIV. 23rd International AIDS Conference, virtual, 6–10 July 2020 (<https://academicmedicaleducation.com/meeting/international-workshop-hiv-pediatrics-2020/abstract/acceptability-palatability-low-dose>, accessed 1 June 2021).
120. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M et al. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week results from a single-arm, multicenter, open-label Phase 3 study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71:530.
121. Walti LN, Steinrücken J, Rauch A, Wandeler G. Tenofovir alafenamide in multimorbid HIV-infected patients with prior tenofovir-associated renal toxicity. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5:ofy275.
122. Back D, Khoo S, Marzolini C, Gibbons S, McAllister K, Chiong J, et al. HIV drug interactions [website]. Liverpool: University of Liverpool; 2018 (<https://www.hiv-druginteractions.org>, accessed 1 June 2021).
123. Chouraya C, Ashburn K, Khumalo P, Mpango L, Mthethwa N, Machekano R, et al. Association of antiretroviral drug regimen with viral suppression in HIV-positive children on antiretroviral therapy in Eswatini. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38:835–9.
124. FDA approves drug to treat infants and children with HIV. Washington (DC): United States Food and Drug Administration; 2020 (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-drug-treat-infants-and-children-hiv>, accessed 1 June 2021).
125. Tivicay. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020 (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tivicay>, accessed 1 June 2021).
126. Kobbe R, Schalkwijk S, Dunay G, Eberhard JM, Schulze-Sturm U, Hollwitz B, et al. Dolutegravir in breast milk and maternal and infant plasma during breastfeeding. *AIDS.* 2016;30:2731–3.
127. Iyer SS, Pry J, Nyirenda G, Lumpa M, Bolton C, Hecce ME, et al. Dolutegravir and viral load suppression among pediatric patients in care in Zambia. 28th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, virtual, 3 June – 3 November 2021 (<https://www.croiconference.org/abstract/dolutegravir-and-viral-load-suppression-among-pediatric-patients-in-care-in-zambia>, accessed 1 June 2021).

128. Bacha J, Mayalla B, Jiwa N, Mwita L, Campbell L. The «DTGs» of DTG for children and adolescents living with HIV (CALHIV): descriptions, trends, and gaps of rolling out dolutegravir in CALHIV in Mbeya, Tanzania. 12th International Workshop on HIV Pediatrics, 16–17 November 2020, virtual (<https://academicmedicaleducation.com/meeting/international-workshop-hiv-pediatrics-2020/abstract/dtgs-dtg-children-and-adolescents>, accessed 1 June 2021).
129. Paton N, Musazzi J, Kityo CM, Walimbwa SI, Hoppe A, Balyegisawa A, et al. Nucleosides and darunavir/dolutegravir in Africa (NADIA) Trial: 48 weeks primary outcome. 28th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, virtual, 3 June – 3 November 2021 (<https://www.croiconference.org/abstract/nucleosides-and-darunavir-dolutegravir-in-africa-nadia-trial-48wks-primary-outcome>, accessed 1 June 2021).
130. Hill A, Mitchell N, Hughes S, Liew Z, Pozniak A. Meta-analysis of dolutegravir for 7340 patients in 13 randomised trials: effects of current HIV RNA suppression on efficacy and safety. Fourth Joint Conference of BHIVA and BASHH, Edinburgh, United Kingdom, 17–20 April 2018 ([https://www.natap.org/2018/HIV/050118\\_01.htm](https://www.natap.org/2018/HIV/050118_01.htm), accessed 1 June 2021).
131. Gregson J, Tang M, Ndembu N, Hamers RL, Rhee S-Y, 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.
132. WHO Think-tank meeting on optimising antiretroviral therapy: meeting report, 12 March 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/338735>, accessed 1 June 2021).
133. WHO HIVResNet meeting report: Johannesburg, South Africa, 21 October 2018. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/334322>, accessed 1 June 2021).
134. Vitoria M, Vella S, Ford N. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: adapting guidance to meet the challenges. *Curr Opin HIV AIDS.* 2013;8:12–8.
135. Aboud M, Brites C, Lu H, Supparatpinyo K, Hercilla L, Sievers J, et al. DTG versus LPV/r in Second Line (DAWNING): outcomes by WHO-recommended NRTI backbone. 23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, 22–25 February 2016 (<https://www.croiconference.org/abstract/dtg-versus-lpv-r-second-line-dawning-outcomes-who-recommended-nrti-backbone>, accessed 1 June 2021).
136. Vitoria M, Hill AM, Ford NP, Doherty M, Khoo SH, Pozniak AL. Choice of antiretroviral drugs for continued treatment scale-up in a public health approach: what more do we need to know? *J Int AIDS Soc.* 2016;19:20504.
137. Vitoria M, Ford N, Clayden P, Pozniak AL, Hill AM. When could new antiretrovirals be recommended for national treatment programmes in low-income and middle-income countries: results of a WHO Think Tank. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017;12:414–22.
138. The PHIA Project [website]. New York: ICAP at Columbia University; 2018 (<http://phia.icap.columbia.edu>, accessed 1 June 2021).
139. Paediatric Antiretroviral Drug Optimization (PADO) Meeting 4. Geneva: World Health Organization; 2018 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/pado4.pdf?sfvrsn=26d4169c\\_5](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/pado4.pdf?sfvrsn=26d4169c_5), accessed 1 June 2021).
140. Rabie H, Denti P, Lee J, Masango M, Coovadia A, Pillay S, et al. Lopinavir–ritonavir super-boosting in young HIV-infected children on rifampicin-based tuberculosis therapy compared with lopinavir-ritonavir without rifampicin: a pharmacokinetic modelling and clinical study. *Lancet HIV.* 2019;6:e32–42. accessed

141. Sunpath H, Winternheimer P, Cohen S, Tennant I, Chelin N, Gandhi R, et al. Double-dose lopinavir-ritonavir in combination with rifampicin-based anti-tuberculosis treatment in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:689–93.
142. Decloedt EH, McIlleron H, Smith P, Merry C, Orrell C, Maartens G. Pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults receiving rifampin with adjusted doses of lopinavir-ritonavir tablets. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3195–200.
143. Ebrahim I, Maartens G, Smythe W, Orrell C, Wiesner L, McIlleron H. Pharmacokinetics and safety of adjusted darunavir/ritonavir with rifampin in PLWH. 26th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 4–7 March 2019 (<https://www.croiconference.org/abstract/pharmacokinetics-and-safety-adjusted-darunavirritonavir-rifampin-plwh>, accessed 1 June 2021).
144. Burger D, Agarwala S, Child M, Been-Tiktak A, Wang Y, Bertz R. Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3336–42.
145. Eholie SP, Moh R, Benalycherif A, Gabillard D, Ello F, Messou E, et al. Implementation of an intensive adherence intervention in patients with second-line antiretroviral therapy failure in four west African countries with little access to genotypic resistance testing: a prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2019;6:e750–9.
146. Pozniak A, Opravil M, Beatty G, Hill A, de Bethune MP, Lefebvre E. Effect of baseline viral susceptibility on response to darunavir/ritonavir versus control protease inhibitors in treatment-experienced HIV type 1–infected patients: POWER 1 and 2. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:1275–80.
147. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach – 2010 revision. Geneva: World Health Organization; 2010 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44379>, accessed 1 June 2021).
148. Ajose O, Mookerjee S, Mills EJ, Boulle A, Ford N. Treatment outcomes of patients on second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2012;26:929–38.
149. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:339–54.
150. Schiller DS, Youssef-Bessler M. Etravirine: a second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) active against NNRTI-resistant strains of HIV. *Clin Ther*. 2009;31:692–704.
151. Gatell JM, Katlama C, Grinsztejn B, Eron JJ, Lazzarin A, Vittecoq D, et al. Long-term efficacy and safety of the HIV integrase inhibitor raltegravir in patients with limited treatment options in a Phase II study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:456–63.
152. Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H, Eron JJ, Gatell JM, Kumar PN, et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis*. 2010;50:605–12.
153. Katlama C, Clotet B, Mills A, Trottier B, Molina JM, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther*. 2010;15:1045–52.
154. Fagard C, Colin C, Charpentier C, Rami A, Jacomet C, Yeni P, et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59:489–93.

155. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/85321>, accessed 1 June 2021).
156. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*. 2013;382:700–8.
157. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, Clotet B, Gatell JM, Kumar PN, et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:587–96.
158. Capetti A, Meraviglia P, Landonio S, Sterrantino G, Di Biagio A, Lo Caputo S, et al. Four years data of raltegravir-based salvage therapy in HIV-1-infected, treatment-experienced patients: the SALIR-E Study. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43:189–94.
159. Gazzola L, Cicconi P, Ripamonti D, Di Filippo E, Gustinetti G, Di Biagio A, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir plus etravirine dual regimen in antiretroviral therapy-experienced patients: a multicenter clinical experience. *HIV Clin Trials*. 2014;15:140–50.
160. Arathoon E, Bhorat A, Silaghi R, Crauwels H, Lavreys L, Tambuyzer L, et al. Week 48 results of a Phase IV trial of etravirine with antiretrovirals other than darunavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-experienced adults. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:19783.
161. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the Phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis*. 2014;210:354–62.
162. Vingerhoets J, Calvez V, Flandre P, Marcelin AG, Ceccherini-Silberstein F, Perno CF, et al. Efficacy of etravirine combined with darunavir or other ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-1-infected patients: an observational study using pooled European cohort data. *HIV Med*. 2015;16:297–306.
163. Lazarus E, Nicol S, Frigati L, Penazzato M, Cotton MF, Centeno-Tablante E, et al. Second- and third-line antiretroviral therapy for children and adolescents: a scoping review. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:492–9.
164. Fox Z, Dragsted UB, Gerstoft J, Phillips AN, Kjaer J, Mathiesen L, et al. A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial. *Antivir Ther*. 2006;11:761–70.
165. Prado JG, Parkin NT, Clotet B, Ruiz L, Martinez-Picado J. HIV type 1 fitness evolution in antiretroviral-experienced patients with sustained CD4+ T-cell counts but persistent virologic failure. *Clin Infect Dis*. 2005;41:729–37.
166. Tashima K, Smeaton L, Andrade A, et al. Omitting NRTI from ARV regimens is not inferior to adding NRTI in treatment-experienced HIV+ subjects failing a protease inhibitor regimen: the ACTG OPTIONS Study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, GA, USA, 3–6 March 2013.
167. Grinsztejn B, Hughes MD, Ritz J, Salata R, Mugenyi P, Hogg E, et al. Third-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries (ACTG A5288): a prospective strategy study. *Lancet HIV*. 2019;6:e588–600.
168. Antiretroviral medicines in low- and-middle-income countries: forecasts of global and regional demand for 2014–2018. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/179532>, accessed 1 June 2021).

169. Paediatric ARV Drug Optimization 2: meeting report 8–9 December. Geneva: World Health Organization; 2014.
170. Harrigan R. Measuring viral load in the clinical setting. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology*. 1995;34–40.
171. Gilks C, Walker A, Munderi P, Kityo C, Reid A. A single CD4 test with 250 cells/mm<sup>3</sup> threshold predicts viral suppression in HIV-infected adults failing first-line therapy by clinical criteria. *PLoS One*. 2013;8:e57580.
172. 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(Suppl. 1):S49–55.
173. 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. In: Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190>, accessed 1 June 2021).
174. 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.
175. 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.
176. Group NAS, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, Eymard-Duvernay S, Leroy S, et al. Dolutegravir-based or low-dose efavirenz-based regimen for the treatment of HIV-1. *N Engl J Med*. 2019;381:816–26.
177. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bicitegravir, 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.
178. 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 multicenter cohort study. *Antiviral Res*. 2019;169:104552.
179. 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.
180. 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.
181. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*. 2012;366:2380–9.
182. Gregson J, Tang M, Ndembi 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.

183. Hamers RL, Sigaloff KC, Wensing AM, Wallis CL, Kityo C, Siwale M, 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.
184. 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.
185. Phillips A, Bansi-Matharu L, Cambiano V; on behalf of the HIV Modelling Consortium. Modelled evaluation of modifications in viral load monitoring in the context of sub-Saharan Africa: modelling to inform WHO guidance. Iasi: Figshare: 2021 (<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.13259219.v1>, accessed 1 June 2021).
186. 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.
187. 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.
188. HIV molecular diagnostics toolkit to improve access to viral load testing and infant diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/325961>, accessed 1 June 2021).
189. 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: Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190>, accessed 1 June 2021).
190. Mofenson L. Mother-to-child transmission review. Unpublished.
191. Making viral load routine: successes and failures in the implementation of routine HIV viral load monitoring. Geneva: Médecins Sans Frontières; 2016.
192. 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. In: Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190>, accessed 1 June 2021).
193. HIV diagnosis and ARV use in HIV-exposed infants: a programmatic update. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/273155>, accessed 1 June 2021).
194. HIV market report. Boston: Clinton Health Access Initiative; 2020 (<https://www.clintonhealthaccess.org/the-state-of-the-hiv-market-in-low-and-middle-income-countries-3>, accessed 1 June 2021).
195. WHO list of prequalified in vitro diagnostic products. Geneva. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://extranet.who.int/pqweb/vitro-diagnostics/vitro-diagnostics-lists>, accessed 1 June 2021).
196. Le Roux S, Meyer 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: Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190>, accessed 1 June 2021).
197. 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.
198. Boeke CE, Joseph J, Atem C, Banda C, Coulibaly KD, Doi N, et al. Evaluation of near point-of-care viral load implementation in public health facilities across seven countries in sub-Saharan Africa. *J Int AIDS Soc*. 2021;24:e25663.
  199. 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.
  200. 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 Conference, Amsterdam, Netherlands, 23–27 July 2018.
  201. 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.
  202. Girdwood SJ, 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.
  203. 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.
  204. Mariani D, de Azevedo M, Vasconcellos I, Ribeiro L, Alves C, Ferreira OC, Jr., 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.
  205. Cepheid's HBDC (High Burden Developing Country program). Sunnyvale (CA): Cepheid Subsidiary, Danaher Corporation; 2011 (<https://www.cephid.com/en/about/global-access>, accessed 1 June 2021).
  206. Silva DS. Ethical and equity considerations regarding the potential future implementation of HIV/AIDS novel diagnostics. In: Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190>, accessed 1 June 2021).
  207. Rutherford GW, Anglemyer A, Easterbrook PJ, Horvath T, Vitoria M, Penazzato M, et al. Predicting treatment failure in adults and children on antiretroviral therapy: a systematic review of the performance characteristics of the 2010 WHO immunologic and clinical criteria for virologic failure. *AIDS*. 2014;28(Suppl. 2):S161–9.
  208. Chow EP, Read TR, Chen MY, Fehler G, Bradshaw CS, Fairley CK. Routine CD4 cell count monitoring seldom contributes to clinical decision-making on antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-infected patients. *HIV Med*. 2015;16:196–200.
  209. Hyle EP, Sax PE, Walensky RP. Potential savings by reduced CD4 monitoring in stable patients with HIV receiving antiretroviral therapy. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1746–8.
  210. Duncan CJ, Schmid ML, Schwab U, Price DA, Ong E. Futility of CD4+ monitoring in HIV-1 patients with CD4+ cell count above 350 cells/ $\mu$ l on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014;28:2638–9.
  211. World Health Organization. Dried blood spot samples can be used for HIV-1 viral load testing with most currently available viral load technologies: a pooled data meta-analysis and systematic review. In: Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis,

- antiretroviral initiation and monitoring. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190>, accessed 1 June 2021).
212. Phillips A, Shroufi A, Vojnov L, Cohn J, Roberts T, Ellman T, et al. Sustainable HIV treatment in Africa through viral load-informed differentiated care. *Nature*. 2015;528:S68–76.
  213. Fong Y, Markby J, Andreotti M, Beck I, Bourlet T, Brambilla D. Diagnostic accuracy of dried plasma spot specimens for HIV-1 viral load testing: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. In press.
  214. Surveillance of HIV drug resistance in populations initiating antiretroviral therapy (pre-treatment HIV drug resistance). Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/112802>, accessed 1 June 2021).
  215. Surveillance of HIV drug resistance in children newly diagnosed with HIV by early infant diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/259732>, accessed 1 June 2021).
  216. HIV drug resistance surveillance in countries scaling up pre-exposure prophylaxis. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336543>, accessed 1 June 2021).
  217. Surveillance of HIV drug resistance in adults receiving ART (acquired HIV drug resistance). Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/112801>, accessed 1 June 2021).
  218. Laboratory-based survey of acquired HIV drug resistance using remnant viral load specimens. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342053>, accessed 1 June 2021).
  219. Consolidated HIV strategic information guidelines: driving impact through program monitoring and management. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331697>, accessed 1 June 2021).
  220. Consolidated HIV strategic information guidelines: driving impact through program monitoring and management. Web Annex C. Additional indicators. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331697>, accessed 1 June 2021).
  221. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M et al. Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: an observational study. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e804–10.
  222. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson D, Mayondi G, Isaacson A et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. 23rd International AIDS Conference, virtual, 6–10 July 2020 ([https://www.natap.org/2020/IAC/IAC\\_112.htm](https://www.natap.org/2020/IAC/IAC_112.htm), accessed 1 June 2021).
  223. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med*. 2019;381:827–40.
  224. Vannappagari V, Thorne C. Pregnancy and neonatal outcomes following prenatal exposure to dolutegravir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;81:371.
  225. Antiretroviral Pregnancy Registry interim report for 1 January 1989 through 31 July 2020. Wilmington (NC): Registry Coordinating Center; 2020 ([www.APRegistry.com](http://www.APRegistry.com), accessed 1 June 2021).
  226. Blencowe H, Kancherla V, Moorthie S, Darlison MW, Modell B. Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1414:31–46.

227. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: a systematic literature review. *PLoS One*. 2016;11:e0151586.
228. Phillips AN, Bansi-Matharu L, Venter F, Havlir D, Pozniak A, Kuritzkes DR, et al. Updated assessment of risks and benefits of dolutegravir versus efavirenz in new antiretroviral treatment initiators in sub-Saharan Africa: modelling to inform treatment guidelines. *Lancet HIV*. 2020;7:e193–200.
229. Raesima MM, Ogbuabo CM, Thomas V, Forhan SE, Gokatweng G, Dintwa E, et al. Dolutegravir use at conception – additional surveillance data from Botswana. *N Engl J Med*. 2019;381:885–7.
230. Pereira GFM, Kim A, Jalil EM, Fonseca FF, Shepherd BE, Veloso VG, et al. Dolutegravir and pregnancy outcomes in women on antiretroviral therapy in Brazil: a retrospective national cohort study. *Lancet HIV*. 2021;8:e33–41.
231. Bengtson AM, Myer L, Abrams EJ, Jao J, Cu-Uvin S. INSTIs and weight gain in pregnancy. *Lancet HIV*. 2020;7:e663–5.
232. Zash R, Caniglia E, Diseko M, Mayondi G, Mabuta J, Lockett R, et al. Maternal weight and adverse pregnancy outcomes among women on ART at conception. 28th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, virtual, 3 June – 3 November 2021 (<https://www.croiconference.org/abstract/maternal-weight-and-adverse-pregnancy-outcomes-among-women-on-art-at-conception>, accessed 1 June 2021).
233. Zash R, Caniglia E, Mayondi G, Diseko M, Mabuta J, Jacobson D, et al. The risk of gestational hypertension with use of dolutegravir at conception. 28th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, virtual, 3 June – 3 November 2021 (<https://www.croiconference.org/abstract/the-risk-of-gestational-hypertension-with-use-of-dolutegravir-at-conception>, accessed 1 June 2021).
234. Hoffman RM, Ziembra L, Brummel S, Chinula L, Nematadzira TG, Nakayiwa F, et al. Antepartum weight gain and adverse pregnancy outcomes in IMPAACT 2010. 28th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, virtual, 3 June – 3 November 2021 (<https://www.croiconference.org/abstract/antepartum-weight-gain-and-adverse-pregnancy-outcomes-in-impaaact-2010>, accessed 1 June 2021).
235. WHO implementation tool for monitoring the toxicity of new antiretroviral and antiviral medicines in HIV and viral hepatitis programmes. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/273053>, accessed 1 June 2021).
236. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03033836, Dolutegravir plus tenofovir/lamivudine or emtricitabine in HIV-1 infected transgender women (TRANSViiV). Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2019 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03033836>, accessed 1 June 2021).
237. Collins ICS, Gibb D, Judd A. On behalf of the CHIPS Steering Committee. Safety and effectiveness of dolutegravir (DTG) in children and adolescents with HIV in the UK/Ireland. 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, Netherlands, 23–27 July 2018.
238. HEP drug interactions [online database]. Liverpool: University of Liverpool; 2021 (<http://www.hep-druginteractions.org>, accessed 1 June 2021).
239. Prevailing against pandemics by putting people at the centre. Geneva: UNAIDS; 2020 ([https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/prevailing-against-pandemics\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/prevailing-against-pandemics_en.pdf), accessed 1 June 2021).
240. Global action plan on HIV drug resistance 2017–2021. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255883>, accessed 1 June 2021).

241. Bertagnolio S, Hermans L, Jordan MR, Avila-Rios S, Iwuji C, Derache A, et al. Clinical impact of pretreatment human immunodeficiency virus drug resistance in people initiating nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2021;224(3):377–88.
242. De Castro N, Marcy O, Chazallon C, Messou E, Eholié S, N'takpe J-B, et al. Standard dose raltegravir or efavirenz-based antiretroviral treatment for patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 300 Reflate TB 2): an open-label, non-inferiority, randomised, Phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:813–22.
243. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/162441>, accessed 1 June 2021).
244. Néant N, Solas C. Drug–drug interactions potential of direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56:105571.
245. Smolders EJ, Jansen AM, Ter Horst PG, Rockstroh J, Back DJ, Burger DM. Viral hepatitis C therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations: a 2019 update. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58:1237–63.
246. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: World Health Organization; 2009 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43948>, accessed 1 June 2021).
247. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/181468>, accessed 1 June 2021).
248. Scarsi KK, Darin KM, Chappell CA, Nitz SM, Lamorde M. Drug–drug interactions, effectiveness, and safety of hormonal contraceptives in women living with HIV. *Drug Safety.* 2016;39:1053–72.
249. Prevention and control of noncommunicable diseases: guidelines for primary health care in low resource settings. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/76173>, accessed 1 June 2021).
250. Patel P, Song I, Borland J, Patel A, Lou Y, Chen S, et al. Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1567–72.

## 5. КОМПЛЕКС ЗАХОДІВ ПРИ ПРОГРЕСУЮЧІЙ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Цей розділ настанови стосується ведення пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, які звертаються по медичну допомогу. Для отримання вичерпних рекомендацій див. попередню Настанову ВООЗ щодо тактики лікування прогресуючої ВІЛ-інфекції (1).

### **Коментар мультидисциплінарної робочої групи:**

Робоча група відзначає в Україні високу кількість випадків пізньої стадії ВІЛ-інфекції серед вперше виявлених людей, які живуть з ВІЛ (за даними форми №2-ВІЛ/СНІД «Звіт про осіб зі станами та хворобами, що зумовлені вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)», протягом останніх трьох років 40% пацієнтів із вперше діагностованою ВІЛ-інфекцією виявлені на III та IV стадіях ВІЛ-інфекції; за даними інформаційної системи соціально-значущих захворювань, у 10% серед вперше діагностованих людей, які живуть з ВІЛ, показник кількості клітин CD4 становить менше 50 клітин/мм<sup>3</sup>, а серед осіб, в яких поновлено АРТ, у 4% показник кількості клітин CD4 становить менше 50 клітин/мм<sup>3</sup>), через що вважає за необхідне включити до клінічної настанови рекомендації щодо профілактики інфекції комплексу *Mycobacterium avium* (MAC) відповідно до положень: *Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents* (останнє оновлення від 21 липня 2021 р.); *Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents* (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new>); *Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 1996;335(6):384–91* (<https://www.uptodate.com/contents/mycobacterium-avium-complex-mac-infections-in-persons-with-hiv/abstract/50>); *Oldfield EC 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of Mycobacterium avium complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Clin Infect Dis. 1998;26(3):611–9* (<https://academic.oup.com/cid/article/26/3/611/289320>); *Ioannidis J, Wilkinson D. HIV: prevention of opportunistic infections. Clin Evid. 2003;(10):809–30* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907634/>); *Djave K, Buchacz K, Hsu L, et al. Mortality Risk After AIDS-Defining Opportunistic Illness Among HIV-Infected Persons-San Francisco, 1981-2012. J Infect Dis. 2015;212(9):1366–75* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26044289/>); *Yangco BG, Buchacz K, Baker R, et al. Is primary mycobacterium avium complex prophylaxis necessary in patients with CD4 <50 cells/μL who are virologically suppressed on cART? AIDS Patient Care STDS 2014;28:280–3* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24833016/>); *Jung Y, Song KH, Choe PG, et al. Incidence of disseminated Mycobacterium avium-complex infection in HIV patients receiving antiretroviral therapy with use of Mycobacterium avium-complex prophylaxis. Int J STD AIDS. 2017;28:1426–32* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28592210/>).

### 5.1. Вступ

У 2015 р. ВООЗ було рекомендовано усім пацієнтам з ВІЛ-інфекцією розпочати АРТ незалежно від клінічного чи імунологічного статусу. Більшість країн прийняли цю рекомендацію у національних настановах (2). Проте, незважаючи на досягнутий прогрес, близько половини людей, які живуть з ВІЛ, звертаються по медичну допомогу вже на пізній стадії ВІЛ-інфекції.

Пізня стадія ВІЛ-інфекції у дорослих і підлітків (та дітей віком від 5 років) визначається при 3-й чи 4-й стадії захворювання за класифікацією ВООЗ та/або кількості клітин CD4 менше 200 клітин/мм<sup>3</sup> (3). Також вважається, що всі діти молодше п'яти років, які живуть з ВІЛ, мають прогресуючу ВІЛ-інфекцію.

Дітей віком старше двох років, які отримують АРТ більше одного року і є клінічно стабільними, не вважають такими, що мають прогресуючу ВІЛ-інфекцію; вони отримують АРТ довічно (див. розділ 5.6).

Людей, які вперше звернулися по медичну допомогу після встановлення діагнозу ВІЛ на 3-й чи 4-й клінічній стадії захворювання відповідно до класифікації ВООЗ та/або мають кількість клітин CD4 менше 200 клітин/мм<sup>3</sup>, та осіб, що зазнали невдачі лікування, внаслідок чого кількість клітин CD4 знизилася, вважають такими, що мають прогресуючу ВІЛ-інфекцію. Особи, які раніше отримували АРТ та знову звернулись по медичну допомогу після перерви в АРТ, повинні пройти обстеження щодо наявності прогресуючої ВІЛ-інфекції та отримати, за потреби, відповідний комплекс лікування.

Люди з прогресуючою ВІЛ-інфекцією мають високий ризик смерті навіть після початку АРТ, при цьому ризик зростає зі зменшенням кількості клітин CD4, особливо у випадках кількості клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup> (3–6). Прогресуюча ВІЛ-інфекція також пов'язана з підвищенням витрат на медичне обслуговування (7), підвищеним ризиком виникнення опортуністичних інфекцій, розвитком СВІС, неповного відновлення імунітету, збільшенням вірусних резервуарів, підвищенням ризику запалення та виникнення супутніх захворювань, що пов'язані і непов'язані зі СНІДом, підвищенням обсягу необхідних медичних послуг та необхідністю ретельнішого спостереження.

## **5.2. Причини захворюваності та смертності серед дорослих з прогресуючою ВІЛ-інфекцією**

До поширених причин смертності серед дорослих з прогресуючою ВІЛ-інфекцією загалом у світі належать ТБ, тяжкі бактеріальні інфекції, криптококова інфекція, гістоплазмоз, токсоплазмоз та пневмоцистна пневмонія. За нещодавніми підрахунками, інші інвазивні грибкові інфекції суттєво впливають на показники смертності від СНІД-індикаторних захворювань (8).

### **ТБ**

ТБ є провідною причиною захворюваності та смертності у людей, які живуть з ВІЛ (9). За підрахунками, у 2019 р. через ТБ померли 1,2 млн людей з негативним ВІЛ-статусом (діапазон: 1,1–1,3 млн; зниження показників смертності з 1,7 млн у 2000 р.) і додатково ще до 208 тис людей з позитивним ВІЛ-статусом (діапазон: 177–242 тис; зниження показників смертності з понад 678 тис у 2000 р.) (10). ТБ також залишається поширенішою причиною госпіталізацій, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією, серед дорослих та дітей, які живуть з ВІЛ, загалом у світі (11). Додаткову інформацію щодо коінфекції ТБ/ВІЛ див. у розділі 6.5.

### **Тяжкі бактеріальні інфекції**

Люди з прогресуючою ВІЛ-інфекцією часто страждають на тяжкі бактеріальні інфекції крові, дихальної системи, ЦНС та шлунково-кишкового тракту (12). Тягар захворюваності та смертності, пов'язаної з тяжкими бактеріальними інфекціями, недостатньо вивчено, головним чином через відсутність відповідної дослідницької бази. За підрахунками, тяжкі бактеріальні інфекції призводять до понад третини госпіталізацій серед дорослих та дітей, які живуть з ВІЛ, загалом у світі (13).

### **Інвазивні грибкові інфекції**

#### *Криптококова інфекція*

На сьогодні найпоширенішим проявом криптококової інфекції є криптококовий менінгіт, на який припадає приблизно 15% усіх смертельних випадків, пов'язаних зі СНІДом, загалом у світі, три чверті з яких відзначено в Африці на південь від Сахари (14). До менш поширених проявів криптококової інфекції відносять легеневі захворювання, ураження шкіри, лімфатичних вузлів та кісток. Захворювання на криптококову інфекцію рідше відзначають у дітей молодшого віку і частіше – у дорослих людей. У розділі 5.4 докладно описано лікування криптококової інфекції у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією.

#### *Гістоплазмоз*

Гістоплазмоз – це грибкове захворювання, переважно поширене у Північноамериканському та Південноамериканському регіонах ВООЗ, проте також повідомляли про випадки захворювання у країнах Азії та Африки (15). Він найбільш поширений у деяких регіонах Центральної і Південної Америки; гістоплазмоз є основною причиною виникнення опортуністичних інфекцій серед людей з позитивним ВІЛ-статусом (15). За підрахунками, тисячі людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією щороку помирають через гістоплазмоз (8). Основним занепокоєнням щодо гістоплазмозу є помилкове встановлення діагнозу ТБ та високі показники одночасного виявлення гістоплазмозу і ТБ (близько 20%) через відсутність швидкої та точної діагностики (16). У розділі 5.5 наведено докладнішу інформацію щодо лікування гістоплазмозу у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією.

#### *Пневмоцистна пневмонія*

Пневмоцистна пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii*, є провідною причиною смертності серед госпіталізованих дорослих (13%) та дітей (29%), які живуть з ВІЛ (13). Проте глобальний тягар захворюваності та смертності, пов'язаної з пневмонією *P. jirovecii*, недостатньо вивчено через відсутність у більшості закладів відповідного діагностичного обладнання.

#### *Токсоплазмоз*

Церебральний токсоплазмоз є найчастішою причиною вогнищового ураження головного мозку у дорослих, які живуть з ВІЛ та не отримують профілактику ко-тримоксазолом. Токсоплазмоз – поширена протозойна інфекція серед людей, які живуть з ВІЛ, причому рівень коінфікування є особливо високим в Африці на південь від Сахари (45%), Латинській Америці та Карибському басейні (49%), Північній Африці та на Близькому Сході (61%) (17). Люди з латентним перебігом токсоплазмозу мають ризик розвитку

церебрального токсоплазмозу, якщо кількість клітин CD4 знижується до більше ніж 200 клітин/мм<sup>3</sup>.

#### *Інші важливі грибкові інфекції*

У певних географічних районах грибкові інфекції, крім тих, що спричинені *Cryptococcus* та *P. jirovecii*, зокрема гістоплазмоз та таларомікоз, пов'язані з прогресуючою ВІЛ-інфекцією.

Таларомікоз (раніше відомий як пеніциліоз) – це системний мікоз, найбільш поширений у багатьох країнах Південно-Східної Азії, включаючи частини Китаю та Індії, що є провідною причиною смертності, пов'язаної з ВІЛ-інфекцією, особливо серед осіб з кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup>. Відсутність лікування дисемінованої інфекції зазвичай закінчується летальним наслідком, і навіть при наданні відповідного лікування показники смертності серед госпіталізованих осіб сягають 30% (18, 19).

Емергомікоз та інші диморфні грибкові збудники з'являються в усьому світі. Поява нових видів, таких як *Emergomyces africanus*, ускладнює надання медичної допомоги людям з ослабленим імунітетом, зокрема з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (20). Відсутність даних щодо діагностики, лікування та догляду є ключовими аспектами подальшої роботи.

#### **Цитомегаловірусна інфекція**

Цитомегаловірусна інфекція – це системна вірусна інфекція, яка зазвичай проявляється як цитомегаловірусний ретиніт у людей з прогресуючим імунodefіцитом. Цитомегаловірусний ретиніт має найбільшу поширеність в Азії, найнижчу – в Африці (21).

#### **Синдром виснаження та недостатність харчування**

Недоїдання та виснаження є важливою причиною госпіталізації, що становить 3% від загального показника та підвищується до 12% в Африканському регіоні ВООЗ (13). Дієтологічне оцінювання (антропометричне та клінічне обстеження, оцінювання достатності харчування), консультування і супровід повинні бути невід'ємним компонентом комплексу медичних послуг при ВІЛ та контролюватись протягом усього періоду надання медичної допомоги. Діти з прогресуючою ВІЛ-інфекцією зазвичай страждають від недоїдання.

#### **Оцінювання прогресуючої ВІЛ-інфекції**

Кількість клітин CD4 є найкращим показником стадії захворювання та безпосереднього ризику летального наслідку, тому його слід використовувати для виявлення людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією. За обмеженості доступу або неможливості проведення тестування для визначення кількості клітин CD4 слід використовувати класифікатор ВООЗ для визначення стадії ВІЛ. Для дітей віком від п'яти років, підлітків та дорослих прогресуючою ВІЛ-інфекцією вважається кількість клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>, що відповідає стадії 3 або 4 за класифікацією ВООЗ. Усі діти молодше п'яти років (які ще не отримують АРТ та не є клінічно стабільними) вважаються такими, що мають прогресуючу ВІЛ-інфекцію.

Кожна людина, що вперше або повторно звертається по медичну допомогу, повинна пройти тестування на визначення кількості клітин CD4 на



початку лікування та відповідно до клінічних показань в осіб, що є важко хворими, клінічно нестабільними або мають прогресуючу ВІЛ-інфекцію. Людина, що отримує АРТ, вважається клінічно стабільною на основі таких критеріїв: отримання АРТ протягом щонайменше шести місяців, відсутність поточних захворювань, належне розуміння необхідності дотримання режиму лікування протягом усього життя та наявність підтвердження ефективності лікування протягом останніх шести місяців (наприклад, результати усіх тестів на вірусне навантаження <1000 копій/мл).

Визначення кількості клітин CD4 можна проводити з використанням різних технологій, включаючи лабораторні дослідження, тестування у місці надання медичної допомоги та швидкі напівкількісні тести без використання спеціального обладнання (22). У більшості країн доступний один або декілька з цих варіантів завдяки попереднім інвестиціям, оскільки визначення кількості клітин CD4 є пріоритетним для людей, які живуть з ВІЛ та розпочинають АРТ. Країнам пропонується створити карту внутрішньої мережі тестування на кількість клітин CD4 із визначенням найефективніших технологій та потенційно ефективного комплексу, враховуючи необхідний обсяг тестування, розподіл медичних закладів та визначення ключових характеристик кожного тестування, зокрема часу отримання результатів, продуктивності та витрат. Незважаючи на те, що тестування на визначення кількості клітин CD4 у місці надання медичної допомоги з отриманням результату того ж дня сприяло більш швидкому початку АРТ до прийняття стратегії «лікувати всіх» (23), клінічні переваги такого тестування для більш швидкого та ефективного виявлення людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією потребують подальшого вивчення. Проте, враховуючи високі показники захворюваності та смертності серед людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, більш швидке їх виявлення та надання пакету послуг з лікування та догляду при прогресуючій ВІЛ-інфекції, ймовірно, покращить результати. Для підтримки швидкого, в ідеалі – у день проведення тестування, виявлення існує декілька технологій як з використанням спеціального обладнання, так і без нього (24). Як і при проведенні будь-якого іншого діагностичного дослідження, слід ретельно підбирати персонал, забезпечити якість та технічне обслуговування (при використанні спеціального обладнання). Відсутність результатів тестування щодо кількості клітин CD4 у той самий день не повинно перешкоджати початку АРТ. В умовах обмеженості або неможливості лабораторного визначення кількості клітин CD4 і доступністю тестування у місці надання медичних послуг його використання можна вважати прийнятним при наданні послуг з лікування та догляду для людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією. Проте слід зазначити, що при тестуванні у місці надання медичних послуг неможливо визначити кількість клітин CD4, меншу за 100 клітин/мм<sup>3</sup>, та встановити точний показник у діапазоні від 100 до 200 клітин/мм<sup>3</sup>.

### 5.3. Надання пакету послуг з лікування та догляду

Для вирішення проблеми захворюваності та смертності серед людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією ВООЗ рекомендовано пакет заходів, включаючи скринінг, лікування та/або профілактику основних опортуністичних інфекцій, швидкий початок АРТ та заходи з посилення прихильності до лікування, який слід пропонувати кожній людині (всі групи населення та вікові групи) з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (1).

#### Рекомендація (2017 р.)

Кожній людині з прогресуючою ВІЛ-інфекцією слід пропонувати пакет заходів, включаючи скринінг, лікування та/або профілактику основних опортуністичних інфекцій, швидкий початок АРТ та заходи з посилення прихильності до лікування (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

*Джерело:* Рекомендований комплекс заходів при прогресуючій ВІЛ-інфекції та швидкий початок антиретровірусної терапії (26).

#### Обґрунтування цієї рекомендації

Ця рекомендація ґрунтується на результатах двох рандомізованих контрольованих досліджень: REMSTART (25) та REALITY (26).

REMSTART (25) було проведено в Об'єднаній Республіці Танзанія та Замбії із залученням 1999 дорослих з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, які раніше не отримували АРТ, та кількістю клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> до стандартних послуг з лікування та догляду або до стандартних послуг з додатковими опціями, що включало скринінг на криптококовий антиген у сироватці крові та профілактичну протигрибкову терапію в осіб з позитивним результатом тестування, а також громадську підтримку (включаючи щотижневий візит до громади чи до місця проживання учасника кваліфікованих працівників без спеціальної освіти для надання АРТ, допомоги у дотриманні режиму лікування та моніторингу щодо ознак токсичності через застосування лікарських засобів або виникнення нових симптомів). В експериментальній групі кількість летальних наслідків скоротилася на 28%: в експериментальній групі показник смертності становив 13% порівняно до 18% у групі стандартного лікування.

REALITY (26) було проведено у Кенії, Малаві, Уганді та Зімбабве із залученням 1805 переважно дорослих ВІЛ-позитивних осіб (72 учасники були віком від 5 до 17 років) з кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup>. Під час зарахування всі учасники проходили скринінг на активну форму ТБ з подальшим розподілом до групи стандартної профілактики (ко-тримоксазол) відповідно до національних рекомендацій та групи з покращеним пакетом профілактики: флуконазол (100 мг, 1 раз/добу) протягом 12 тижнів, комбінація з фіксованим дозуванням ко-тримоксазолу (800+160 мг) + ізоніазиду (300 мг) + піридоксину (25 мг) у таблетках з прийомом один раз на добу протягом 12 тижнів, азитроміцин (500 мг, 1 раз/добу) протягом 5 днів та альбендазол (400 мг) одноразово. Прийом усіх препаратів розпочали одночасно, а АРТ було запропоновано того ж дня, що й пакет профілактики.

У групі з покращеним пакетом профілактики на момент початку АРТ кількість летальних наслідків скоротилася на 27% (з 12,2 до 8,9%) протягом 24 тижнів. Смертність через криптококову інфекцію знизилася з 1,5 до 0,4%, а смертність від нестановлених причин (більшість людей померли вдома) – з 6,0 до 3,8%. Захворюваність на ТБ знизилася на 28%, на криптококову інфекцію – на 62%, а госпіталізація – на 17% у групі з покращеним пакетом профілактики порівняно до групи стандартного лікування. Більшість летальних наслідків у цьому дослідженні було відзначено протягом перших трьох тижнів, що наголошує на важливості проведення ранньої профілактики у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією.

### **Міркування щодо впровадження**

При наданні пакету необхідних заходів слід зосереджувати увагу на запобіганні, діагностиці і лікуванні найпоширеніших причин захворюваності та смертності серед людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією. Виявлення людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, що мають право на додатковий пакет послуг з лікування та догляду, здійснюється шляхом визначення кількості клітин CD4. Крім того, визначення імунного статусу людей, лікування яких є неефективним за вірусологічними показниками, може допомогти у прийнятті клінічних рішень щодо тактики лікування. *Див.* розділ 4 щодо алгоритму моніторингу лікування.

Слід також враховувати інші важливі ознаки небезпечних захворювань, що не входять до пакету, особливо у регіонах з поширенням специфічних супутніх захворювань та коінфекцій. Варто зазначити, що збільшення обсягу добової кількості таблеток та побічні реакції можуть вплинути на прихильність до лікування. Для сприяння дотриманню режиму лікування рекомендовано призначати коротші схеми профілактики ТБ (27). Визначення відповідних інструментів для скринінгу також є важливою темою наукового дослідження.

У таблиці 5.1 узагальнено безпосередні складові пакету заходів, які слід пропонувати людям з прогресуючою ВІЛ-інфекцією. Детальні рекомендації щодо систематичного скринінгу на ТБ, включаючи визначення інструментів скринінгу для людей з ВІЛ-інфекцією, перелік діагностичних засобів, а саме – імуноферментний аналіз сечі на ліпоарабіноманан (LF-LAM), затверджений ВООЗ молекулярний експрес-тест, та варіанти профілактичного лікування ТБ *див.* у Зведеній настанові ВООЗ та практичних рекомендаціях щодо ТБ у модулях 1, 2 та 3 (27–29).

### **Клінічні міркування**

В умовах, коли доступ до діагностичного тестування обмежений, а люди мають типові або можливі ознаки та симптоми (особливо якщо вони супроводжуються клінічними ознаками, що свідчать про наявність тяжкого захворювання) слід враховувати можливість проведення пробного лікування при криптококовій інфекції та гістоплазмозі, а також у профілактичній терапії ТБ, пневмонії *P. jirovecii* та бактеріальних інфекцій. Важкохворими вважають дорослих людей, які мають будь-яку з наступних небезпечних ознак: частота

дихання >30 дихальних рухів на хвилину; частота серцевих скорочень >120 ударів на хвилину; неможливість ходити без сторонньої допомоги. Інші клінічні показники, зокрема температуру тіла >39 °С, також слід брати до уваги, враховуючи місцеву епідеміологію та клінічний досвід.

Люди з прогресуючою ВІЛ-інфекцією можуть розпочати АРТ та профілактику одночасно (26). Проте АРТ слід відкласти, якщо клінічні симптоми свідчать про туберкульозний або криптококовий менінгіт, для уникнення погіршення, що може становити загрозу для життя (30).

**Таблиця 5.1. Складові пакети з лікування та догляду для людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією**

	Захід	Кількість клітин CD4	Дорослі	Підлітки	Діти молодше 10 років
Скринінг та діагностика	Інструменти для скринінгу на ТБ для дорослих та підлітків: рекомендований ВООЗ скринінг за чотирма симптомами, рентгенограма органів грудної клітки, тестування на С-реактивний білок, рекомендований ВООЗ експрес-тест на ТБ, окремо або у комбінації.  Інструменти для скринінгу на ТБ для дітей: симптоматичний скринінг у дітей, які живуть з ВІЛ.	Будь-яка	Так	Так	Так  (лише симптоматичний скринінг)
	Рекомендований ВООЗ молекулярний експрес-тест в якості першого тестування для діагностики легеневого ТБ для людей з позитивним результатом скринінгу на ТБ та результатами тестування на позалегеневий ТБ (за можливості); рентгенограму органів грудної клітки також може бути використано як додатковий метод діагностики.	Будь-яка	Так	Так	Так
	LF-LAM як додатковий метод діагностики у людей з ознаками і симптомами ТБ.	≤200 клітин/мм <sup>3</sup> (у стаціонарних умовах)  ≤100 клітин/мм <sup>3</sup> (в амбулаторних умовах)	Так	Так	Так

	Захід	Кількість клітин CD4	Дорослі	Підлітки	Діти молодше 10 років
		Або будь-яка кількість клітин CD4 за наявності симптомів або якщо людина важкохвора			
	Скринінг на антиген криптококу.	Рекомендовано при кількості клітин CD4 <100 клітин/мм <sup>3</sup> та у випадку 200 клітин/мм <sup>3</sup>	Так	Так	Ні
Профілактика та превентивне лікування	Профілактика ко-тримоксазолом.	<350 клітин/мм <sup>3</sup> або стадія 3 чи 4 за класифікацією ВООЗ  Будь-яка кількість клітин CD4 в умовах високого рівня поширеності малярії або тяжких бактеріальних інфекцій	Так	Так	Так  Для визначення критеріїв див. розділ 6
	Профілактичне лікування ТБ <sup>а</sup> .	Будь-яка	Так	Так	Так
	Превентивне лікування флуконазолом для людей з позитивним результатом тестування на антиген криптококу за відсутності ознак менінгіту.	<100 клітин/мм <sup>3</sup>	Так	Так	Не застосовується (скринінг не рекомендовано)
Початок АРТ	Швидкий початок АРТ <sup>б</sup> .	Будь-яка	Так	Так	Так
	За наявності симптомів менінгіту (туберкульозного або криптококового) відкладений початок АРТ.	Будь-яка	Так	Так	Так
Супровід	Індивідуальне консультування для підтримки прихильності до лікування у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, зокрема, за можливості, відвідування за місцем проживання особи.	<200 клітин/мм <sup>3</sup>	Так	Так	Так

<sup>а</sup>Профілактичне лікування ТБ слід проводити відповідно до чинної настанови ВООЗ (27).

<sup>б</sup>Люди з позитивним результатом скринінгу ВООЗ за чотирма симптомами мають розпочати АРТ під час обстеження на ТБ за відсутності клінічних ознак і симптомів менінгіту.

## 5.4. Огляд клінічного ведення криптококової інфекції

Криптококоз належить до опортуністичних інфекцій і є однією з головних причин смертності у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (14, 31–33). Збудником криптококозу є *Cryptococcus neoformans*, наявний у навколишньому середовищі по всій планеті. Інфікування відбувається через вдихання.

У 2018 р. ВООЗ було опубліковано Настанову з діагностики, профілактики та лікування криптококової інфекції у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей (34).

Рання діагностика та лікування криптококового менінгіту відіграє важливу роль у зниженні показників смертності від криптококової інфекції. Медичні працівники мають відстежувати ознаки криптококового менінгіту у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією. Країни повинні забезпечувати надійний доступ до швидкої діагностики для виявлення антигену криптококу, зокрема здебільшого через проведення імунохроматографічних досліджень з використанням зразків СМР, сироватки крові, плазми крові або цільної крові.

Важливо не розпочинати негайне АРТ у дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ та мають криптококовий менінгіт, через підвищення ризику летального наслідку, тому початок АРТ слід відкласти на 4–6 тижнів від початку протигрибкової терапії.

У вставці 5.1 узагальнено рекомендації, які ґрунтуються на доказових даних, розглянутих Групою з розробки настанови (34).

### **Вставка 5.1. Короткий огляд рекомендацій (2018 р.)**

#### ***Діагностика криптококового менінгіту***

У дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, з підозрою на перший випадок криптококового менінгіту рекомендовано негайне проведення люмбальної пункції, визначення тиску у СМР та проведення швидкого тесту на антиген криптококу (для дорослих і підлітків: *наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*) (34).

Залежно від контексту рекомендовано наступні діагностичні підходи.

*В умовах легкого доступу та відсутності протипоказань до люмбальної пункції*

1. За наявності легкого доступу до тестування на криптококовий антиген (імунохроматографічного дослідження або методу латекс-аглютинації) та можливості швидкого отримання результатів (менше 24 годин): люмбальна пункція та швидкий тест на криптококовий антиген у СМР є кращим діагностичним методом (для дорослих та підлітків: *наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*) (34).

2. За відсутності доступу до тестування на криптококовий антиген та/або неможливості швидкого отримання результатів: люмбальна пункція з використанням індійського методу візуалізації потоків СМР із підфарбовуванням є кращим діагностичним методом (для дорослих та

*підлітків: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних) (34).*

*За відсутності безпосереднього доступу до люмбальної пункції або за наявності клінічного протипоказання (наприклад, при вираженій коагулопатії або підозрі щодо наявності пухлини на основі ознак нервової системи чи регулярних судом)*

1. За наявності доступу до тестування на криптококовий антиген та можливості швидкого отримання результатів (менше 24 годин): швидкий тест на криптококовий антиген з використанням зразків сироватки крові, плазми крові або цільної крові є кращим діагностичним методом *(для дорослих та підлітків: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних) (34).*

2. За відсутності доступу до тестування на криптококовий антиген та/або неможливості швидкого отримання результатів: швидке направлення для подальшого дослідження і лікування за необхідності *(для дорослих та підлітків: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних) (34).*

### **Профілактика та скринінг**

#### *Загальний принцип*

Скринінг на антиген криптококу є оптимальним методом для впровадження у сфері громадського здоров'я та найефективнішим методом для виявлення інфекції при лікуванні людей віком від 10 років з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (25).

#### *Рекомендації*

Перед початком або поновленням АРТ у дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, із кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм<sup>3</sup> рекомендовано проведення скринінгу на криптококовий антиген і призначення подальшої превентивної протигрибової терапії (35)<sup>a</sup> серед осіб з позитивним результатом для запобігання розвитку інвазивного криптококового захворювання *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних) (36).*

Також цей метод можна розглядати при більш високих показниках кількості клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> *(умовна рекомендація, помірна якість доказових даних) (36).*

Всі люди, які живуть з ВІЛ, із позитивним результатом скринінгу на криптококовий антиген повинні бути ретельно обстежені щодо наявності ознак і симптомів менінгіту та пройти люмбальну пункцію, за можливості, із дослідженням СМР та тестуванням на криптококовий антиген з використанням індійських чорнил або шляхом дослідження СМР для виключення активної форми криптококового захворювання. Індійські чорнила мають низьку чутливість, тому негативний результат такого дослідження необхідно підтвердити тестуванням на криптококовий антиген у зразках СМР. За відсутності доступу до скринінгу на криптококовий



антиген дорослим і підліткам, які живуть з ВІЛ, із кількістю клітин CD4<100 клітин/мм<sup>3</sup> слід призначити первинну профілактику флуконазолом *(наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних)* (37).

Також цей метод можна розглядати при більш високих показниках кількості клітин CD4<200 клітин/мм<sup>3</sup> *(умовна рекомендація, помірна якість доказових даних)* (36).

<sup>a</sup>Південно-Африканським товариством лікарів з протидії ВІЛ рекомендовано розпочинати АРТ через два тижні після початку прийому флуконазолу, та розглянути можливість негайного початку АРТ, якщо після проведення люмбальної пункції виключено наявність криптококового менінгіту у людей з позитивним результатом тесту на антиген криптококу у зразках цільної крові.

## **Лікування**

### *Рекомендована схема індукційної фази*

- Для дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, кращим варіантом лікування криптококового менінгіту є призначення короткострокової схеми індукційної терапії (один тиждень) з використанням амфотерицину В дезоксихолату (1,0 мг/кг/добу) і флуцитозину (100 мг/кг/добу, розділений на чотири прийоми на добу) *(для дорослих: наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)* (38, 39).

### *Альтернативні схеми індукційної фази*

- Флуконазол (1200 мг/добу; для дітей та підлітків – 12 мг/кг/добу) + флуцитозин (100 мг/кг/добу, розділений на чотири прийоми на добу) протягом двох тижнів *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)* (39).
- Амфотерицин В дезоксихолат (1,0 мг/кг/добу) + флуконазол (1200 мг/добу; для дітей та підлітків – 12 мг/кг/добу, максимальне дозування – 800 мг/добу) протягом двох тижнів *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)* (39).

### *Консолідуєча фаза*

Флуконазол (400–800 мг/добу для дорослих або 6–12 мг/кг/добу для дітей та підлітків, максимальне дозування – 800 мг/добу) протягом восьми тижнів після завершення індукційної фази *(наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)* (40, 41).

### *Підтримувальна фаза (або вторинна профілактика)*

Флуконазол (200 мг/добу для дорослих або 6 мг/кг/добу для підлітків та дітей) *(наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних)* (42–44).

## **Використання допоміжних системних кортикостероїдів при лікуванні криптококового менінгіту**

При лікуванні дорослих, підлітків та дітей з ВІЛ-асоційованим криптококовим менінгітом планове призначення додаткової терапії із застосуванням кортикостероїдів під час індукційної фази не рекомендовано *(для дорослих та підлітків: наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних)* (45).



### **Час проведення АРТ**

У дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, із криптококовим менінгітом не рекомендовано негайний початок АРТ через підвищений ризик смертності; його слід відкласти на 4–6 тижнів з моменту початку протигрибкового лікування (для дорослих: *наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*) (46–49).

У Настанові ВООЗ з діагностики, профілактики та лікування криптококової інфекції у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей (34) також наведено рекомендації з досвіду найкращих практик (таблиця 5.2).

**Профілактика, моніторинг та контроль токсичності при застосуванні амфотерицину В.** При використанні амфотерицину В для лікування криптококової інфекції у людей, які живуть з ВІЛ, рекомендованим є впровадження мінімального комплексу заходів для профілактики виникнення та мінімізації небезпечних побічних реакцій, пов'язаних з прийомом амфотерицину В, зокрема гіпокаліємії, нефротоксичності та анемії (50–53).

**Моніторинг та ведення випадків підвищеного внутрішньочерепного тиску.** У дорослих, підлітків і дітей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією та підозрою на криптококовий менінгіт слід провести люмбальну пункцію з вимірюванням тиску СМР для оцінювання ризику підвищення внутрішньочерепного тиску і повторити процедуру (протягом 3–5 днів) незалежно від наявності симптомів чи ознак підвищеного внутрішньочерепного тиску (54, 55).

**Тактика лікування підвищеного внутрішньочерепного тиску.** Терапевтична люмбальна пункція: зниження тиску через зменшення об'єму СМР, достатнього для зниження тиску до <20 см, або зниження тиску вдвічі від вихідного рівня, якщо він занадто високий; частота проведення повторної терапевтичної люмбальної пункції залежить від збереження чи рецидиву симптомів або наявності ознак підвищеного внутрішньочерепного тиску. У людей зі збереженням симптомів високого внутрішньочерепного тиску рекомендовано повторювати терапевтичну люмбальну пункцію щодня (з вимірюванням тиску СМР, за можливості) і, за необхідності, проводити дренажування СМР, доки симптоми не зникнуть або не відбудеться нормалізація щонайменше на два дні (34).

**Моніторинг результатів лікування.** Показники клінічної ефективності (включаючи усунення (або рецидив) лихоманки, головного болю та симптомів чи ознак підвищення внутрішньочерепного тиску) слід оцінювати щодня протягом перших двох тижнів індукційної терапії. У країнах з низьким та середнім рівнем доходу не рекомендовано проведення планової контрольної люмбальної пункції після завершення індукційної терапії для визначення результату протигрибкової терапії (грибковий посів у зразках СМР та тестування на антиген криптококу у СМР) або тестування на антиген криптококу у сироватці чи плазмі крові у людей зі стійкою клінічною відповіддю (34).

**Комплекс заходів при неефективності лікування.** Для людей з рецидивом криптококового менінгіту рекомендовано: розпочати або повторити індукційну терапію відповідно до затверджених рекомендацій; провести терапевтичну люмбальну пункцію для зниження підвищеного внутрішньочерепного тиску; забезпечити прихильність до лікування. Якщо АРТ ще не розпочато, рекомендовано розпочинати його через 4–6 тижнів від початку оптимальної протигрибкової терапії (34).

Запальний СВІС зустрічається у 10–50% людей з криптококовою інфекцією, які розпочинають АРТ (56); він пов'язаний з високими показниками смертності (57). Термін його виникнення у когортних дослідженнях становить 1–10 міс, проте зазвичай цей термін становить 3–12 тижнів після початку АРТ (56).

Підвищений внутрішньочерепний тиск є загальною ознакою запального СВІС та важливим фактором високого рівня смертності (58). Може знадобитися багаторазове повторне проведення люмбальної пункції. Важливою є оптимізація протигрибкової терапії та повторення індукційного етапу лікування на основі амфотерицину, якщо існують підстави вважати, що неефективність протигрибкової терапії спричинює розвиток запального СВІС (34).

**Таблиця 5.2. Сценарії діагностики криптококової інфекції**

<b>Варіанти діагностики криптококової інфекції</b>	<b>Пріоритетний клінічний підхід</b>
В умовах безпосереднього доступу до люмбальної пункції та тестування на антиген криптококу.	Проведення люмбальної пункції та тестування на антиген криптококу з отриманням результатів протягом 24 годин. У разі отримання позитивного результату тестування слід почати лікування криптококового менінгіту до ініціації АРТ.
В умовах безпосереднього доступу до люмбальної пункції та відсутності тестування на антиген криптококу.	Проведення люмбальної пункції з дослідженням СМР за допомогою індійських чорнил перед початком АРТ. У разі отримання позитивного результату слід почати лікування криптококового менінгіту до ініціації АРТ. Згідно рекомендацій ВООЗ, АРТ слід відкласти на 4–6 тижнів.
В умовах безпосереднього доступу до люмбальної пункції, до проведення якої існують протипоказання, та можливості проведення тестування на антиген криптококу.	Використання швидкого тесту на антиген криптококу у зразках плазми крові, сироватки крові або цільної крові. У разі отримання позитивного результату тестування слід почати превентивну протигрибкову терапію відповідно до рекомендацій ВООЗ.

<b>Варіанти діагностики криптококової інфекції</b>	<b>Пріоритетний клінічний підхід</b>
В умовах безпосереднього доступу до люмбальної пункції, до проведення якої існують протипоказання, та відсутності тестування на антиген криптококу.	Негайне направлення для подальшого обстеження та лікування.
Ознаки та симптоми менінгіту відсутні, можливість проведення тестування на антиген криптококу відсутня, а кількість клітин CD4 становить 100–200 клітин/мм <sup>3</sup> ; або кількість клітин CD4 < 200 клітин/мм <sup>3a</sup> за результатами тестування у місці надання медичної допомоги.	Початок первинної профілактики флуконазолом відповідно до рекомендацій ВООЗ.
Ознаки та симптоми менінгіту відсутні, можливість проведення тестування на антиген криптококу відсутня, можливість проведення тестування для визначення кількості клітин CD4 відсутня.	Клінічне оцінювання та визначення стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ. За наявності сумнівів слід негайно направити для подальшого обстеження та лікування.

<sup>a</sup>В умовах, коли напівкількісний імунохроматографічний аналіз CD4 є єдиним доступним інструментом для діагностики прогресуючої ВІЛ-інфекції, застосування тесту на антиген криптококу та проведення LF-LAM в усіх людей з позитивним результатом скринінгу (CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>) може бути доцільним, якщо очікування результатів альтернативних методів тестування може привезти до затримки або зменшення обсягу охоплення обстеженням.

### 5.5. Огляд клінічного ведення гістоплазмозу

Збудником гістоплазмозу є грибок *Histoplasma capsulatum*; найрозповсюдженішою клінічною формою серед людей, які живуть з ВІЛ, є дисемінований гістоплазмоз. Симптоми дисемінованого гістоплазмозу є неспецифічними і можуть не відрізнятися від симптомів інших інфекційних захворювань, особливо ТБ, що ускладнює діагностику та лікування (59). Гістоплазмоз є надзвичайно розповсюдженим у деяких регіонах Північної Америки, Центральної Америки та Південної Америки; він також наявний у деяких країнах Азії та Африки.

Відсутність доступу до відповідної протигрибкової терапії та діагностики *in vitro* для швидкого виявлення гістоплазмозу, а також наявність інших інфекційних захворювань, зокрема ТБ, може вплинути на клінічні результати та призвести до летального наслідку, що є причиною високого рівня смертності від дисемінованого гістоплазмозу серед людей, які живуть з ВІЛ (16, 60).

Тяжкий або середньо-тяжкий гістоплазмоз визначається за наявністю хоча б однієї ознаки або симптому, що стосується життєво-важливих органів: дихальна недостатність, порушення кровообігу, порушення з боку нервової системи, ниркова недостатність, порушення згортання крові та зниження

загальних показників стану здоров'я до 2 за класифікацією ВООЗ, при якій людина прикута до ліжка або візка більше половини активного часу на добу і здатна лише до обмеженого самообслуговування (61).

У 2020 р. ВООЗ було опубліковано Настанову з діагностики та лікування дисемінованого гістоплазмозу у людей, які живуть з ВІЛ (61). У вставці 5.2 наведено рекомендації, які ґрунтуються на доказових даних, переглянутих Групою з розробки настанови (61).

## **Вставка 5.2. Короткий огляд рекомендацій (2020 р.)**

### ***Діагностика дисемінованого гістоплазмозу у людей, які живуть з ВІЛ***

У людей, які живуть з ВІЛ, дисемінований гістоплазмоз слід діагностувати шляхом виявлення циркулюючих антигенів гістоплазми (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*) (62).

### ***Індукційна терапія***

Для лікування тяжкого або середньо-тяжкого гістоплазмозу у людей, які живуть з ВІЛ, рекомендовано призначення ліпосомального амфотерицину В у дозі 3,0 мг/кг протягом двох тижнів. За умови недоступності ліпосомального амфотерицину В рекомендовано призначення амфотерицину В дезоксихолату в дозі 0,7–1,0 мг/кг протягом двох тижнів (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*) (63–66).

#### *Досвід найкращих практик*

У людей з нирковою недостатністю або ризиком ушкодження нирок рекомендовано вживати заходи з профілактики або лікування токсичності.

Індукційну терапію слід проводити протягом двох тижнів. Оскільки застосування амфотерицину В дезоксихолату може призводити до нефротоксичності, припустимою є тривалість терапії менше двох тижнів, враховуючи клінічні показники відповіді на лікування. У разі ураження ЦНС може знадобитись продовження терміну індукційної терапії або підвищення дозування.

При лікуванні легкого та середньо-тяжкого гістоплазмозу у людей, які живуть з ВІЛ, рекомендовано застосування ітраконазолу в дозі 200 мг три рази на добу протягом трьох днів, далі – в дозі 200 мг два рази на добу (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*) (67, 68).

### ***Підтримувальна терапія***

Ітраконазол в дозі 200 мг два рази на добу протягом 12 міс (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*) (69–71).

Можна розглядати тривалість терапії менше 12 міс, коли людина має стабільні клінічні показники, отримує АРТ, має пригнічене вірусне навантаження та покращений імунний статус (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*) (72).

<b><i>Час проведення АРТ</i></b>
У людей з дисемінованим гістоплазмозом без наявності або підозри щодо ураження ЦНС слід починати АРТ якомога раніше ( <i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i> ) (48).
<b><i>Антимікобактеріальна терапія для людей з коінфекцією ТБ/ВІЛ та гістоплазмозом</i></b>
Люди з коінфекцією ТБ/ВІЛ та гістоплазмозом повинні отримувати антимікобактеріальну терапію відповідно до рекомендацій ВООЗ ( <i>умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних</i> ) (61).

## **5.6. Діти та підлітки з прогресуючою ВІЛ-інфекцією**

Усіх дітей молодше п'яти років (які ще не отримують АРТ та не є клінічно стабільними) вважають такими, що мають прогресуючу ВІЛ-інфекцію, оскільки дані свідчать про наявність вираженої імуносупресії у 80% всіх дітей, які починають АРТ.

У дітей віком від 5 років ознаками прогресуючої ВІЛ-інфекції вважають стадію 3 або 4 за класифікацією ВООЗ або кількість клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> (те саме визначення застосовують і для дорослих). Усіх дітей молодше п'яти років, які живуть з ВІЛ, вважають такими, що мають прогресуючу ВІЛ-інфекцію, хоча дітей старше двох років, які отримують АРТ більше одного року та є стабільними на фоні АРТ, не слід вважати такими, що мають прогресуючу ВІЛ-інфекцію, і вони повинні мати право на отримання багатомісячного запасу АРВ-препаратів.

Дітей та підлітків, які раніше отримували АРТ та знову повертаються після перерви у лікуванні, слід обстежити на наявність прогресуючої ВІЛ-інфекції та запропонувати відповідний пакет лікування при пізній стадії ВІЛ.

### **Основні причини захворюваності та смертності**

Основними причинами захворюваності та смертності серед дітей, які живуть з ВІЛ, у країнах з низьким та середнім рівнем доходу є пневмонія (зокрема пневмонія *P. jirovecii*), ТБ, інфекції крові, діарея та тяжке хронічне недоїдання. До жодного рандомізованого контрольованого дослідження не було включено дітей для визначення оптимального пакету послуг з лікування та догляду при прогресуючій ВІЛ-інфекції. Проте основні заходи для зниження показників захворюваності та смертності серед дітей з ВІЛ-інфекцією можна звести до скринінгу, лікування, оптимізації та профілактики СНІДу (таблиця 5.1 та вставка 5.3).

Ці рекомендації включають проведення скринінгу на ТБ (таблиця 5.3), тяжке хронічне недоїдання та (для підлітків) криптококовий менінгіт; лікування ТБ, тяжкої форми пневмонії, тяжких бактеріальних інфекцій та недоїдання (а також криптококового менінгіту); швидкий початок АРТ за відсутності ознак менінгіту (як у дорослих) із впровадженням відповідних заходів для профілактики ТБ, пневмококової інфекції та інших захворювань,

попередити які допомагає вакцинація. Крім того, слід забезпечити впровадження планових заходів, рекомендованих ВООЗ для дітей, зокрема дегельмінтизації, профілактики малярії, вживання залізовмісних добавок і вітаміну А та моніторингу показників зростання.

**Таблиця 5.3. Скринінг, діагностика та профілактика у пакеті заходів з лікування та догляду для дітей і підлітків з прогресуючою ВІЛ-інфекцією**

Захід	Складова	<5 років	5–9 років	10–19 років
Скринінг та діагностика	Регулярний скринінг на ТБ під час кожного відвідування лікаря за наявності будь-якого з наступних симптомів: кашель, лихоманка, зниження показників маси тіла, нічна пітливість або тісний контакт з хворим на ТБ у дітей віком до 10 років.	Так	Так	Так
	При скринінгу на ТБ додаткове проведення тестування на С-реактивний білок.	Ні	Ні	Так <sup>a</sup>
	При скринінгу на ТБ додаткове проведення рентгенографії грудної клітки.	Можна розглянути	Можна розглянути	Так
	Використання рекомендованих ВООЗ швидких діагностичних тестів для зразків мокротиння (індукованого чи відхаркуваного), шлункового аспірату, зразків калу, аспірату з носоглотки або інших позалегенових зразків.	Так	Так	Так
	Використання рекомендованих ВООЗ швидких діагностичних тестів у госпіталізованих осіб, які живуть з ВІЛ, якщо поширеність ТБ у відділенні становить >10%.	Ні	Ні	Так
	Дослідження LF-LAM (73, 74).	Так	Так	Так
	Скринінг на антиген криптококу (зразки сироватки крові, плазми крові або цільної крові). При отриманні позитивного результату або за наявності симптомів криптококу слід провести люмбальну пункцію.	Ні	Ні	Так

Захід	Складова	<5 років	5–9 років	10–19 років
Профілактика та превентивне лікування	Кон'югована пневмококова вакцина (турова вакцинація).	Так	Ні	Ні
	Ко-тримоксазол <sup>б</sup> .	Так	Так	Так
	Профілактичне лікування ТБ.	Так	Так	Так
	Превентивне лікування флуконазолом у людей з позитивним результатом тестування на антиген криптококу без ознак менінгіту <sup>в</sup> .	Не застосовується	Не застосовується	Так

<sup>а</sup>Залежно від наявності ресурсів, додатково до обстеження за чотирма симптомами можна використовувати тестування на С-реактивний білок, проведення рентгенографії грудної клітки або рекомендований ВООЗ молекулярний діагностичний швидкий тест для покращення скринінгу на ТБ у підлітків.

<sup>б</sup>Див. текст для отримання інформації щодо припинення прийому препарату.

<sup>в</sup>У підлітків, які живуть з ВІЛ, із кількістю клітин CD4<100 клітин/мм<sup>3</sup> перед початком або поновленням АРТ рекомендовано проведення скринінгу на криптококовий антиген з подальшою превентивною протигрибковою терапією в осіб з позитивним результатом для запобігання розвитку інвазивного криптококового захворювання (*наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних*); цей метод можна розглядати при більш високій кількості клітин CD4<200 клітин/мм<sup>3</sup> (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних*). В умовах недоступності скринінгу на антиген криптококу у підлітків, які живуть з ВІЛ, із кількістю клітин CD4<100 клітин/мм<sup>3</sup> слід забезпечити первинну профілактику флуконазолом (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*); цей метод може розглядатися при більш високій кількості клітин CD4<200 клітин/мм<sup>3</sup> (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних*). Проведення скринінгу та первинної профілактики у дітей молодше 10 років не рекомендовано, враховуючи низькі показники захворюваності на криптококовий менінгіт у цій віковій групі (34).

Основні відмінності між протоколом лікування для дітей та протоколом для підлітків і дорослих полягають у тому, що плановий скринінг на антиген криптококу та превентивну терапію не рекомендовано для дітей молодше 10 років через низьку поширеність криптококового менінгіту у цій віковій групі. Проте, якщо у дитини віком до 10 років виявляють ознаки та симптоми менінгіту, слід враховувати ризик наявності криптококового менінгіту, провести відповідні дослідження та призначити лікування (таблиця 5.1).

Все ще високими залишаються показники захворюваності на ТБ у дітей, які живуть з ВІЛ. У таблиці 5.1 та вставці 5.3 наведено основні рекомендації щодо скринінгу на ТБ. Дані щодо використання LF-LAM у дітей обмежені, а рекомендації здебільшого екстрапольовано від дорослих. Лікування чутливого до лікарських засобів ТБ у дітей включає застосування схеми з чотирьох препаратів – рифампіцину (R), ізоніазиду (H), піразинаміду (Z) та етамбутолу (E), які мають бути доступними у затверджених для дітей комбінаціях з фіксованим дозуванням у формі диспергованих таблеток для зменшення добової кількості таблеток та полегшення прийому маленькими дітьми. Необхідно враховувати ризик виникнення взаємодії між лікарськими засобами при одночасному застосуванні рифампіцину та LPV/r або DTG та відповідно змінити дозування АРТ.

Хоча швидкий початок АРТ протягом семи днів з моменту встановлення діагнозу є пріоритетним, особливо у дітей старше п'яти років, діти, які потребують госпіталізації через тяжке хронічне недоїдання, туберкульозний менінгіт чи інші захворювання, спочатку потребують стабілізації клінічного стану. Проте початок АРТ слід ініціювати під час госпіталізації дитини, оскільки направлення після виписки може призвести до втрати з-під нагляду та неможливості початку АРТ. Серед дітей з ознаками або підтвердженим туберкульозним менінгітом початок АРТ слід відкласти відповідно до поточних рекомендацій. Саме тому надзвичайно важливо забезпечити прив'язку до закладу, у якому дитина буде отримувати послуги з лікування та догляду щодо ВІЛ після виписки.

Профілактика опортуністичних інфекцій у дітей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією полягає переважно у швидкому початку оптимальної схеми АРТ, запобіганні важкого перебігу ТБ за допомогою щеплення БЦЖ та профілактиці ТБ (переважно із застосуванням ізоніазиду, коли виключено ризик взаємодії між лікарськими засобами та рифапентином), запобіганні виникненню пневмонії *P. jirovecii* з профілактикою ко-тримоксазолом, вакцинації відповідно календаря щеплень та проведенні турової вакцинації за показаннями (таблиця 5.3; вставка 5.3).

<b>Вставка 5.3. Скринінг, терапія, оптимізація та профілактика СНІДу у дітей</b>	
<b>Скринінг<sup>а</sup></b>	
ТБ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Скринінг на ТБ за допомогою доступних інструментів скринінгу<sup>б</sup>.</li> <li>• В осіб з позитивним результатом скринінгу слід використовувати наступні діагностичні тести для підтвердження наявності ТБ<sup>в</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– молекулярний діагностичний швидкий тест з використанням зразків мокротиння (індукованого), калу, шлункового аспірату та аспірату з носоглотки або інших позалегенових зразків;</li> <li>– тест LF-LAM<sup>г</sup>.</li> </ul> </li> </ul>
Криптококова інфекція у підлітків	Тестування на антиген криптококу з використанням зразків сироватки, плазми або цільної крові з подальшим проведенням люмбальної пункції при отриманні позитивного результату скринінгу або за наявності симптомів.
Недоїдання	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Співвідношення маси тіла/росту.</li> <li>• Співвідношення росту/віку.</li> <li>• Обхват передпліччя у дітей віком 2–5 років.</li> </ul>



<b>Терапія</b>	
ТБ, тяжка форма пневмонії, тяжкі бактеріальні інфекції, криптококовий менінгіт та тяжке хронічне недоїдання	Відповідно до рекомендацій ВООЗ.
<b>Оптимізація</b>	
Швидкий початок АРТ	Бажано того ж дня, але не пізніше ніж через сім днів після діагностики та призначення оптимальної схеми <sup>д</sup> .
Консультації щодо АРТ	Відповідно до рекомендацій ВООЗ.
<b>Профілактика</b>	
Бактеріальні інфекції та пневмонія <i>P. jirovecii</i>	Профілактика ко-тримоксазолом.
ТБ	Профілактичне лікування ТБ.
Криптококовий менінгіт у підлітків	Превентивна терапія флуконазолом після отримання позитивного результату тестування на антиген криптококу або за умови неможливості його проведення.
Вакцинація	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пневмококова вакцина.</li> <li>• ПВЛ.</li> <li>• Кір.</li> <li>• БЦЖ.</li> </ul>

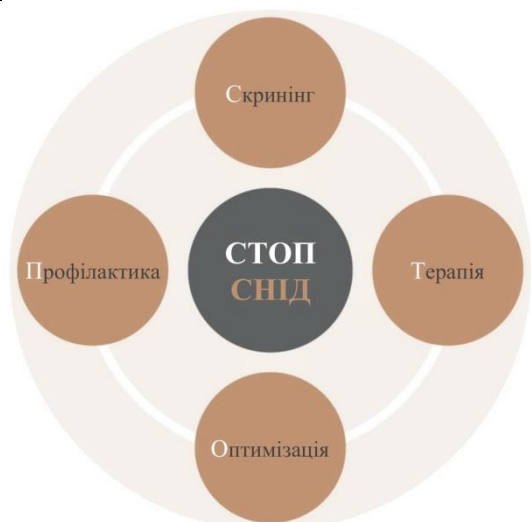
<sup>а</sup>У цій публікації поняття «скринінг» включає скринінг та діагностику.

<sup>б</sup>Докладніше про алгоритми та інструменти скринінгу *див.* Зведену настанову ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 1: профілактика. Профілактика туберкульозу (28) та Практичний посібник ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 1: профілактика. Профілактика туберкульозу (75). Скринінг та діагностика ТБ у підлітків не відрізняється від скринінгу та діагностики у дорослих.

<sup>в</sup>Отримання негативного результату тесту не виключає наявності ТБ у дітей, які живуть з ВІЛ, із значною підозрою щодо ймовірності ТБ.

<sup>г</sup>Пакет з лікування та догляду для дітей і підлітків з прогресуючою ВІЛ-інфекцією: зупинімо СНІД. Технічний огляд (76).

<sup>д</sup>Якщо не діагностовано ТБ або криптококовий менінгіт (77).



## **Міркування щодо впровадження**

Необхідним є узгодження рекомендацій у різних настановах. Настанови, що стосуються не тільки ВІЛ (наприклад, настанови з ТБ та ВІЛ у контексті профілактичного лікування ТБ), а й планових заходів з охорони здоров'я та розвитку дитини (прийом вітаміну А, проведення дегельмінтизації та впровадження розширеної програми вакцинації) повинні бути максимально узгоджені для запобігання багаторазовому зверненню по медичну допомогу.

Під час впровадження пакету з лікування та догляду при прогресуючій ВІЛ-інфекції у дітей на рівні медичного закладу необхідним є забезпечення дружнього для дітей середовища та доступу до специфічних ресурсів, таких як дитячі форми лікарських засобів, стрічки для вимірювання обхвату передпліччя, ростоміри, відповідні ваги та наявність певної кваліфікації у персоналу для проведення венепункції у дітей. Медичним працівникам слід ретельно моніторити показники росту та проводити інші планові заходи з охорони здоров'я дитини. Необхідно докласти додаткових зусиль для підтримки і навчання батьків та опікунів розпізнавати тривожні симптоми й забезпечувати правильний прийом лікарських засобів. У деяких країнах вже успішно впроваджено програми допомоги для дітей з пізньою стадією ВІЛ-інфекції (76).

## **Прогалини у наукових дослідженнях**

На сьогодні виявлено недостатню кількість даних щодо профілактики та догляду для дітей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією. Необхідним є виявлення більш ефективних інструментів для обстеження та діагностики ТБ у дітей, які живуть з ВІЛ. Також існує потреба у більш ефективній діагностиці, зокрема розробленні спрощених методів діагностики пневмонії (включаючи пневмонію *P. jirovecii*) та цитомегаловірусної інфекції у місці надання медичної допомоги, визначенні емпіричних методів лікування ТБ та/або цитомегаловірусної інфекції у дітей, які живуть з ВІЛ та мають тяжку форму пневмонії, визначення оптимального комплексу профілактичних заходів для дітей до 5 років, які живуть з ВІЛ.

## **5.7. Підтримка у прийнятті рішень щодо надання пакету послуг з лікування та догляду**

Під час прийняття рішень щодо комплексної допомоги для людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією допоможе алгоритм надання послуг з лікування та догляду для людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (рисунок 5.1) (1).

## **Рекомендації для окремих груп населення**

### *Вагітні жінки та жінки, які годують грудьми*

Пакет послуг з лікування та догляду для вагітних жінок і жінок, які годують грудьми, з прогресуючою ВІЛ-інфекцією не відрізняється від пакету для дорослих людей. Проте необхідним є отримання додаткових доказових даних на підтримку використання більш коротких схем профілактичного лікування ТБ у цих групах населення. Крім того, у настановах ВООЗ щодо

допологового догляду наведено рекомендації з підтримки харчування, профілактики захворювань, лікування загальних фізичних симптомів та підтримки жінок, які не можуть годувати грудьми (78).

#### *Регіональні супутні захворювання та коінфекції*

Слід враховувати регіональні відмінності щодо поширеності супутніх захворювань та коінфекцій, що може потребувати впровадження додаткових профілактичних, діагностичних і терапевтичних заходів, не передбачених пакетом із догляду.

### **5.7.1. Люди, які повторно звертаються по медичну допомогу після перерви або невдачі лікування**

Людам з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, які повторно звертаються по медичну допомогу після перерви у лікуванні, слід запропонувати комплексне клінічне обстеження. Людам, які повторно звертаються по медичну допомогу після перерви у лікуванні або у разі неефективності АРТ, в результаті чого у них відбулось прогресування ВІЛ-інфекції, слід пропонувати специфічний пакет послуг з лікування та догляду, оскільки такі люди потребують ефективних заходів, як і люди з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, що раніше не отримували АРТ.

Люди, які припиняють лікування за схемою, що містить ННІЗТ, мають ризик виникнення медикаментозної резистентності та можуть потребувати більш ретельного вірусологічного моніторингу. Тому слід розглянути можливість поновлення АРТ за іншою схемою, за можливості, із вмістом DTG, для досягнення вірусологічної супресії (79).

ВООЗ рекомендує у людей з рецидивом захворювання через невдачу лікування (визначається як нова або повторна клінічна подія, що свідчить про тяжкий імунodefіцит) провести тестування на вірусне навантаження; визначення кількості клітин CD4 більше не рекомендовано для моніторингу АРТ у людей, що отримують АРТ та є клінічно стабільними, в умовах доступності моніторингу вірусного навантаження (77); проте тестування на визначення кількості клітин CD4 слід пропонувати людям з вірусним навантаженням, що перевищує 1000 копій/мл, та особам з ознаками прогресуючої ВІЛ-інфекції незалежно від статусу АРТ. Для людей з підозрою на невдачу лікування та наявність прогресуючої ВІЛ-інфекції тестування на кількість клітин CD4 та вірусне навантаження слід проводити одночасно.

Люди з прогресуванням ВІЛ-інфекції через невдачу лікування також повинні отримати пакет з лікування та догляду на пізній стадії ВІЛ, а якщо вони є важкохворими, слід розглянути можливість прискореної зміни схеми лікування зі скороченням терміну між проведенням першого і другого тестування на вірусне навантаження (1–3 міс) та забезпеченням швидкого початку АРТ. Якщо експрес-тест на вірусне навантаження недоступний, при зміні схеми АРТ слід враховувати індивідуальні показники клінічної картини. Необхідним є проведення додаткових досліджень для визначення впливу при наданні такого пакету заходів людям з невдачею лікування: для прикладу, перед переходом на АРТ другого ряду.

## 5.7.2. Вакцинація людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією

Вакцинація людей, які живуть з ВІЛ, не призводить до прогресування ВІЛ-інфекції та рекомендована як важлива складова пакету з лікування та догляду при ВІЛ. Проте люди з прогресуючою імуносупресією можуть мати вищий ризик виникнення ускладнень при використанні деяких живих вакцин, а відповідь на інші інактивовані вакцини може бути менш вираженою, що пов'язано рівнем імуносупресії. Тому може знадобитися введення додаткових доз або ревакцинація після відновлення імунітету на фоні АРТ. У 19 з 26 документів ВООЗ щодо вакцинації (80) наведено рекомендації для людей, які живуть з ВІЛ.

### Додаткові обстеження

Окрім тестування на кількість клітин CD4 або визначення клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ, тестування на ТБ та криптокок можна розглянути проведення наступних додаткових обстежень.

- Чи має людина ознаки тяжкої форми захворювання? Чи потребує вона госпіталізації?
- Чи може бути схема АРТ неефективною (чи людина переривала АРТ)? Якщо так, можна розглянути проведення додаткових діагностичних тестів, зокрема експрес-тесту на вірусне навантаження, та термінове консультування щодо прихильності до лікування із зміною, за необхідності, схеми АРТ.

Якщо отримано негативні результати тестування на ТБ та криптокок, необхідно розглянути анамнез, провести додаткові обстеження або поновити лікування інших захворювань, за необхідності, враховуючи місцеву епідеміологію або стан пацієнта. Це може бути обстеження на тяжкі бактеріальні інфекції, церебральний токсоплазмоз, пневмонію *P. jirovecii*, інші грибкові інфекції (гістоплазмоз та таларомікоз), цитомегаловірусну інфекцію, а також проведення люмбальної пункції у людей із симптомами або ознаками менінгіту. Необхідно розглянути проведення додаткових досліджень, зокрема аналізу крові для виявлення анемії, печінкових проб для виявлення підвищеного рівня лужної фосфатази, що може допомогти у діагностиці печінкових гранульом, ультразвукового дослідження, повного обстеження лімфатичних вузлів для виключення лімфоми, огляду шкіри для виключення саркоми Капоші, проктологічного та урологічного/гінекологічного огляду для виявлення ПВЛ важкого ступеня або раку анального проходу, а також виключити діарею паразитарної етіології (дослідження калу) та провести обстеження ЦНС або органів зору.

За результатами цих додаткових обстежень слід розглянути можливість відповідного швидкого лікування будь-якого підтвердженого захворювання. За неможливості проведення швидкого тесту для виявлення додаткових потенційних супутніх захворювань слід розглянути профілактичне лікування, особливо якщо особа є важкохворою.

## 5.8. Програмні міркування

Особливу увагу слід приділити людям з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, які пропускають відвідування медичного закладу після початку лікування опортуністичної інфекції або протягом перших місяців після початку або поновлення АРТ, через високий ризик летального наслідку. У програмах слід передбачити можливість активного відстеження таких людей. Оптимальним є отримання у таких людей дозволу для підтримання зв'язку із громадським медичним працівником, який може відвідувати їх за місцем проживання.

Люди з прогресуючою ВІЛ-інфекцією потребують ретельнішого нагляду протягом початкового періоду отримання АРТ для моніторингу відповіді на лікування та виявлення ознак і симптомів можливого запального СВІС. Частота відвідувань медичного закладу залежить від конкретної ситуації, а також можливості людини дістатися до медичного пункту. Людей, які пропускають візити, також слід швидко відстежувати по телефону або шляхом відвідування за місцем проживання. Якщо проведення особистої зустрічі є неможливим, слід розглянути можливість дистанційного зв'язку за допомогою телефонної консультації, mHealth, текстових повідомлень чи інших мобільних засобів або візитів соціального працівника чи людини, що здійснює догляд, до місця проживання клієнта за домовленістю.

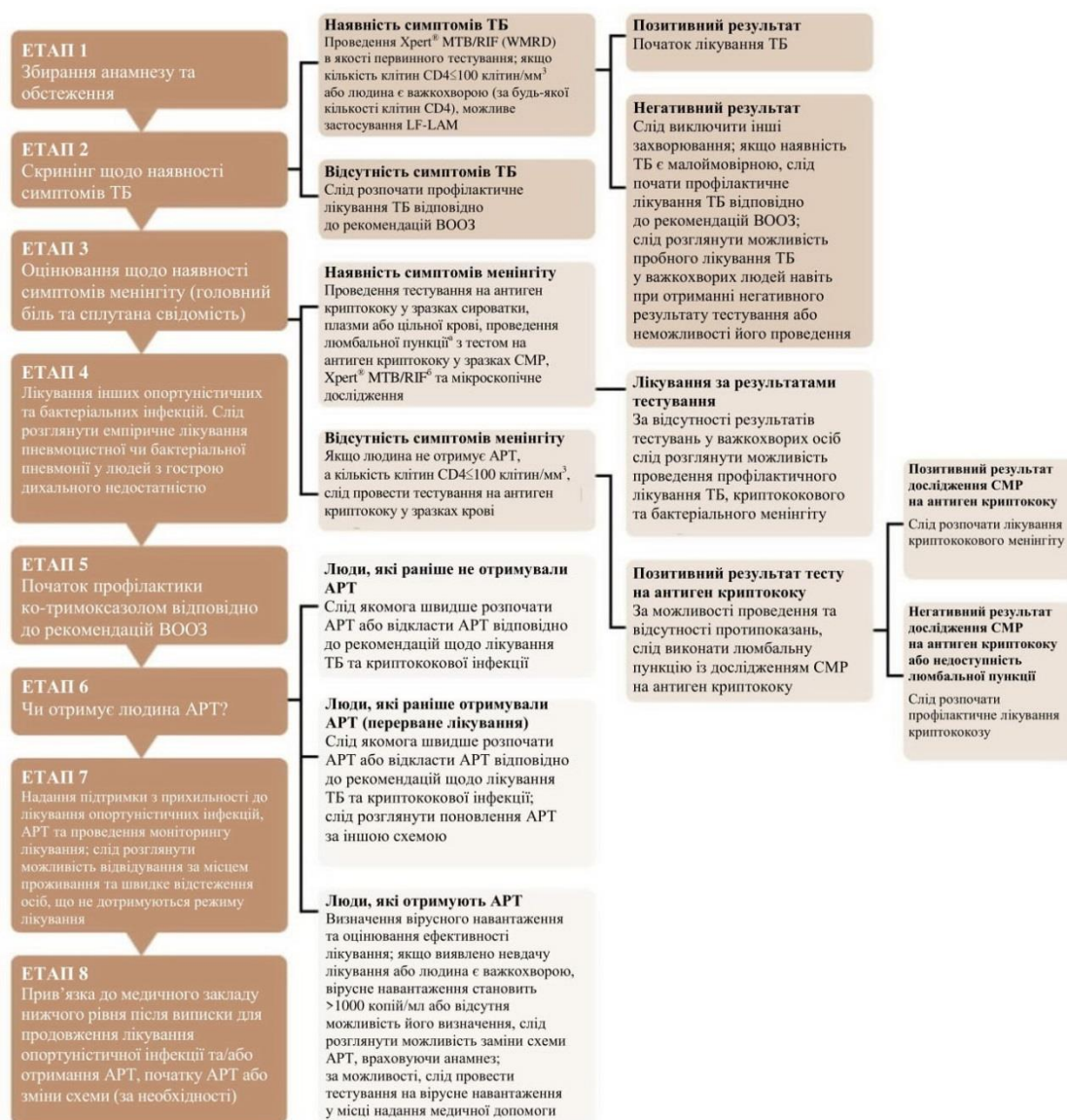
Пакет з лікування та догляду для людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією слід пропонувати як у лікарнях, так і в децентралізованих амбулаторних закладах первинної медичної допомоги залежно від клінічного стану людини, що живе з ВІЛ (амбулаторне або стаціонарне лікування), кваліфікації медичних працівників та доступності діагностики у медичних закладах. Проте для підвищення доступності цього пакету слід розширювати можливість надання таких послуг у периферійних закладах за допомогою мобільних аутріч-послуг або децентралізації, що може бути забезпечено шляхом проведення діагностичного тестування у місці надання медичної допомоги (визначення кількості клітин CD4, тестування на антиген криптококу, LF-LAM та молекулярне дослідження на ТБ) або через впровадження системи прискореного транспортування зразків, за необхідності.

При наданні децентралізованої медичної допомоги слід встановити чіткі критерії прив'язки до медичних послуг, щоб гарантувати своєчасне їх отримання людьми, які потребують подальшого обстеження або спеціалізованого спостереження. Так само, щоб забезпечити відповідне спостереження, слід запровадити механізми зв'язку та оптимальної комунікації після виписки для продовження лікування за місцем проживання.

Для госпіталізованих пацієнтів програми повинні передбачати заходи для покращення прив'язки та подальшого нагляду після виписки, зокрема візити до амбулаторно-поліклінічних закладів первинної медичної допомоги та відвідування за місцем проживання громадськими медичними працівниками, для зменшення ризику втрати з-під нагляду та ризику летального наслідку після виписки.

Насамкінець, у програмах слід передбачити скорочення обсягу надання розширеної медичної допомоги, наприклад, заходів із сприяння прихильності до лікування та відвідувань за місцем проживання людей, які отримують АРТ та є клінічно стабільними за показниками кількості клітин CD4.

- Будь-яку особу з ознаками тяжкої форми захворювання слід направити до відповідного спеціалізованого медичного закладу для визначення тактики лікування.
- Важкохворими вважають дорослих людей, які мають будь-яку з наступних небезпечних ознак: частота дихання >30 дихальних рухів на хвилину; частота серцевих скорочень >120 ударів на хвилину; неможливість ходити без сторонньої допомоги. Інші клінічні показники, зокрема температуру тіла >39 °С, також слід брати до уваги, враховуючи місцеву епідеміологію та клінічний досвід. Дитину вважають важкохворою, якщо вона має будь-яку з наступних небезпечних ознак: млявість або втрата свідомості; судоми; неможливість пити або брати груди; часте блювання. Інші клінічні показники, зокрема температура тіла >39 °С, вікова тахікардія та/або тахіпное, слід брати до уваги, враховуючи показники клінічного оцінювання стану.
- Необхідно визначити чіткі критерії для направлення. Якщо людина не є важкохворою, доцільним буде прийняття рішення щодо можливості надання децентралізованих послуг.
- При госпіталізації: ризик летального наслідку є найвищим протягом перших 48 годин. Етапи 1–4 слід завершити якомога швидше у день госпіталізації. За результатами клінічного оцінювання стану: слід якнайшвидше розпочати лікування ТБ та опортуністичних інфекцій у важкохворих пацієнтів. Можливість проведення діагностичних досліджень у місці надання медичної допомоги (визначення кількості клітин CD4, тестування на антиген криптококу, LF-LAM і тестування на вірусне навантаження) сприятиме швидкій діагностиці, зокрема при наданні децентралізованих послуг.



<sup>а</sup>При отриманні позитивного результату тестування на антиген криптококу та за наявності симптомів головного болю або сплутаної свідомості слід провести люмбальну пункцію.

<sup>б</sup>За можливості швидкого отримання результатів тестування, проведення тестування на криптококову інфекцію перед тестуванням на ТБ буде більш економічно ефективним.

**Рисунок 5.1. Алгоритм надання пакету послуг з лікування та догляду для людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією**

**Таблиця 5.4. Рекомендації щодо пакету профілактичних заходів  
для людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією**

Захід	Показання до початку			Показання до припинення		
	Дорослі	Підлітки	Діти	Дорослі	Підлітки	Діти
Профілактика ко-тримоксазолом	<p>Прогресуюча ВІЛ-інфекція (клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) та/або кількість клітин CD4 &lt; 350 клітин/мм<sup>3</sup> (наполеглива рекомендація, помірної якості доказових даних).</p> <p>В умовах високого рівня поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій: профілактику слід розпочинати незалежно від кількості клітин CD4 або клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ (умовна рекомендація, помірної якості доказових даних).</p>	Співпадають з показаннями для дітей.	<p>Незалежно від клінічного та імунологічного статусу. Пріоритет слід надавати всім дітям молодше п'яти років незалежно від кількості клітин CD4 з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) та/або дітям з кількістю клітин CD4 ≤ 350 клітин/мм<sup>3</sup> (наполеглива рекомендація, високої якості доказових даних).</p>	<p>Люди зі стабільними клінічними показниками на фоні АРТ, з ознаками відновлення імунітету та вірусологічною супресією (умовна рекомендація, низької якості доказових даних).</p> <p>В умовах високого рівня поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій: профілактику ко-тримоксазолом слід продовжувати незалежно від кількості клітин CD4 або клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ (умовна рекомендація, помірної якості доказових даних).</p>	Співпадають з показаннями для дітей.	<p>В умовах високого рівня поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій: продовження профілактики незалежно від статусу АРТ (умовна рекомендація, помірної якості доказових даних).</p> <p>В умовах низького рівня поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій: припинення профілактики у дітей зі стабільними клінічними показниками та/або вірусологічною супресією на фоні АРТ протягом щонайменше 6 міс та з кількістю клітин CD4 &gt; 350 клітин/мм<sup>3</sup> (наполеглива рекомендація, дуже низької якості доказових даних).</p>

Захід	Показання до початку			Показання до припинення		
	Дорослі	Підлітки	Діти	Дорослі	Підлітки	Діти
Профілактична протигрибкова терапія: флуконазол в дозі 800 мг/добу протягом двох тижнів, потім – 400 мг/добу протягом восьми тижнів, далі – підтримувальна терапія флуконазолом в дозі 200 мг/добу	Позитивний результат тестування крові на антиген криптококу у людей з кількістю клітин CD4 < 100 клітин/мм <sup>3</sup> (негативний результат люмбальної пункції, виключення криптококового менінгіту за результатами люмбальної пункції або недоступність люмбальної пункції) <sup>a</sup> (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).	Співпадають з показаннями для дорослих.	Не застосовують, оскільки скринінг не рекомендовано.	За відсутності моніторингу вірусного навантаження: люди зі стабільними клінічними показниками на фоні АРТ, отримують підтримувальну протигрибкову терапію щонайменше один рік і мають кількість клітин CD4 ≥ 200 клітин/мм <sup>3</sup> (два вимірювання з різницею у півроку) (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).  За наявності моніторингу вірусного навантаження: люди зі стабільними клінічними показниками на фоні АРТ, отримують підтримувальну протигрибкову терапію щонайменше один рік, мають кількість клітин CD4 ≥ 100 клітин/мм <sup>3</sup> (два вимірювання з різницею у півроку) та досягли вірусологічної супресії (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).	Співпадають з показаннями для дорослих <sup>b</sup> .	Не застосовують, оскільки скринінг не рекомендовано.

<sup>a</sup>За наявності симптомів головного болю або сплутаної свідомості слід провести люмбальну пункцію.

<sup>b</sup>Дозування флуконазолу для дорослих залежить від показника маси тіла.



## Література

1. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255884>, accessed 1 June 2021).
2. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/186275>, accessed 1 June 2021).
3. Waldrop G, Doherty M, Vitoria M, Ford N. Stable patients and patients with advanced disease: consensus definitions to support sustained scale up of antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health*. 2016;21:1124–30.
4. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1- infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002;360:119–29.
5. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O’Shaughnessy MV, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA*. 2001;286:2568–77.
6. Walker AS, Prendergast AJ, Mugenyi P, Munderi P, Hakim J, Kekitiinwa A, et al. Mortality in the year following antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults and children in Uganda and Zimbabwe. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1707–18.
7. Krentz H, Auld M, Gill M. The high cost of medical care for patients who present late (CD4<200 cells/ $\mu$ L) with HIV infection. *HIV Med*. 2004;5:93–8.
8. Adenis AA, Valdes A, Cropet C, McCotter OZ, Derado G, Couppie P, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1150–9.
9. Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2015;29:1987.
10. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336069>, accessed 1 June 2021).
11. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B, et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2016;19:20714.
12. Gaskell KM, Feasey NA, Heyderman RS. Management of severe non-TB bacterial infection in HIV-infected adults. *Expert review of anti-infective therapy*. 2015;13:183–95.
13. Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ, et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2015;2:e438–44.
14. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:873–81.
15. Bahr NC, Antinori S, Wheat LJ, Sarosi GA. Histoplasmosis infections worldwide: thinking outside of the Ohio River valley. *Curr Trop Med Rep*. 2015;2:70–80.
16. Caceres DH, Valdes A. Histoplasmosis and tuberculosis co-occurrence in people with advanced HIV. *J Fungi (Basel)*. 2019;5:73.

17. Wang Z-D, Wang S-C, Liu H-H, Ma H-Y, Li Z-Y, Wei F, et al. Prevalence and burden of *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2017;4:e177–88.
18. Le T, Wolbers M, Chi NH, Quang VM, Chinh NT, Huong Lan NP, et al. Epidemiology, seasonality, and predictors of outcome of AIDS-associated *Penicillium marneffei* infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam. *Clin Infect Dis*. 2011;52:945–52.
19. Hu Y, Zhang J, Li X, Yang Y, Zhang Y, Ma J, et al. *Penicillium marneffei* infection: an emerging disease in mainland China. *Mycopathologia*. 2013;175:57–67.
20. Schwartz IS, Govender NP, Sigler L, Jiang Y, Maphanga TG, Toplis B, et al. *Emergomyces*: the global rise of new dimorphic fungal pathogens. *PLoS Pathog*. 2019;15:e1007977.
21. Ford N, Shubber Z, Saranchuk P, Pathai S, Durier N, O’Brien DP, et al. Burden of HIV-related cytomegalovirus retinitis in resource-limited settings: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1351–61.
22. HIV/AIDS diagnostics technology landscape. Geneva: Unitaid; 2015 ([http://www.unitaid.org/assets/UNITAID\\_HIV\\_Nov\\_2015\\_Dx\\_Landscape-1.pdf](http://www.unitaid.org/assets/UNITAID_HIV_Nov_2015_Dx_Landscape-1.pdf), accessed 1 June 2021).
23. Vojnov L, Markby J, Boeke C, Harris L, Ford N, Peter T. POC CD4 testing improves linkage to HIV care and timeliness of ART initiation in a public health approach: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0155256.
24. WHO list of prequalified in vitro diagnostic products. In: Prequalification of IVDs and medical devices. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://extranet.who.int/pqweb/in-vitro-diagnostics>, accessed 1 June 2021).
25. Mfinanga S, Chanda D, Kivuyo SL, Guinness L, Bottomley C, Simms V, et al. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2173–82.
26. 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.
27. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331170>, accessed 1 June 2021).
28. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization, 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340255>, accessed 1 June 2021).
29. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization, 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332862>, accessed 1 June 2021).
30. Bahr N, Boulware DR, Marais S, Scriven J, Wilkinson RJ, Meintjes G. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15: 583–93.
31. Lawn SD, Bekker L-G, Myer L, Orrell C, Wood R. Cryptococcal immune reconstitution disease: a major cause of early mortality in a South African antiretroviral programme. *AIDS*. 2005;19:2050–2.
32. Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wood R. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS*. 2008;22:1897–908.

33. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009;23:525–30.
34. Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Supplement to the 2016 consolidated guidelines of the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/260399>, accessed 1 June 2021).
35. Southern African HIV Clinicians Society. Guideline for the prevention, diagnosis and management of cryptococcal meningitis among HIV-infected persons: 2013 update. *S Afr J HIV Med*. 2013;14:2
36. Ford N, Shubber Z, Jarvis JN, Chiller T, Greene G, Migone C, et al. CD4 cell count threshold for cryptococcal antigen screening of HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018;66:S152–9.
37. Awotiwon AA JS, Rutherford GW, Meintjes G, Eshun-Wilson I. Primary antifungal prophylaxis for cryptococcal disease in HIV-positive people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:CD004773.
38. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, Loyse A, Kouanfack C, Chanda D, et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. *N Engl J Med*. 2018;378:1004–17.
39. Tenforde MW, Shapiro AE, Rouse B, Jarvis JN, Li T, Eshun-Wilson I, et al. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7;CD005647.
40. Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Anunnatsiri S, Choksawadphinyo K. The efficacy of fluconazole 600 mg/day versus itraconazole 600 mg/day as consolidation therapy of cryptococcal meningitis in AIDS patients. *J Med Assoc Thailand*. 2003;86:293–8.
41. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1997;337:15–21.
42. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, Leal MAE, Jacobsen J, Rothman P, et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324:580–4.
43. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU, Johnson PC, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 1999;28:291–6.
44. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1992;326:793–8.
45. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, Ggayi A-BM, Kamali A, Cuc NTK, et al. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2016;374:542–54.
46. Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, Thakur R, Steenhoff A, Tamuhla N, et al. Early versus delayed antiretroviral therapy and cerebrospinal fluid fungal clearance in adults with HIV and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1165–73.

47. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014;370:2487–98.
48. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009;4:e5575.
49. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1532–8.
50. Bicanic T, Bottomley C, Loyse A, Brouwer AE, Muzoora C, Taseera K, et al. Toxicity of amphotericin B deoxycholate-based induction therapy in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:7224–31.
51. Bahr NC, Rolfes MA, Musubire A, Nabeta H, Williams DA, Rhein J, et al. Standardized electrolyte supplementation and fluid management improves survival during amphotericin therapy for cryptococcal meningitis in resource-limited settings. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1:ofu170.
52. Girmenia C, Cimino G, Di Cristofano F, Micozzi A, Gentile G, Martino P. Effects of hydration with salt repletion on renal toxicity of conventional amphotericin B empirical therapy: a prospective study in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer*. 2005;13:987–92.
53. Thakur CP, Kumar A, Mitra DK, Roy A, Sinha AK, Ranjan A. Improving outcome of treatment of kala-azar by supplementation of amphotericin B with physiologic saline and potassium chloride. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83:1040–3.
54. Graybill JR, Sobel J, Saag M, Van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:47–54.
55. Rolfes MA, Hullsiek KH, Rhein J, Nabeta HW, Taseera K, Schutz C, et al. The effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1607–14.
56. Haddow LJ, Colebunders R, Meintjes G, Lawn SD, Elliott JH, Manabe YC, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:791–802.
57. Kambugu A, Meya DB, Rhein J, O'Brien M, Janoff EN, Ronald AR, et al. Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1694–701.
58. Shelburne III SA, Darcourt J, White Jr AC, Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL, et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1049–52.
59. Adenis A, Nacher M, Hanf M, Basurko C, Dufour J, Huber F, et al. Tuberculosis and histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected patients: a comparative study. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90:216–23.
60. Pasqualotto AC, Quieroz-Telles F. Histoplasmosis dethrones tuberculosis in Latin America. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1058–60.

61. PAHO, WHO. Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV. Washington (DC): Pan American Health Organization; 2020 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/52304>, accessed 1 June 2021).
62. Caceres DH, Knuth M, Derado G, Lindsley MD. Diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in advanced HIV: a meta-analysis of assay analytical performance. *J Fungi (Basel)*. 2019;5:76.
63. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine*. 1990;69:361–74.
64. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Bamberger DM, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. 2002;137:105–9.
65. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45:807–25.
66. Murray M, Hine P. Treating progressive disseminated histoplasmosis in people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD013594.
67. Wheat J, MaWhinney S, Hafner R, McKinsey D, Chen D, Korzun A, et al. Treatment of histoplasmosis with fluconazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1997;103:223–32.
68. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, Limj MT, Spencer P, Larsen RA, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1995;98:336–42.
69. Norris S, Wheat J, McKinsey D, Lancaster D, Katz B, Black J, et al. Prevention of relapse of histoplasmosis with fluconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1994;96:504–8.
70. Sharkey-Mathis PK, Velez J, Fetchick R, Graybill JR. Histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): treatment with itraconazole and fluconazole. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;6:809–19.
71. Hecht FM, Wheat J, Korzun AH, Hafner R, Skahan KJ, Larsen R, et al. Itraconazole maintenance treatment for histoplasmosis in AIDS: a prospective, multicenter trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1997;16:100–7.
72. Myint T, Anderson AM, Sanchez A, Farabi A, Hage C, Baddley JW, et al. Histoplasmosis in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS): multicenter study of outcomes and factors associated with relapse. *Medicine*. 2014;93:11–8.
73. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: policy update. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/329479>, accessed 1 June 2021).
74. User perspectives on LF-LAM testing: results from qualitative research. In: Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/329513>, accessed 1 June 2021).

75. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340256>, accessed 1 June 2021).
76. Package of care for children and adolescents with advanced HIV disease: STOP AIDS: technical brief. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332907>, accessed 1 June 2021).
77. 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://apps.who.int/iris/handle/10665/208825>, accessed 1 June 2021).
78. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250796>, accessed 1 June 2021).
79. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255880>, accessed 1 June 2021).
80. WHO vaccine position papers [website]. Geneva: World Health Organization 2020 (<https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/who-position-papers>, accessed 1 June 2021).

## **6. ЗАГАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС ПОСЛУГ З ЛІКУВАННЯ ТА ДОГЛЯДУ ПРИ ПОШИРЕНИХ КОІНФЕКЦІЯХ І СУПУТНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ**

### **6.1. Вступ**

Завдяки загальному впровадженню АРТ знизилась показники смертності та захворюваності, пов'язані з ВІЛ, а сама ВІЛ-інфекція трансформувалась у хронічне захворювання, яке потребує довічного догляду. Коінфекції та супутні захворювання, поширені серед людей, які живуть з ВІЛ, пов'язані із фізичними та психічними патологіями, а також розладами через вживання психоактивних речовин. Комплекс послуг з лікування та догляду при ВІЛ передбачає комбіновану профілактику ВІЛ, зміцнення загального стану здоров'я і самопочуття, підтримання якості життя та проведення скринінгу, АРТ, а також профілактику і лікування коінфекцій та супутніх захворювань.

У цьому розділі наведено короткий огляд поширених серед людей, які живуть з ВІЛ, небезпечних супутніх захворювань. В ньому також наведено інформацію щодо профілактики ко-тримоксазолом, діагностики, профілактики та лікування ТБ, вірусного гепатиту, малярії, ПСШ, профілактики раку шийки матки, харчування, вакцинації, психічного здоров'я та вживання психоактивних речовин. В розділі коротко викладено окремі ключові рекомендації, досвід найкращих практик та відповідні матеріали з наявних настанов ВООЗ. Також зазначено джерела відповідних раніше опублікованих рекомендацій, в яких можна знайти більш детальну інформацію про заходи щодо вищенаведеного.

### **6.2. Загальний догляд для людей, які живуть з ВІЛ**

#### **Рекомендації (2020 р.)**

##### **Діти та підлітки**

Діти та підлітки повинні займатися фізичною активністю середньої та високої інтенсивності, в основному аеробною, в середньому по 60 хвилин на день протягом тижня (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Аеробні навантаження високої інтенсивності, зокрема вправи на зміцнення м'язів і кісток, мають бути присутніми щонайменше три дні на тиждень (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Дітям і підліткам слід обмежити кількість часу, який вони проводять в сидячому положенні, особливо перед екраном, під час відпочинку (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

##### **Дорослі (18–64 роки) і люди похилого віку (понад 65 років), зокрема із хронічними захворюваннями**

Всім дорослим слід регулярно займатися фізичною активністю (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Дорослим слід виконувати аеробні вправи середньої інтенсивності принаймні протягом 150–300 хвилин на тиждень, або виконувати аеробні вправи високої інтенсивності протягом 75–150 хвилин, або виконувати еквівалентну комбінацію вправ середньої та високої інтенсивності для отримання суттєвої користі для здоров'я (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Дорослим також слід виконувати вправи для зміцнення м'язів помірної або високої інтенсивності із залученням до роботи всіх основних груп м'язів два або більше разів на тиждень для отримання додаткової користі для здоров'я (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Дорослі можуть підвищити аеробну фізичну активність середньої інтенсивності до понад 300 хвилин на тиждень, або виконувати аеробні вправи високої інтенсивності понад 150 хвилин, або виконувати еквівалентну комбінацію вправ середньої та високої інтенсивності для отримання додаткової користі для здоров'я (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Дорослим слід обмежити кількість часу, проведеного в сидячому положенні. Заміна сидячого способу життя фізичною активністю будь-якої інтенсивності (навіть помірної) приносить користь для здоров'я (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Щоб сприяти зменшенню шкідливих наслідків для здоров'я через сидячий спосіб життя, дорослим слід прагнути виконувати фізичні вправи вищого за рекомендований рівня інтенсивності (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

#### **Додаткова рекомендація для людей похилого віку (понад 65 років)**

В межах щотижневої фізичної активності людям похилого віку слід виконувати різноманітні багатокомпонентні фізичні вправи з акцентом на функціональний баланс і силові тренування помірної або достатньої інтенсивності три або більше разів на тиждень для підвищення дієздатності та запобігання падінню (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

*Джерело:* Настанова ВООЗ щодо фізичної активності та малорухливого способу життя (1).

Кожен четвертий дорослий і четверо з п'яти підлітків не займаються достатньою фізичною активністю, а якби населення планети підвищило фізичну активність, можна було б уникнути 4–5 млн смертельних наслідків на рік (2). ВООЗ було опубліковано настанову і рекомендації щодо впливу фізичної активності і малорухливого способу життя на показники здоров'я, що ґрунтуються на доказових даних, які уряди країн можуть додати до складу національної політики (1). В цих рекомендаціях запропоновано економічно ефективний варіант, який можна адаптувати і використовувати у регіонах, країнах або впровадити до регіональних та місцевих органів влади. Фізична активність є корисною для здоров'я дорослих, оскільки знижує рівень



загальної смертності та смертності від серцево-судинних захворювань, сприяє зниженню кількості випадків артеріальної гіпертензії, раку різної локалізації<sup>8</sup> і цукрового діабету 2-го типу, сприяє покращенню психічного здоров'я (знижує симптоми тривожності і депресії), когнітивних функцій та покращує якість сну; також фізична активність сприяє зниженню показників ожиріння (1).

На додаток до АРТ, країнам слід розробити пакет загальних заходів для людей, які живуть з ВІЛ, для зниження рівня інфікування ВІЛ, профілактики супутніх захворювань та покращення якості їх життя. Загальна допомога передбачає комплексну профілактику ВІЛ, зміцнення здоров'я людей, які живуть з ВІЛ, а також скринінг, профілактику та лікування коінфекцій і супутніх захворювань. ВООЗ було підготовлено короткий посібник щодо загальних заходів з надання допомоги, профілактики і попередження поширеності інфекції на ранніх стадіях (3–5) та рекомендовано пакет з 13 профілактичних заходів для дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ, в умовах обмежених ресурсів:

- психосоціальна консультація та підтримка;
- розкриття статусу та сповіщення партнера;
- профілактика ко-тримоксазолом;
- консультування щодо ТБ, скринінг та профілактичне лікування;
- профілактика поширених грибкових інфекцій;
- профілактика ПСШ та забезпечення потреб у сфері репродуктивного здоров'я, зокрема профілактика і скринінг раку шийки матки;
- малярія: ко-тримоксазол, протимоскітні сітки та профілактика малярії серед вагітних жінок;
- впровадження вакцинації для попередження окремих захворювань;
- харчування;
- послуги з планування сім'ї;
- профілактика передачі ВІЛ від матері до дитині;
- програми обміну голочок і шприців для ЛВНІ;
- водна санітарія та гігієна.

Загальний склад пакету медичної допомоги буде варіюватися залежно від типу епідемії, групи населення, поширеності коінфекцій, наявності інших супутніх захворювань та показників загального стану здоров'я. У таблиці 6.1 наведено складові загального пакету послуг з надання допомоги людям, які живуть з ВІЛ. В епоху загального призначення АРТ для всіх людей, які живуть з ВІЛ, термін діагностики ВІЛ, надання медичної допомоги та початку АРТ може бути обмежено одним відвідуванням, що дозволяє знизити рівень втрати з-під нагляду та прискорити початок АРТ. ВООЗ більше не рекомендовано проводити підготовчі відвідування перед початком АРТ; більшість аспектів допомоги, наведених у таблиці 6.1, можуть бути надані одразу ж після початку АРТ (4, 5).

---

<sup>8</sup> Рак різної локалізації: сечовий міхур, молочні залози, товста кишка, ендометрій, аденокарцинома стравоходу, шлунку і нирок.

**Таблиця 6.1. Огляд ключових складових загальної допомоги у комплексі послуг з догляду для людей, які живуть з ВІЛ**

Послуга	Під час діагностики ВІЛ	Після початку надання допомоги та ініціації АРТ	Під час АРТ	При невдачі лікування та зміні схеми АРТ	При повторному залученні після переривання у наданні допомоги
<b>Загальний догляд</b>					
Підготовка людей до АРТ	✓	✓			
Визначення клінічної стадії за класифікацією ВООЗ Минулі та поточні стани, пов'язані з ВІЛ	✓	✓		✓	✓
Підготовка, оцінювання та підтримка прихильності	✓	✓	✓	✓	✓
Визначення всіх застосовуваних лікарських засобів		✓	✓	✓	✓
Статус вагітності Планування сім'ї та контрацепція	✓	✓	✓	✓	✓
Підтримка у розкритті статусу та сповіщення партнера	✓	✓			
Консультації з питань зниження ризику та використання комплексних заходів Методи профілактики ВІЛ	✓	✓	✓	✓	✓
Скринінг, профілактика та лікування неінфекційних захворювань		✓	✓	✓	✓

Послуга	Під час діагностики ВІЛ	Після початку надання допомоги та ініціації АРТ	Під час АРТ	При невдачі лікування та зміні схеми АРТ	При повторному залученні після переривання у наданні допомоги
Скринінг і допомога у вирішенні питань психічного здоров'я та проблем через вживання психоактивних речовин Психосоціальне консультування та супровід		✓	✓	✓	✓
Виявлення симптомів та лікування больового синдрому		✓	✓	✓	✓
Оцінювання раціону харчування та консультування		✓	✓	✓	✓
Годування немовлят і дітей	✓	✓	✓	✓	✓
Оцінювання раціону харчування, показників зросту та розвитку дітей і підлітків		✓	✓	✓	✓
<b>Профілактика і лікування коінфекцій</b>					
Профілактична терапія ко-тримоксазолом		✓	✓	✓	✓
Посилення заходів з виявлення ТБ		✓	✓	✓	✓
Профілактична терапія ізоніазидом		✓		✓	✓

Послуга	Під час діагностики ВІЛ	Після початку надання допомоги та ініціації АРТ	Під час АРТ	При невдачі лікування та зміні схеми АРТ	При повторному залученні після переривання у наданні допомоги
Скринінг на криптококову інфекцію та, за необхідності, профілактика грибкових захворювань		✓			✓
Скринінг на ВГВ та ВГС		✓		✓	✓
Превентивні заходи щодо малярії (оброблені інсектицидами протимоскітні сітки та профілактика)		✓	✓	✓	✓
Скринінг на ІПСШ		✓	✓	✓	✓
Профілактика та скринінг на рак шийки матки		✓	✓	✓	✓
Вакцинація для попередження інших захворювань, окрім ВГВ та ВГС		✓	✓		✓

### Прогалини у наукових дослідженнях

Незважаючи на велику кількість даних, які підтверджують, що фізична активність і, останнім часом все частіше, малорухливий спосіб життя впливають на здоров'я протягом усього життя, все ще наявні значні прогалини у доказових даних. Отримано недостатню кількість даних щодо економічно вразливих груп населення та спільнот із недостатнім обслуговуванням з країн із низьким і середнім рівнем доходу; також бракує даних щодо окремих груп населення, зокрема людей з обмеженими можливостями. До того ж необхідні додаткові значні інвестиції у дослідження щодо визначення співвідношення «доза–ефект» між фізичною активністю та/або сидячим способом життя і наслідків для здоров'я; визначення користі для здоров'я при фізичній активності низької інтенсивності; визначення взаємозв'язку між фізичною активністю, малорухливим способом життя та наслідками для здоров'я протягом усього життя.

### 6.3. Профілактика ко-тримоксазолом

#### Рекомендації (2014 р.)

Профілактику ко-тримоксазолом рекомендовано дорослим (зокрема вагітним жінкам) з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) та/або кількістю клітин  $CD4 \leq 350$  клітин/ $mm^3$  *(наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних)*.

В умовах з високим рівнем поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій профілактику ко-тримоксазолом слід починати незалежно від кількості клітин  $CD4$  або стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ *(умовна рекомендація, помірна якість доказових даних)*.

Профілактику ко-тримоксазолом може бути припинено у дорослих (зокрема у вагітних жінок) людей, які живуть з ВІЛ, у стабільному клінічному стані на фоні АРТ з ознаками відновлення імунітету та наявністю вірусологічної супресії *(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)*.

В умовах з високим рівнем поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій профілактику ко-тримоксазолом слід продовжувати незалежно від кількості клітин  $CD4$  або клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ *(умовна рекомендація, помірна якість доказових даних)*.

Профілактику ко-тримоксазолом рекомендовано проводити у немовлят, дітей та підлітків, які живуть з ВІЛ, незалежно від клінічних показників та стану імунної системи. Пріоритет слід надавати всім дітям віком до п'яти років незалежно від кількості клітин  $CD4$  або клінічної стадії ВІЛ, а також дітям з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) та/або кількістю клітин  $CD4 \leq 350$  клітин/ $mm^3$  *(наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних)*.

В умовах з високим рівнем поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій профілактику ко-тримоксазолом слід продовжувати до досягнення дорослого віку незалежно від того, чи надається АРТ *(умовна рекомендація, помірна якість доказових даних)*.

В умовах з низьким рівнем поширеності малярії та бактеріальних інфекцій профілактику ко-тримоксазолом можна припинити у дітей віком від 5 років у стабільному клінічному стані та/або з ознаками вірусологічної супресії на фоні проведення АРТ принаймні шість місяців і кількістю клітин  $CD4 > 350$  клітин/ $mm^3$  *(наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*.

Профілактику ко-тримоксазолом рекомендовано починати у немовлят, що мають ризик інфікування ВІЛ, віком від 4 до 6 тижнів та продовжувати до моменту виключення ВІЛ-інфекції за допомогою тестування на ВІЛ, що відповідає віку, для встановлення остаточного діагнозу після повного припинення грудного вигодовування *(наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*.

Планову профілактику ко-тримоксазолом слід проводити в усіх людей, які живуть з ВІЛ, із активною формою ТБ незалежно від кількості клітин CD4 (*наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних*).

*Джерело:* Настанова ВООЗ щодо постконтактної профілактики ВІЛ та використання профілактики ко-тримоксазолом для лікування пов'язаних з ВІЛ інфекцій у дорослих, підлітків та дітей: рекомендації з позицій громадського здоров'я (доповнення від грудня 2014 р. до Зведеної настанови ВООЗ 2013 р. з використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції) (6).

### **Передумови та обґрунтування**

Ко-тримоксазол є комбінованим протимікробним препаратом з фіксованим дозуванням (сульфаметоксазол та триметоприм), який використовують для лікування різних бактеріальних, грибкових і протозойних інфекцій. Профілактика ко-тримоксазолом є практичною, добре переносимою і недорогою процедурою, що знижує ВІЛ-асоційовану захворюваність та смертність у людей, які живуть з ВІЛ. Ко-тримоксазол є непатентованим лікарським засобом, широко доступним в умовах обмежених ресурсів.

У Настанові ВООЗ 2006 р. з профілактики ко-тримоксазолом в умовах обмежених ресурсів вперше було рекомендовано профілактику ко-тримоксазолом у складі послуг з лікування та догляду при ВІЛ (7). Цю настанову було переглянуто у 2014 р. та оновлено через розширення доступу до АРТ і впровадження більш раннього її початку (6). Останнім часом з'явилися нові дані, які свідчать про підвищення ефективності профілактики ко-тримоксазолом завдяки більшій доступності АРТ, що не обмежується лише профілактикою деяких опортуністичних захворювань, пов'язаних зі СНІДом (пневмоцистна пневмонія і токсоплазмоз), а й сприяє зниженню показників ВІЛ-асоційованої смертності серед людей з низькою кількістю клітин CD4. Така ефективність пов'язана з профілактикою малярії та тяжких бактеріальних інфекцій у дорослих та дітей, які живуть з ВІЛ.

У дев'яти обсерваційних дослідженнях (8–16) наведено доказові дані помірної якості на підтримку ефективності профілактики ко-тримоксазолом щодо зниження показників смертності серед людей, яким призначено АРТ, з кількістю клітин CD4 на рівні або нижче 350 клітин/мм<sup>3</sup> та/або клінічною стадією ВІЛ 3 чи 4 за класифікацією ВООЗ. Крім того, нова розширена рекомендація щодо застосування профілактики ко-тримоксазолом ґрунтується на даних систематичного огляду, які свідчать про ефективність профілактики ко-тримоксазолом щодо зниження рівня смертності, захворюваності на тяжкі бактеріальні інфекції і малярію, госпіталізації серед дорослих та підлітків з ВІЛ незалежно від клінічних та імунологічних показників (17). За даними одного рандомізованого клінічного випробування за участі дітей, які живуть з ВІЛ, відзначено сприятливі показники виживаності незалежно від віку та кількості клітин CD4, що також свідчить на користь розширення профілактики ко-тримоксазолом серед дітей, особливо в умовах високої поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій (18, 19).

Також рекомендовано продовжувати профілактику ко-тримоксазолом в умовах високої поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій

незалежно від статусу АРТ, віку, кількості клітин CD4 або клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ, враховуючи дані рандомізованих контрольованих досліджень, в яких було відзначено суттєве зниження ризику госпіталізації, захворюваності на малярію та діарею серед дорослих і дітей з ВІЛ в умовах високої поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій (20, 21). Крім того, рекомендація продовжувати профілактику ко-тримоксазолом в умовах високої поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій може спростити клінічне ведення ВІЛ-інфекції, прогнозування і управління постачанням та розширити доступ до профілактики ко-тримоксазолом для людей, які живуть з ВІЛ.

Ризики та переваги продовження і припинення профілактики ко-тримоксазолом після досягнення вірусологічної супресії на фоні АРТ також оцінювали в умовах низької захворюваності на малярію та тяжкі бактеріальні інфекції. За даними двох досліджень, рівень захворюваності на пневмоцистну пневмонію та показники смертності були однаковими у людей, що проходили АРТ, досягли пригнічення вірусного навантаження та мали кількість клітин CD4 вище 100 клітин/мм<sup>3</sup> у різних досліджуваних групах (22, 23). У таких умовах можна розглядати припинення профілактики ко-тримоксазолом у дорослим на основі клінічних, імунологічних та вірусологічних параметрів, що свідчать про відновлення імунітету на фоні АРТ, хоча рівень доказовості варіюється від низького до дуже низького (6). Проте в умовах низької поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій, а також при обмеженій або повній відсутності можливості проведення тестування на визначення кількості клітин CD4, профілактику ко-тримоксазолом не слід припиняти.

Рекомендація для жінок та підлітків з ВІЛ щодо надання профілактики ко-тримоксазолом під час вагітності для запобігання захворюваності на малярію та уникнення одночасного періодичного превентивного лікування ґрунтується на систематичному огляді, за даними якого профілактика ко-тримоксазолом не поступається періодичному превентивному лікуванню малярії під час вагітності при порівнянні показників смертності, низької маси тіла при народженні, плацентарної малярії, материнської смертності і побічних реакцій важкого перебігу (24). Рекомендація припинити профілактику ко-тримоксазолом наприкінці періоду ризику передачі ВІЛ немовлятам, які не були інфіковані, також залишається актуальною, але з'явилися нові дані про відсутність клінічних переваг профілактики ко-тримоксазолом для таких немовлят і про потенційний ризик, пов'язаний з порушенням мікробіому і набуттям резистентності до антибіотиків. Коли вертикальна передача ВІЛ є дуже рідкісним явищем і ВІЛ-інфекцію можна надійно виключити, розглядають можливість зменшення періоду застосування ко-тримоксазолу у немовлят, що зазнали ризику передачі ВІЛ, але не були інфіковані (див. вставку 6.1). ВООЗ планує переглянути цю рекомендацію у міру надходження додаткових даних і досягнення все більшого прогресу у швидшому виявленні немовлят, які живуть з ВІЛ, та утриманні у системі

немовлят, що зазнали ризику інфікування ВІЛ, від початкового тестування ВІЛ до остаточного встановлення діагнозу.

### **Вставка 6.1. Застосування ко-тримоксазолу у ВІЛ-контактних, але неінфікованих, немовлят**

Після перегляду ВООЗ настанови щодо ко-тримоксазолу у 2013 р. з'явилися нові дані про відсутність клінічних переваг профілактики ко-тримоксазолом для ВІЛ-контактних немовлят. Було проведено систематичний огляд (25) для оцінювання впливу профілактики ко-тримоксазолом на рівень захворюваності та смертності серед ВІЛ-контактних, але неінфікованих, немовлят. Відомо лише про два випробування, проведені у Ботсвані та Південній Африці (26, 27).

У рандомізованому випробуванні, проведеному у Ботсвані (ко-тримоксазол,  $n=1423$ ; група плацебо,  $n=1425$ ), ко-тримоксазол призначали терміном від 14–34 днів до 15 міс; не було отримано доказових даних щодо ефективності ко-тримоксазолу у ВІЛ-контактних, але неінфікованих, дітей при порівнянні показників загальної смертності у віці до 18 міс (30 (2,4%) смертей у групі ко-тримоксазолу проти 34 (2,6%) смертей у групі плацебо; різниця  $-0,2\%$ ; 95% ДІ від  $-1,5\%$  до  $1,0\%$ ; первинні наслідки) або випадків госпіталізації, діареї чи пневмонії (вторинні наслідки;  $p>0,05$ ). У рандомізованому випробуванні, проведеному у Південній Африці (ко-тримоксазол,  $n=611$ ; без призначення ко-тримоксазолу,  $n=609$ ), у якому перевіряли відсутність меншої ефективності, ко-тримоксазол призначали терміном від шести тижнів до моменту отримання у кінці періоду ризику підтвердження, що немовлята неінфіковані; було виявлено порівнянну ефективність без застосування ко-тримоксазолу у ВІЛ-контактних, але неінфікованих, немовлят віком до 12 міс при комбінованій пневмонії 3 і 4 ступеня, діареї та загальній смертності (49 (8%) випадків у групі ко-тримоксазолу проти 39 (6%) випадків у групі без ко-тримоксазолу; різниця  $-0,032$ ; 95% ДІ від  $-0,075$  до  $0,011$ ; первинні наслідки) або пневмонії, діареї та смертності окремо ( $p>0,05$ ). В обох групах не виявлено різниці за показниками анемії, але в одному дослідженні було відзначено частіше виникнення нейтропенії у групі ко-тримоксазолу (26).

У додаткових дослідження в межах цих випробувань досліджували резистентність бактерій і виявили, що частка стійких до ко-тримоксазолу шлунково-кишкових бактерій була вищою у групі ко-тримоксазолу (28), а профілактика ко-тримоксазолом зменшила  $\beta$ -різноманітність мікробіому кишечника, збільшила  $\alpha$ -різноманітність та поширеність гену резистентності до антибіотиків (29). Ще у трьох додаткових дослідженнях, проведених в Уганді, вивчали використання ко-тримоксазолу для профілактики малярії (30–32). За даними цих досліджень, профілактика ко-тримоксазолом захищала ВІЛ-контактних, але неінфікованих, немовлят від малярії, якщо інфікування відбувалося після припинення грудного вигодовування, проте рівень смертності, кількість випадків госпіталізації, діареї та пневмонії не змінився.



Для проведення критичного перегляду доказових даних та визначення можливих наслідків для національних програм у березні 2021 р. ВООЗ було скликано групу технічних експертів. Групою було проведено оцінювання наявних даних, визначено тенденції щодо профілактики вертикальної передачі ВІЛ і охоплення тестуванням немовлят із зазначенням прогалин у своєчасному виявленні та забезпеченні утримання немовлят у системі лікування від фази тестування до початку терапії, водночас факт вертикальної передачі здебільшого фіксували впродовж післяпологового періоду. Поточні рекомендації щодо профілактики ко-тримоксазолом забезпечують захист дітей з високим ризиком інфікування ВІЛ, проте їх може бути не виявлено при тестуванні немовлят, але, за даними систематичного огляду, якщо ризик інфікування ВІЛ можна надійно виключити, то використання ко-тримоксазолу не надає жодної додаткової переваги у лікуванні ВІЛ-контактних, але неінфікованих, немовлят і дітей та може порушити їх мікробіому і підвищити резистентність до ко-тримоксазолу й інших широко використовуваних антибіотиків. Це призвело до того, що Південно-Африканське Торакальне Товариство змінило свої рекомендації, виключивши профілактику ко-тримоксазолом у ВІЛ-контактних, але неінфікованих, дітей (33). Проте дослідження, які є частиною систематичного огляду, було проведено у Ботсвані та Південній Африці, але їх результати обмежені епідемічними умовами з вищими показниками вертикальної передачі ВІЛ, меншим рівнем охоплення немовлят тестуванням, вищим рівнем захворюваності на малярію й інші тяжкі бактеріальні інфекції та вищим рівнем смертності серед немовлят.

Для подальшого визначення потенційного впливу різних підходів за різних епідемічних умов групою було розглянуто результати змодельованого дослідження для кількісного оцінювання прогностичного впливу альтернативних стратегій застосування ко-тримоксазолу на смертність серед ВІЛ-контактних, але неінфікованих, дітей віком до двох років (34). Повністю пропускаючи прийом ко-тримоксазолу, було спрогнозовано, що зміна поточних рекомендацій призведе до підвищення показників смертності за будь-яких епідемічних умов. Проте очікується отримання більших переваг від нинішньої політики в умовах значної вертикальної передачі і низького охоплення тестуванням немовлят на відміну від умов з низьким рівнем вертикальної передачі та належним тестуванням немовлят, для яких стратегія скорочення терміну застосування ко-тримоксазолу може бути розумною альтернативою. При цьому моделюванні не було враховано потенційний ризик, пов'язаний з порушенням мікробіому і набуттям резистентності до антибіотиків, через відсутність чітких клінічних кореляцій.

У чинній настанові ВООЗ рекомендовано призначати ко-тримоксазол всім немовлятам віком 4–6 тижнів, що мають ризик інфікування ВІЛ, припиняючи застосування із закінченням періоду ризику та остаточним

підтвердженням негативного ВІЛ-статусу у 18 міс або після закінчення грудного вигодовування, якщо воно триває понад 18 міс. Загалом група експертів визнала розглянуті доказові дані переконливими, але впровадження програми у багатьох умовах залишається складним завданням. Група визнала повний перегляд поточних рекомендацій передчасним, але підтвердила, що профілактику ко-тримоксазолом можна припинити наприкінці періоду ризику передачі ВІЛ (після закінчення грудного вигодовування та після виключення інфікування за допомогою відповідного до віку тестування на ВІЛ), який може тривати до 18 міс.

Крім того, в умовах з низьким рівнем вертикальної передачі ВІЛ, високими показниками охоплення діагностикою ВІЛ у немовлят і належним проходженням каскаду лікування від тестування до терапії в межах національних програм можна розглянути планове припинення застосування ко-тримоксазолу, щойно ВІЛ-інфекцію буде виключено за результатами відповідного до віку тестування на ВІЛ (див. розділ 2).

Залишається декілька прогалин щодо оптимального застосування ко-тримоксазолу у профілактиці серед ВІЛ-контактних немовлят для забезпечення максимальної ефективності. Ці прогалини стосуються визначення оптимального терміну для призначення ко-тримоксазолу; визначення клінічного та програмного впливу скороченого періоду профілактики ко-тримоксазолом у різних епідемічних умовах та за різних програмних умов; визначення додаткової цінності потенційних диференційованих підходів до проведення профілактики ко-тримоксазолом; визначення потенційного впливу коротшого терміну застосування профілактики ко-тримоксазолом на показники утримання в системі лікування від фази тестування до терапії; визначення альтернативних схем антибіотикопрфілактики (використання інших антибіотиків); визначення клінічної значущості набуття резистентності до антибіотиків, пов'язаного з профілактикою ко-тримоксазолом; визначення короткострокової та довгострокової клінічної значущості при порушенні мікробіому через профілактику ко-тримоксазолом. Хоча для вирішення деяких з цих проблем може і не знадобитися проведення рандомізованого сліпого клінічного випробування, належним чином проведене оперативне дослідження матиме вирішальне значення для впровадження інновацій та кращого розуміння наслідків використання ко-тримоксазолу для профілактики дітей у майбутньому.

У таблиці 6.2 узагальнено критерії призначення та припинення профілактики ко-тримоксазолом для дорослих, підлітків, вагітних жінок і дітей, які живуть з ВІЛ.

**Таблиця 6.2. Критерії для призначення та припинення профілактики ко-тримоксазолом**

Популяція	Рекомендації	
	Критерії призначення профілактики ко-тримоксазолом	Критерії припинення профілактики ко-тримоксазолом
Дорослі (зокрема вагітні жінки), які живуть з ВІЛ	<p>Наявність прогресуючої ВІЛ-інфекції (клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) або кількість клітин CD4<math>\leq</math>350 клітин/мм<sup>3</sup> <sup>а</sup>.</p> <p>В умовах високого рівня поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій<sup>б</sup>: призначення всім незалежно від клінічної стадії за класифікацією ВООЗ або кількості клітин CD4.</p>	<p>Клінічно стабільний стан<sup>в</sup> з ознаками відновлення імунітету та/або вірусологічною супресією на фоні АРТ<sup>г,д</sup>.</p> <p>В умовах високого рівня поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій.</p>
Діти та підлітки, які живуть з ВІЛ	<p>Призначення всім незалежно від клінічної стадії за класифікацією ВООЗ або кількості клітин CD4.</p> <p>В пріоритетному порядку:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• призначення всім дітям молодше п'яти років незалежно від клінічної стадії за класифікацією ВООЗ або кількості клітин CD4;</li> <li>• призначення всім дітям віком до п'яти років і старше з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) або кількістю клітин CD4<math>\leq</math>350 клітин/мм<sup>3</sup>.</li> </ul>	<p>В умовах високого рівня поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій: не слід припиняти до повноліття.</p> <p>В умовах низького рівня поширеності як малярії, так і тяжких бактеріальних інфекцій: можна припинити в осіб старше п'яти років, які є клінічно стабільними, мають ознаки відновлення імунітету<sup>е</sup> та/або пригнічення вірусного навантаження на фоні АРТ.</p>
Немовлята, що зазнають ризику інфікування ВІЛ	<p>Призначення всім немовлятам, починаючи з 4–6 тижнів після народження.</p>	<p>Закінчення періоду ризику передачі ВІЛ та виключення ВІЛ-інфекції за результатами відповідного до віку тестування<sup>ж</sup>.</p>

Популяція	Рекомендації	
	Критерії призначення профілактики ко-тримоксазолом	Критерії припинення профілактики ко-тримоксазолом
Люди з коінфекцією ВІЛ/ТБ <sup>3</sup>	Призначення всім людям з активною формою ТБ незалежно від кількості клітин CD4.	Досягнення відповідних критеріїв для припинення у дорослих або дітей.

<sup>a</sup>Ця група також є пріоритетною для призначення АРТ. Відповідно до рекомендацій щодо АРТ у Зведеній настанові ВООЗ щодо ВІЛ від 2013 р. (35).

<sup>b</sup>Умови з високим рівнем поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій стосуються країн з низьким і середнім рівнем доходу та високими показниками смертності серед дітей віком до п'яти років (36).

<sup>b</sup>Клінічно стабільні дорослі – це особи, які отримують АРТ протягом не менше одного року та не мають будь-яких нових клінічних проявів стадії ВІЛ 2, 3 або 4 за класифікацією ВООЗ.

<sup>Г</sup>Кількість клітин CD4 > 350 клітин/мм<sup>3</sup> за наявності вірусологічної супресії можна вважати відновленням імунітету (у деяких країнах може бути встановлено межу кількості клітин CD4 > 500 клітин/мм<sup>3</sup>).

<sup>Д</sup>ВООЗ визнає, що в умовах з низьким рівнем поширеності малярії та тяжких бактеріальних інфекцій, де ко-тримоксазол застосовують здебільшого для профілактики деяких пов'язаних зі СНІДом опортуністичних інфекцій (пневмоцистної пневмонії та токсоплазмозу), існують рекомендації щодо припинення застосування ко-тримоксазолу у людей, які живуть з ВІЛ, за наявності ознак вірусологічної супресії та відновлення імунітету, кількості клітин CD4 > 200 клітин/мм<sup>3</sup> і отриманням АРТ протягом не менше одного року.

<sup>Е</sup>Критерій відновлення імунітету у дітей старше п'яти років: кількість клітин CD4 > 350 клітин/мм<sup>3</sup> та досягнення вірусологічної супресії.

<sup>Ж</sup>В умовах з низьким рівнем вертикальної передачі ВІЛ, високими показниками охоплення діагностикою ВІЛ у немовлят і належним проходженням каскаду лікування від тестування до терапії в межах національних програм можна розглянути планове припинення застосування ко-тримоксазолу, щойно ВІЛ-інфекцію буде виключено за результатами відповідного до віку тестування на ВІЛ.

<sup>З</sup>Рекомендацію наведено у документі ВООЗ щодо співробітництва в галузі протидії ТБ/ВІЛ: рекомендації для національних програм та інших зацікавлених сторін (37).

### Міркування щодо впровадження

До основних перешкод на шляху впровадження профілактики ко-тримоксазолом відносять: проблеми, пов'язані із ланцюгами постачання та плануванням закупівель, що призводить до дефіциту запасів; стягнення плати з пацієнтів за лікарські засоби та/або моніторинг; недостатню підготовку, нагляд та/або наставництво медичних працівників; низьке охоплення тестуванням на ВІЛ та консультуванням; відсутність координації між програмами. У вставці 6.2 наведено рекомендації для більш ефективного впровадження профілактики ко-тримоксазолом до національних програм.

### **Вставка 6.2. Заходи на підтримку впровадження профілактики ко-тримоксазолом на національному рівні**

- Адаптація настанов ВООЗ відповідно до національних особливостей.
- Зміцнення державних та місцевих систем управління закупівлями для безперервного постачання ко-тримоксазолу до медичних закладів.
- Забезпечення фінансування для проведення профілактики ко-тримоксазолом, щоб уникнути стягнення плати з пацієнтів.
- Узгодженість із програмами боротьби з малярією на державному рівні та врахування рекомендацій, пов'язаних з періодичним профілактичним лікуванням малярії під час вагітності та сезонною хіміопротифілактикою малярії для дітей молодше п'яти років.
- Забезпечення профілактики ко-тримоксазолом для людей, які відповідають критеріям, у закладах з лікування ТБ, охорони здоров'я матерів, новонароджених та дітей, а також при наданні ЗПТ.
- Розширення масштабів підготовки та підвищення кваліфікації медичних працівників.
- Поширення інформації про профілактику ко-тримоксазолом на рівні громади.
- Дотримання прав людини: наприклад, люди, які живуть з ВІЛ, завжди мають спочатку надати поінформовану згоду перед призначенням профілактичного лікування ко-тримоксазолом.
- Використання високоякісних препаратів, що містять ко-тримоксазол.
- Моніторинг токсичності та побічних реакцій, особливо при хронічній профілактиці ко-тримоксазолом.
- Оцінювання рівня дотримання стратегії та її впливу на здоров'я населення.

## **6.4. Туберкульоз**

### **Передумови**

За підрахунками, одна четверта частина населення світу інфікована ТБ, а приблизно у 5–10% інфікованих протягом життя розвивається активна форма ТБ. Ризик захворювання на активну форму ТБ після інфікування залежить від декількох факторів, найбільш важливим з яких є стан імунної системи людини (38). У людей, які живуть з ВІЛ, ймовірність розвитку активної форми ТБ у 15–22 рази вище, ніж у людей без ВІЛ-інфекції. ТБ є основною причиною смертності серед людей, які живуть з ВІЛ, загалом у світі (39, 40).

ВООЗ було розроблено та опубліковано Зведену настанову з ТБ, що складається з чотирьох модулів, які оновлюватимуться у міру отримання нової інформації:

**Модуль 1.** Профілактика (38);

**Модуль 2.** Скринінг: систематичний скринінг на ТБ (41);

**Модуль 3.** Діагностика: швидка діагностика для виявлення ТБ (42);

**Модуль 4.** Терапія: лікування лікарсько-стійкого ТБ (43).

Ключову інформація з кожного модуля коротко наведено нижче.

ВООЗ розробляє нову Зведену настанову з лікування ТБ у дітей та підлітків. Очікується, що цю настанову буде видано разом з оперативними рекомендаціями наприкінці 2021 р.; у цих документах заплановано об'єднати всі рекомендації щодо ТБ, які стосуються дітей (0–9 років) та підлітків (10–19 років), наявні у настановах щодо ТБ, ВІЛ та здорового харчування. Там буде представлено нові доказові дані щодо діагностичних підходів (із зазначенням алгоритмів для прийняття клінічних рішень та застосування тестів Xpert® Ultra для зразків аспірату шлунку і калу), скорочені терміни лікування чутливого до лікарських засобів ТБ, лікування лікарсько-стійкого ТБ, лікування туберкульозного менінгіту та моделі надання допомоги (децентралізовані та комплексні підходи, орієнтовані на сім'ю) для дітей і підлітків, зокрема з ВІЛ-інфекцією.

#### **6.4.1. Скринінг та діагностика**

##### **Систематичний скринінг на ТБ серед людей, які живуть з ВІЛ**

###### **Рекомендація (2021 р.)**

Люди, які живуть з ВІЛ, мають проходити систематичний скринінг на ТБ при кожному відвідуванні медичного закладу *(наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*.

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ з туберкульозу. Модуль 2. Скринінг: систематичний скринінг на туберкульоз (41).

##### **Інструменти для скринінгу на ТБ у людей, які живуть з ВІЛ**

###### **Рекомендації (2021 р.)**

Систематичний скринінг на ТБ серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, слід проводити з використанням рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму, а особи, що повідомляють про будь-який із симптомів, – кашель на момент обстеження, лихоманку, втрату маси тіла або нічну пітливість – можуть мати захворювання на ТБ і потребують тестування щодо наявності ТБ та інших захворювань *(наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних)*.

Систематичний скринінг на ТБ серед дітей віком молодше 10 років, які живуть з ВІЛ, слід проводити за допомогою визначення симптомів (кашель на момент обстеження, лихоманка чи недостатній набір маси тіла) або наявності тісних контактів з хворими на ТБ *(наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних для точності тесту)*.

Для скринінгу на ТБ серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, можна використовувати дослідження вмісту С-реактивного білка із граничним показником  $>5$  мг/л (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних для точності тесту*).

Для скринінгу на ТБ серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, можна використовувати рентгенографію органів грудної клітки (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних для точності тесту*).

Для осіб віком старше 15 років, що належать до популяцій, у яких рекомендовано проведення скринінгу на ТБ, замість залучення лікарів-фахівців можна використовувати комп'ютерну діагностичну програму для інтерпретації цифрових рентгенівських знімків органів грудної клітки при проведенні скринінгу та сортування випадків захворювання на ТБ (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Для скринінгу на ТБ серед дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, можна використовувати молекулярні швидкі діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних для точності тесту*).

У госпіталізованих дорослих та підлітків з ВІЛ-інфекцією, які знаходяться у медичних відділеннях, де поширеність ТБ становить понад  $>10\%$ , слід систематично проводити тестування на ТБ за допомогою молекулярного швидкого діагностичного тесту, рекомендованого ВООЗ (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних для точності тесту*).

*Джерело: Зведена настанова ВООЗ з туберкульозу. Модуль 2. Скринінг: систематичний скринінг на туберкульоз (41).*

### **Короткий огляд доказових даних та обґрунтування**

За підрахунками, у 2019 р. 44% ВІЛ-інфікованих людей з ТБ не отримали медичної допомоги, а ТБ став причиною 30% всіх летальних наслідків, пов'язаних з ВІЛ (2). Таким чином, забезпечення завчасного виявлення та лікування ТБ серед усіх людей, які живуть з ВІЛ, має вирішальне значення для зниження показників захворюваності та смертності.

Рекомендацію щодо проведення систематичного скринінгу на ТБ під час кожного візиту до медичного закладу, яка поширюється на людей різного віку, поряд з рекомендаціями щодо виявлення супутніх симптомів у дорослих, підлітків та дітей вперше було опубліковано в 2011 р. у Настанові ВООЗ з посиленого виявлення ТБ та профілактичної терапії ізоніазидом у людей, які живуть з ВІЛ, в умовах обмежених ресурсів (19, 44). Дорослим і підліткам слід проходити рекомендований ВООЗ чотирисимптомний алгоритм скринінгу. Якщо виявлено будь-який з чотирьох симптомів – поточний кашель, лихоманку, нічну пітливість та втрату маси тіла, слід провести подальше діагностичне обстеження. Будь-який з наведених симптомів, виявлений у дітей, може вказувати на необхідність діагностичного обстеження на ТБ: поточний кашель, лихоманка, недостатній набір маси тіла або тісний контакт з людиною, хворою на ТБ.

У 2020 р. було проведено метааналіз даних окремих учасників для оцінювання точності рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу та інших засобів скринінгу на ТБ серед дорослих і підлітків, зокрема використання аналізу на С-реактивний білок, проведення рентгенографії органів грудної клітки та молекулярних діагностичних швидких тестів, рекомендованих ВООЗ.

### **Рекомендований ВООЗ чотирисимптомний алгоритм скринінгу**

За даними метааналізу індивідуальних даних пацієнтів не було виявлено альтернативних засобів або стратегій скринінгу, які мали б значно вищу чутливість і специфічність, ніж рекомендований ВООЗ чотирисимптомний алгоритм скринінгу. Кожного разу, коли чутливість була вищою і відповідала мінімальним вимогам цільового профілю продукту для скринінг-тесту, це негативно впливало на специфічність, і навпаки. Хоча рекомендований ВООЗ чотирисимптомний алгоритм скринінгу може мати практичні обмеження з огляду на послідовність та якість проведення, що може бути й не зазначено у дослідженнях, він залишається найпростішим для впровадження неінвазивним інструментом, який не потребує окремої інфраструктури. Проте висока частка позитивних результатів (94%) і дуже низька специфічність серед госпіталізованих до терапевтичного відділення людей, які живуть з ВІЛ, де поширеність ТБ серед учасників дослідження становила >10%, обмежує переваги його використання в якості скринінгу для підтвердження ТБ перед проведенням молекулярних діагностичних швидких тестів, рекомендованих ВООЗ для цих важкохворих осіб. Також було виявлено, що рекомендований ВООЗ чотирисимптомний алгоритм скринінгу мав нижчу специфічність серед людей, які не отримували АРТ (37%; 95% ДІ 25–59%), та нижчу чутливість серед людей на амбулаторному лікуванні, що отримували АРТ (53%; 95% ДІ 36–69%). Тому у програмах рекомендований ВООЗ чотирисимптомний алгоритм скринінгу може бути доповнений іншими засобами скринінгу.

#### *С-реактивний білок*

За результатами аналізу, показники С-реактивного білка були найбільш точними серед людей з ВІЛ-інфекцією на амбулаторному лікуванні, які не отримували АРТ. Було виявлено, що після отримання позитивного результату рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного скринінгу, якщо провести аналіз на С-реактивний білок з використанням граничного показника >5 мг/л, то він буде таким само чутливим, як і рекомендований ВООЗ скринінг за чотирма симптомами; його чутливість становить 78% (95% ДІ 70–85%), проте специфічність є значно вищою (73%; 95% ДІ 66–79%) за рекомендований ВООЗ чотирисимптомний скринінг, який має чутливість 84% (95% ДІ 75–90%) і специфічність 37% (95% ДІ 25–50%).

#### *Рентгенографія органів грудної клітки*

При одночасному використанні рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу та проведенні рентгенографії органів грудної клітки, причому кожний позитивний результат при використанні будь-якого інструменту має супроводжуватися діагностичним підтвердженням, рентгенографія виявилась найбільш чутливою (85%; 95% ДІ



69–94%) при використанні для скринінгу на ТБ серед людей на амбулаторному лікуванні, які отримують АРТ, порівняно до інших засобів, зокрема до рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного скринінгу (53%; 95% ДІ 36–69%).

#### *Комп'ютерна обробка рентгенівського знімку грудної клітки*

У дослідженнях з порівняння точності програмного забезпечення для автоматизованого зчитування рентгенограм було відзначено суттєву варіабельність у показниках зчитування, проте істотний збіг довірчих інтервалів між автоматизованою обробкою та інтерпретацією лікарями-рентгенологами свідчить про незначну різницю в точності. Через обмеженість даних щодо порівняння між комп'ютерною діагностикою та інтерпретацію рентгенограми органів грудної клітки лікарями-рентгенологами серед людей, які живуть з ВІЛ, необхідним є отримання додаткових доказових даних щодо ефективності комп'ютерної діагностики у людей, які живуть з ВІЛ, для забезпечення кращого калібрування та врахування конкретних умов і особливостей пацієнта.

#### **Діагностика ТБ**

Клінічна картина при захворюванні на ТБ здебільшого неспецифічна і окремо не дозволяє встановити точний діагноз, тому існує необхідність у проведенні бактеріологічного тестування в усіх людей з ознаками та симптомами ТБ. У людей, які живуть з ВІЛ, може бути нетипова клінічна картина, особливо в осіб з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, що ще більше ускладнює клінічну діагностику легневих та позалегневих форм ТБ.

Варіанти діагностики, рекомендовані ВООЗ (42), поділяють на дві загальні групи: проведення початкового тестування для діагностики ТБ, часто з виявленням резистентності принаймні до рифампіцину, та проведення подальшого обстеження після виявлення ТБ. Останні спрямовані на виявлення додаткової резистентності до лікарських засобів після встановлення діагнозу; їх не розглянуто у поточному розділі, але наведено у Настанові ВООЗ щодо ТБ.

Швидка і точна діагностика має важливе значення для забезпечення ефективного лікування людей, хворих на ТБ. У таблиці 6.3 наведено початкові тести, використання яких на сьогодні рекомендовано ВООЗ. Всі вони є діагностичними експрес-тестами, рекомендованими ВООЗ для використання у людей, які живуть з ВІЛ. Крім того, всі вони є молекулярними діагностичними експрес-тестами, рекомендованими ВООЗ, за винятком LF-LAM. Молекулярні діагностичні експрес-тести, схвалені ВООЗ, рекомендовано використовувати в якості початкового тестування на відміну від мікроскопії мокротиння або культурального дослідження, дотримуючись діагностичного алгоритму 1, наведеного у відповідних практичних рекомендаціях ВООЗ (42).

LF-LAM – це додатковий тест, спеціально призначений для людей, які живуть з ВІЛ; рекомендації з його використання варіюються залежно від наявності або відсутності симптомів, кількості клітин CD4 і стадії захворювання, яка може потребувати госпіталізації. Це тестування можна

проводити у місці надання медичної допомоги з використанням зразків сечі у межах стандартного пакету медичної допомоги для людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією. Детальну інформацію наведено у відповідній Настанові ВООЗ щодо ТБ та супутньому практичному посібнику (42). У практичному посібнику визначено алгоритми 2a і 2b для клінічного ведення з використанням тесту LF-LAM у стаціонарних та амбулаторних умовах. Позитивний результат тесту LF-LAM дозволяє прогнозувати смертність, а використання тесту на пізній стадії ВІЛ у поєднанні з відповідним ефективним лікуванням рятує життя. Тести наступного покоління з підвищеною чутливістю, зокрема з можливістю використання у людей з кількістю CD4 понад 200 клітин/мм<sup>3</sup>, ще не увійшли до комерційного обігу. Проте затвердження і впровадження цих тестів сприятиме розширенню можливостей діагностики у людей, які живуть з ВІЛ.

Молекулярні діагностичні експрес-тести, рекомендовані ВООЗ, є важливою відправною точкою у діагностиці ТБ. На сьогодні доступні дев'ять продуктів для проведення тестування, за допомогою більшості з яких також можна одночасно виявити резистентність принаймні до рифампіцину. Для людей з ВІЛ та позалегеновим ТБ рекомендовано використання тестів Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF та Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF Ultra (далі – Xpert<sup>®</sup> Ultra). Xpert<sup>®</sup> Ultra має вищу чутливість та дещо нижчу специфічність, ніж Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF, зокрема у людей, які живуть з ВІЛ. Нижча специфічність здебільшого пов'язана з наявністю в анамнезі попереднього лікування ТБ протягом останніх п'яти років, коли виявляють дуже низьке бактеріальне навантаження, а такий напівкількісний результат називають «слідом». ДНК ТБ може спричинити отримання такого результату у людей, які раніше проходили лікування, через наявність нежиттєздатних бактерій, тобто отримання хибнопозитивного результату.

Застосування тестів Truenat<sup>™</sup> і Truenat<sup>™</sup> plus є можливим за тих самих умов, що й Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF та Xpert<sup>®</sup> Ultra. Тестування на резистентність до рифампіцину слід проводити в якості подальшого додаткового тестування за допомогою тих самих інструментів. Тест TB-LAMP не визначає резистентність до рифампіцину, тому найкраще підходить для регіонів з низьким рівнем поширеності ТБ із множинною лікарською стійкістю та резистентністю до рифампіцину. Крім того, його проведення потребує більше часу, ніж інші молекулярні діагностичні експрес-тести, рекомендовані ВООЗ. Проте дешевшим є як сам тест, так і необхідне обладнання порівняно до інших рекомендованих ВООЗ молекулярних діагностичних експрес-тестів.

Останнім доповненням до рекомендованої групи молекулярних діагностичних експрес-тестів, рекомендованих ВООЗ для початкового діагностичного тестування, є клас автоматизованих тестів середньої складності за методом АНК. Ці тести мають порівнянну до інших рекомендованих ВООЗ молекулярних діагностичних експрес-тестів чутливість і специфічність щодо виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину й ізоніазиду. Проте цей клас тестів потребує наявності лабораторної інфраструктури та надійної системи для швидкого

транспортування зразків. До цього класу належать системи з можливістю оброблення від 24 до 96 зразків за один раз, тому доцільним є його використання в умовах високої пропускну здатності та у міських умовах. Слід зауважити, що цей клас відтепер містить чотири нові продукти, за допомогою кожного з яких можна проводити тестування на SARS-CoV-2. Два з них широко використовують для тестування на ВІЛ, тому можливим є використання спільних платформ. Перелік продуктів складається з наступних тестів: Abbott RealTime MTB та RealTime MTB RIF/INH (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA); BD MAX™ (тест на ТБ з множинною лікарською стійкістю) (Becton, Dickinson and Company, Франклін-Лейкс, Нью-Джерсі, США); Hain FluoroType® MTBDR (Bruker/Hain Lifescience, Нерен, Німеччина); Roche COBAS® MTB та MTB-RIF/INH (F. Hoffmann-La Roche, Базель, Швейцарія).

Для діагностики легеневого ТБ рекомендовано використовувати всі молекулярні діагностичні експрес-тести, рекомендовані ВООЗ. Проте для виявлення позалегового ТБ та проведення тестування у дітей було рекомендовано використання лише Xpert® MTB/RIF через обмеженість даних щодо використання Xpert® Ultra на час проведення огляду. Разом з тим Xpert® Ultra має вищий поріг чутливості при використанні у цих групах, а підтвердження наявності слідів ДНК ТБ вважають позитивним результатом у представників цієї популяції. Додаткові дані щодо діагностичних засобів, рекомендованих ВООЗ, наведено у Зведеній настанові ВООЗ з ТБ та у практичних рекомендаціях з діагностики (42, 45).

#### **Рекомендовані ВООЗ молекулярні діагностичні експрес-тести**

При проведенні аналізу індивідуальних даних окремих учасників було виявлено, що 94% пацієнтів, госпіталізованих до терапевтичних відділень, мали позитивний результат рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного скринінгу зі специфічністю 11%. Таким чином, різниця в точності була мінімальною між проведенням повного діагностичного скринінгу за рекомендованим ВООЗ чотирисимптомним алгоритмом та подальшим тестуванням з використанням рекомендованих молекулярних діагностичних експрес-тестів і лише проведенням тестування з використанням молекулярних діагностичних експрес-тестів. Тому для прийняття рішення щодо лікування ТБ у госпіталізованих до терапевтичних відділень пацієнтів ВООЗ рекомендує проведення скринінгу і тестування за допомогою молекулярного діагностичного експрес-тесту, рекомендованого ВООЗ, незалежно від симптомів. Рекомендовано використовувати поріг поширеності ТБ у 10% серед госпіталізованих людей з ВІЛ, враховуючи поширеність ТБ серед обстежених та дотримуючись балансу між проведенням швидкої діагностики у цих важкохворих осіб і уникненням призначення непоказаного лікування.

Через підвищену чутливість рекомендованих ВООЗ молекулярних діагностичних експрес-тестів, проте враховуючи можливі проблеми доступності, високої вартості та поточного впровадження у багатьох країнах, використання цих тестів також рекомендовано як варіант скринінгу на ТБ в усіх дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, госпіталізованих до терапевтичних відділень, в умовах поширеності ТБ понад 10%. У цьому

випадку, як і при проведенні будь-якого скринінгу, після отримання позитивного результату рекомендованого ВООЗ молекулярного діагностичного експрес-тесту необхідно провести діагностичне оцінювання для виключення ризику призначення непоказаного лікування. Крім того, слід врахувати надання пріоритету діагностичному тестуванню всіх людей із підозрою на ТБ, перш ніж розширювати масштаби застосування рекомендованих ВООЗ молекулярних діагностичних експрес-тестів в якості скринінгового дослідження.

**Таблиця 6.3. Рекомендовані ВООЗ діагностичні експрес-тести для початкової діагностики ТБ**

Діагностичний тест <sup>a</sup>	Зразок для тестування на легеневий ТБ	Зразок для тестування на позалегеневий ТБ	Резистентність до рифампіцину	Резистентність до ізоніазиду
Хpert <sup>®</sup> MTB/RIF (Cepheid, Саннівейл, Каліфорнія, США)	Всі дорослі та діти з ознаками і симптомами ТБ: мокротиння, аспірат шлунку, аспірат носоглотки, зразки калу.	Менінгіт: СМР. Лімфаденопатія: аспірат лімфатичних вузлів, біоптат лімфатичних вузлів. Дисемінований ТБ: кров. Інші позалегеневі зразки: плевральна, перитонеальна, перикардіальна або синовіальна рідина, сеча.	Так	Ні
Хpert <sup>®</sup> MTB/RIF Ultra (Cepheid, Саннівейл, Каліфорнія, США)	Всі дорослі та діти з ознаками і симптомами ТБ, зокрема люди, які живуть з ВІЛ: мокротиння, аспірат носоглотки.	Менінгіт: СМР. Лімфаденопатія: аспірат лімфатичних вузлів, біоптат лімфатичних вузлів.	Так	Ні
Truenat <sup>™</sup> MTB, MTB Plus та MTB-RIF Тести Dx (Molbio Diagnostic, Гоа, Індія)	Всі дорослі з ознаками і симптомами ТБ (екстраполяція на дітей): мокротиння.	–	Так	Ні
TB-LAMP (Eiken Chemical, Токіо, Японія)	Всі дорослі з ознаками і симптомами ТБ (екстраполяція	–	Ні	Ні

Діагностичний тест <sup>a</sup>	Зразок для тестування на легеневий ТБ	Зразок для тестування на позалегеневий ТБ	Резистентність до рифампіцину	Резистентність до ізоніазиду
	на дітей): мокротиння.			
Автоматизовані тести середньої складності за методом АНК (Abbott Laboratories, Ебботт Парк, США) BD MAX™ (тест на ТБ з множинною лікарською стійкістю) (Becton, Dickinson and Company, Франклін Лейкс, Нью-Джерсі, США) Hain FluoroType® MTBDR (Bruker/Hain Lifescience, Нерен, Німеччина) MTB Roche COBAS® та MTB-RIF/INH (F. Hoffmann-La Roche, Базель, Швейцарія)	Всі дорослі з ознаками і симптомами ТБ (екстраполяція на дітей): мокротиння.	–	Так	Так
Тест сечі LF-LAM Alere Determine™ TB LAM Ag (Чикаго, США)	Тільки люди, що живуть ВІЛ (дорослі, підлітки та діти), з ознаками і симптомами ТБ, люди з прогресуючою ВІЛ-інфекцією або з низькою кількістю клітин CD4.	Тільки люди, що живуть ВІЛ (дорослі, підлітки та діти), з ознаками і симптомами ТБ, люди з прогресуючою ВІЛ-інфекцією або з низькою кількістю клітин CD4: сеча.	Ні	Ні

<sup>a</sup>Вибір діагностичного тесту залежить від національної стратегії діагностики ТБ. Нижче коротко описано основні діагностичні тести, рекомендовані ВООЗ.

*Джерело:* Настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 3: діагностика. Проведення швидкої діагностики для виявлення туберкульозу (45).

## **Міркування щодо впровадження**

Країнам слід впровадити рекомендований ВООЗ чотирисимптомний алгоритм скринінгу, аналіз на С-реактивний білок, рентгенографію грудної органів клітки та рекомендовані ВООЗ молекулярні діагностичні експрес-тести у поєднанні з діагностичним оцінюванням за допомогою молекулярних діагностичних експрес-тестів та проведенням LF-LAM до національних алгоритмів скринінгу і діагностики ТБ, враховуючи доцільність, рівень закладу охорони здоров'я, наявність ресурсів та рівність у наданні медичних послуг. Хоча представлені засоби скринінгу рекомендовані до застосування в усіх людей, які живуть з ВІЛ, фактичні дані свідчать про помітну точність дослідження на С-реактивний білок для скринінгу на ТБ у людей, які ще не отримують АРТ, а рентгенографія органів грудної клітки підвищує чутливість рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу у людей, які отримують АРТ, що можна врахувати під час обрання алгоритмів. При використанні рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму скринінгу, результатів аналізу на С-реактивний білок та рентгенограми органів грудної клітки у госпіталізованих осіб в умовах з високим рівнем захворюваності на ТБ було відзначено обмежену точність через вкрай низьку специфічність або недостатню чутливість, тому використання молекулярних діагностичних експрес-тестів, рекомендованих ВООЗ, для попереднього скринінгу і діагностики за таких умов є виправданим, особливо враховуючи терміновість своєчасної діагностики у цій популяції.

Дані дослідження WHIP3TB свідчать про необхідність проведення посиленого скринінгу на додаток до рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму. Можна розглянути програмне впровадження додаткових інструментів скринінгу у комплексі діагностики ВІЛ-інфекції або при взятті під допологовий нагляд вагітних жінок з подальшим проведенням скринінгу щорічно. Щоб зменшити навантаження на людину, що живе з ВІЛ, потрібно узгоджувати проведення скринінгу з регулярними відвідуваннями медичних закладів для отримання послуг з лікування та догляду при ВІЛ, зокрема відстеження рівня вірусного навантаження або виключення захворювання на ТБ до початку профілактичного лікування ТБ, залежно від місцевих умов та національної програми щодо ВІЛ. За необхідності, в межах комплексного медичного огляду слід також впровадити рекомендований ВООЗ чотирисимптомний алгоритм скринінгу, відстежувати необхідність посилення контролю за інфекцією та потребу у проведенні інших діагностичних тестів, зокрема LF-LAM. За інших умов слід проводити скринінг лише з використанням рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму під час усіх інших контактів між пацієнтами та працівниками охорони здоров'я.

Слід також врахувати додаткові переваги дослідження на С-реактивний білок для виключення захворювання на ТБ до початку профілактичного лікування ТБ у людей, які живуть з ВІЛ. В умовах, де поширеність ТБ становить 1% на 1000 амбулаторних пацієнтів, які пройшли скринінг за рекомендованим ВООЗ чотирисимптомним алгоритмом, а потім здали аналіз

на С-реактивний білок, 742 особи отримують істиннонегативні результати та відповідатимуть критеріям для профілактичного лікування порівняно до лише 416 осіб, що відповідатимуть критеріям для початку профілактичного лікування, виявлених тільки з використанням скринінгу за чотирисимптомним алгоритмом. Як і у випадку застосування рентгенографії органів грудної клітки для виключення захворювання на ТБ перед початком профілактичного лікування, обмеженість доступу до проведення аналізу на С-реактивний білок не має бути перешкодою для початку профілактичного лікування. При використанні рекомендованих ВООЗ діагностичних експрес-тестів як інструменту скринінгу на ТБ серед людей, які живуть з ВІЛ, слід насамперед забезпечити повну доступність молекулярних експрес-тестів для всіх людей з підозрою на ТБ. Впровадження рекомендованих ВООЗ діагностичних експрес-тестів як інструменту скринінгу потребує значних ресурсів, зокрема розширення діагностичних мереж та мереж транспортування зразків. Враховуючи доцільність та наявні ресурси, країни можуть надати пріоритет скринінгу на ТБ з використанням рекомендованих ВООЗ діагностичних експрес-тестів серед певних підгруп, а саме – серед всіх госпіталізованих пацієнтів терапевтичних відділень, осіб з прогресуючою ВІЛ-інфекцією або вагітних жінок, зокрема, які живуть з ВІЛ.

Для координації програм і розподілу ресурсів країнам рекомендовано відстежувати та оцінювати результати скринінгу на ТБ серед людей, які живуть з ВІЛ, з розбивкою за методом скринінгу. Додатково необхідним є отримання більшої кількості даних щодо ефективності, рентабельності, доцільності і прийнятності, частоти та оптимальної періодичності стандартного регулярного скринінгу з використанням рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного алгоритму, аналізу на С-реактивний білок, рентгенографії органів грудної клітки і рекомендованих ВООЗ молекулярних діагностичних експрес-тестів серед людей, які живуть з ВІЛ. Необхідним є проведення додаткових досліджень для визначення оптимального впровадження тестування з використанням рекомендованих ВООЗ молекулярних діагностичних експрес-тестів для скринінгу у закладах допологового догляду, а не тільки у медичних закладах з надання АРТ. Нарешті, необхідно визначити додаткові можливості скринінгу за допомогою рекомендованих ВООЗ молекулярних діагностичних експрес-тестів серед людей, які живуть з ВІЛ, з використанням інших зразків, а не лише мокротиння.

### **Позалегеневий ТБ серед людей, які живуть з ВІЛ**

Люди, які живуть з ВІЛ, мають підвищений ризик розвитку позалегеневого ТБ, особливо при низькій кількості клітин CD4. Люди з ВІЛ та позалегеневою формою ТБ часто мають дисеміноване захворювання і знаходяться у групі ризику щодо швидкого клінічного погіршення зі смертельним наслідком. Найбільш поширеними формами є ТБ лімфатичних вузлів (особливо шиї або під пахвами), плевральний (зазвичай односторонній плевральний випіт) та дисемінований ТБ (захворювання, яке не обмежується однією локалізацією в організмі). Перикардіальний та менінгеальний ТБ є менш поширеними формами позалегеневого ТБ, проте мають вищий ризик

летального наслідку (46). Діагностика позалегенового ТБ є складним завданням. Відсутність легеневих симптомів не є рідкістю серед людей, які живуть з ВІЛ, із прогресуючою імуносупресією, проте дисемінований ТБ у них може мати неспецифічні прояви лихоманки. Ризик позалегенового ТБ може бути в усіх ВІЛ-інфікованих людей із симптомами ТБ. Крім того, симптоми, які вказують на ураження певних органів, а саме – задишка (плевральний випіт або перикардит), збільшення залоз на шиї або під пахвами (лімфаденіт) і хронічний головний біль або зміна психічного стану (менінгіт), свідчать про необхідність термінового подальшого обстеження на позалегеновий ТБ (42). Бактеріологічне підтвердження часто є проблематичним через низьку чутливість мікроскопії мокротиння і труднощі, пов'язані із взяттям позалегенових зразків. За можливості, слід отримати позалегенові зразки. Для людей з підозрою на туберкульозний менінгіт використання рекомендованого ВООЗ молекулярного діагностичного експрес-тесту є пріоритетним для початкового діагностичного дослідження у зразках СМР (42). За наявності підозри на лімфаденіт, можна використовувати молекулярні діагностичні експрес-тести, рекомендовані ВООЗ, для аналізу зразків біопсії лімфатичних вузлів або пункційної тонкоголкової аспіраційної біопсії. LF-LAM також може допомогти у діагностиці, оскільки у людей, які живуть з ВІЛ, ймовірно, низька кількість клітин CD4 (25). Точна діагностика позалегенового ТБ є складним завданням, особливо у периферійних медичних закладах з обмеженою інфраструктурою для надання медичної допомоги та проведення діагностики.

#### **6.4.2. Терміни початку АРТ у дорослих і дітей з туберкульозом**

Завчасний початок АРТ у людей з коінфекцією ТБ/ВІЛ має вирішальне значення для попередження смертельного наслідку. У розділі 4.4.3 наведено більш детальну інформацію та рекомендації щодо поєднаної терапії при коінфекції ТБ/ВІЛ.

#### **6.4.3. Лікування**

##### **Пробне лікування ТБ у людей, які живуть з ВІЛ**

Пробне лікування ТБ, також відоме як емпіричне лікування, призначають для запобігання смертності у людей, які живуть з ВІЛ, за неможливості проведення прискореної діагностики ТБ або недоцільності через клінічний стан людини чи обмежений доступ до послуг діагностики ТБ. Хоча передбачуваний ТБ не має визначення випадку захворювання, в алгоритмах ВООЗ передбачено початок лікування ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, у периферійних закладах виключно за наявності клінічної підозри (без проведення дослідження на ТБ), зокрема у важкохворих осіб<sup>9</sup>, враховуючи висновок лікаря (47). Цей підхід ґрунтується на експертному висновку, тому необхідно докласти всіх зусиль для підтвердження діагнозу ТБ після початку лікування, а припиняти лікування слід лише у разі встановлення

---

<sup>9</sup> Людину, що живе з ВІЛ, класифікують як «важко хвору» за наявності однієї або декількох з наступних ознак небезпеки: нездатність ходити без сторонньої допомоги; частота дихання понад 30/хв; температура тіла вища за 39°C; частота серцевих скорочень понад 120/хв.



альтернативного діагнозу за бактеріологічними, гістологічними або іншими переконливими клінічними доказами.

У 2015 р. було проведено систематичний огляд для оцінювання пробного лікування ТБ серед людей, які живуть з ВІЛ, з особливим акцентом на визначенні його ефективності у зниженні показників смертності та ризику виникнення небезпечних для життя побічних реакцій. Було виявлено дані трьох рандомізованих контрольованих досліджень (48–50).

У дослідженні REMEMBER призначення пробного лікування ТБ в амбулаторних умовах не призвело до зниження показників смертності протягом 24 тижнів у дорослих з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, які почали АРТ. Низький рівень смертності в ході дослідження свідчить на користь проведення систематичного скринінгу і періодичного профілактичного лікування ТБ у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією в амбулаторних умовах (48). У дослідженні PrOMPT, незважаючи на обмежене охоплення, не було відзначено зниження показників смертності в результаті проведення пробного лікування ТБ серед людей з прогресуючою імуносупресією та низьким ІМТ (49). У дослідженні STATIS систематичне лікування ТБ у ВІЛ-інфікованих дорослих з прогресуючою імуносупресією, які раніше не отримували АРТ, не перевершувало показники лікування, призначеного за результатами тестування, з огляду на зниження рівня смертності або виникнення інвазивних бактеріальних захворювань протягом 24 або 48 тижнів, що супроводжувалось значною кількістю випадків побічних реакцій 3-го або 4-го ступеня (50).

Після перегляду наявних доказових даних ВООЗ не було сформульовано жодних нових рекомендацій щодо пробного лікування ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, проте було зазначено необхідність проведення подальших досліджень з визначення клінічних параметрів для відбору людей, які живуть з ВІЛ, для проведення пробного лікування і можливості його початку медсестрами або середнім медперсоналом. Разом з тим, як і раніше, дані експертного висновку свідчать на користь призначення пробного лікування ТБ для ВІЛ-інфікованих людей, яких вважають важкохворими через підозру на ТБ, у периферійних медичних закладах в умовах значного поширення ВІЛ-інфекції.

### **Міркування щодо впровадження**

Люди, які живуть з ВІЛ, мають перебувати під пильним наглядом для контролю ускладнень, пов'язаних з поєднаним лікуванням, та виникнення запального СВІС, пов'язаного з ТБ, що є поширеним явищем серед людей, хворих на ТБ, які розпочали АРТ, але зазвичай не потребує лікування (46). Зацікавлені сторони та постачальники послуг мають створити механізми для надання людям, які живуть з ВІЛ, лікування ТБ поряд з АРТ, приділяючи особливу увагу комплексному, орієнтованому на потреби пацієнта догляду, переважно в одному медичному закладі.

### **Лікування чутливого до лікарських засобів ТБ**

Завчасний початок АРТ у людей з ТБ і ВІЛ має вирішальне значення для зниження рівня смертності. У розділі 4 наведено більш детальну інформацію та рекомендації щодо поєднаної терапії при ТБ і ВІЛ.

На момент публікації єдиним поточним рекомендованим режимом лікування чутливого до лікарських засобів ТБ є шестимісячна схема, що передбачає прийом ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу протягом двох місяців, після чого – прийом рифампіцину та ізоніазиду протягом чотирьох місяців (46).

Проте у нещодавно проведеному рандомізованому відкритому багатонаціональному контрольованому випробуванні 3-ї фази – дослідженні 31/A5349 – було порівняно ефективність коротшої чотиримісячної схеми із застосуванням рифапентину, ізоніазиду, піразинаміду і моксифлоксацину зі стандартним шестимісячним режимом (контроль). В межах оновленого модуля 4 Зведеної настанови ВООЗ із ТБ від 2020 р. було проаналізовано дані цього дослідження та встановлено, що ефективність чотиримісячної схеми на основі рифапентину не поступається стандартній шестимісячній схемі лікування чутливого до лікарських засобів легеневого ТБ; також було зазначено належну переносимість режиму. Наявні доказові дані свідчать на користь застосування цієї схеми як можливої альтернативи поточній стандартній шестимісячній схемі лікування ТБ, зокрема у людей, які живуть з ВІЛ. При порівнянні результатів застосування схеми коротшого терміну зі стандартною схемою було відзначено подібні показники як ефективності, так і безпечності. Призначення чотиримісячної схеми, що має коротший термін, є ефективною і повністю пероральною, було б доцільнішим як для більшості людей, так і для національних програм протидії ТБ та ВІЛ, що дозволило б прискорити лікування і зменшити навантаження на цих осіб та системи охорони здоров'я. Проте впровадження та застосування нової схеми буде можливим за умови зниження вартості рифапентину і підвищення його доступності. Це також потребуватиме ретельного розподілу антимікобактеріальних препаратів для забезпечення належного використання схеми лікування першого ряду, оскільки вона передбачає використання моксифлоксацину – антибіотику, який зазвичай використовують для лікування лікарсько-стійкого ТБ. Більш детальну інформацію, зокрема щодо визначення критеріїв для призначення коротшої схеми лікування чутливого до лікарських засобів ТБ, наведено в оновленому у 2020 р. модулі 4 Зведеної настанови ВООЗ із ТБ.

Останнім часом у низці країн було відзначено покращення показників більш раннього виявлення захворювання та підвищення ефективності лікування у людей з ТБ із множинною лікарською стійкістю і резистентністю до рифампіцину через значний прогрес у впровадженні доступної покращеної діагностики та більш ефективних лікарських засобів. Проте не було досягнуто таких показників у глобальному масштабі – за підрахунками 2018 р., загальний показник ефективності лікування ТБ із множинною лікарською стійкістю і резистентністю до рифампіцину становив лише 56%, а ТБ з широкою лікарською стійкістю – 39% (51). Додаткову інформацію наведено у модулі 4 Зведеної настанови ВООЗ із ТБ, який перекидає всі попередні рекомендації ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ (43).

Додаткові дані, зокрема щодо взаємодії лікарських засобів, також наведено у Практичному посібнику ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (52).

### **Лікування лікарсько-стійкого ТБ**

При ТБ із множинною лікарською стійкістю відзначають резистентність принаймні до ізоніазиду та рифампіцину. Люди з ВІЛ та ТБ із множинною лікарською стійкістю стикаються зі складнощами клінічного ведення, мають меншу кількість варіантів терапії та нижчі показники ефективності лікування (53). При проведенні систематичного огляду було виявлено певний зв'язок між ВІЛ-інфекцією і ТБ із множинною лікарською стійкістю (54, 55). Спалахи ТБ із множинною лікарською стійкістю серед людей, які живуть з ВІЛ, було відзначено у лікарнях та інших медичних закладах Східної Європи та Центральної Азії, а також у країнах Південної Африки з високим рівнем поширеності ВІЛ (56).

#### **Рекомендація (2020 р.)**

ВООЗ рекомендує призначення АРТ в усіх людей з ВІЛ та лікарсько-стійким ТБ, які потребують антимікобактеріальних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4 якомога раніше (протягом перших восьми тижнів) після початку антимікобактеріального лікування (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (43).

Нещодавно ВООЗ було оновлено Настанову з лікування лікарсько-стійкого ТБ, зокрема рекомендації щодо застосування схем лікування чутливого до рифампіцину, але резистентного до ізоніазиду ТБ, призначення короткострокової схеми лікування ТБ із множинною лікарською стійкістю або резистентністю до рифампіцину з пероральним прийомом бедаквіліну та застосування триваліших схем лікування ТБ із множинною лікарською стійкістю або резистентністю до рифампіцину. Може існувати ризик виникнення перехресної чи додаткової токсичності або лікарської взаємодії між деякими АРВ-препаратами та моксифлоксацином і клофазиміном при ін'єкційному застосуванні; проте зазвичай не виникає вагомих підстав для зміни схем лікування ТБ із множинною лікарською стійкістю або АРТ. ВООЗ не рекомендовано одночасне використання бедаквіліну та ефавіренцу. Необхідно оптимізувати схеми та розпочати АРТ на ранній стадії відповідно до рекомендацій ВООЗ. Слід проводити моніторинг відповіді на лікування та ретельно стежити за виникненням токсичності у людей, які отримують антимікобактеріальну терапію та АРТ. Наявність інших супутніх захворювань (цукрового діабету та психічних розладів) потребує відповідного комплексу заходів.

### **Обґрунтування та доказові дані**

Для оцінювання результатів лікування при поєднаному застосуванні АРВ-препаратів та антимікобактеріальних препаратів другого ряду було проаналізовано дані 10 досліджень. Не було отримано жодних даних рандомізованих контрольованих досліджень. Було виявлено індивідуальні дані 217 пацієнтів з лікарсько-стійким ТБ, з яких 127 отримували АРТ. Якість доказових даних в окремих обсерваційних дослідженнях варіювалася від низької до дуже низької (43).

#### **6.4.4. Профілактика**

##### **Профілактичне лікування ТБ**

Латентний ТБ визначають як стан стійкої імунної відповіді на антигени мікобактерії ТБ без ознак клінічно вираженої активної форми ТБ. За підрахунками, чверть населення земної кулі інфікована ТБ.

У людей, які живуть з ВІЛ, комплексне проведення профілактичного лікування ТБ та АРТ сприяє як профілактиці ТБ, так і зниженню рівня смертності, зокрема у людей з більш високою кількістю клітин CD4 (57–59).

##### **Рекомендації (2020 р.)**

##### **Виявлення груп населення для тестування на латентну туберкульозну інфекцію та призначення профілактичного лікування ТБ**

*Люди, які живуть з ВІЛ*

- Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, з низькою ймовірністю наявності активної форми ТБ мають отримувати профілактичне лікування ТБ у межах комплексного пакету послуг щодо ВІЛ. Профілактичне лікування ТБ також слід надавати людям, що отримують АРТ, вагітним жінкам та особам, які раніше проходили лікування ТБ, незалежно від ступеня імуносупресії та навіть за умови недоступності тестування на латентну туберкульозну інфекцію (*наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних*).
- Немовлята віком <12 міс, які живуть з ВІЛ, які контактують з особою із ТБ та навряд чи мають активну форму ТБ, за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національної настанови повинні отримувати профілактичне лікування ТБ (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).
- Дітям віком  $\geq 12$  міс, які живуть з ВІЛ, які навряд чи мають активну форму ТБ та проживають в умовах з високим рівнем поширеності ТБ, за результатами відповідного клінічного оцінювання або згідно національної настанови слід пропонувати профілактичне лікування ТБ у складі комплексного пакету послуг щодо ВІЛ незалежно від наявності контакту з особою із ТБ (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

- Усі діти, які живуть з ВІЛ, які успішно пройшли курс лікування ТБ, можуть отримувати профілактичне лікування ТБ (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

Для отримання додаткової інформації про встановлення факту осередкового контакту (незалежно від ВІЛ-статусу) для проведення тестування на латентну туберкульозну інфекцію та призначення профілактичного лікування ТБ *див.* Зведену настанову ВООЗ із туберкульозу. Модуль 1: профілактичне лікування туберкульозу (38).

### **Алгоритми виключення активної форми ТБ**

- У дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ, слід провести скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Особи, в яких відсутні симптоми кашлю, лихоманки, втрати маси тіла або нічної пітливості на момент обстеження, навряд чи мають активну форму ТБ; їм слід запропонувати профілактичне лікування незалежно від статусу АРТ (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).
- Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, які під час скринінгу на ТБ відповідно до клінічного алгоритму повідомляють про будь-який із симптомів – кашель, лихоманку, втрату маси тіла або нічну пітливість, можуть мати активну форму ТБ; в них слід провести тестування щодо наявності ТБ та інших захворювань і запропонувати профілактичне лікування за умови виключення активної форми ТБ (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).
- Людям, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, може бути запропоновано проведення рентгенографії органів грудної клітки, а за відсутності в них патології – призначення профілактичного лікування ТБ (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).
- Немовлята та діти, які живуть з ВІЛ, які мають низький показник набору маси тіла, лихоманку чи поточний кашель або мають контакт із хворим на ТБ в анамнезі, повинні пройти обстеження щодо наявності ТБ та інших захворювань, що спричиняють виникнення зазначених симптомів. Якщо захворювання на ТБ виключено після проведення відповідного клінічного обстеження або відповідно до національної настанови, цим дітям слід запропонувати профілактичне лікування ТБ незалежно від віку (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).
- Відсутність будь-яких симптомів ТБ та патології за результатами рентгенографії органів грудної клітки можуть бути використані для виключення активної форми ТБ в осередкових контактів з негативним ВІЛ-статусом віком  $\geq 5$  років та інших груп ризику до проведення профілактичного лікування ТБ (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

### Тестування на латентну туберкульозну інфекцію

- Для виявлення латентної туберкульозної інфекції можна використовувати туберкулінову шкірну пробу або тест вивільнення гамма-інтерферону (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

### Варіанти профілактичного лікування ТБ

- Для лікування латентної туберкульозної інфекції незалежно від ВІЛ-статусу рекомендовано такі варіанти: прийом ізоніазиду щодня протягом 6 або 9 міс, застосування схеми «рифапентин+ізоніазид» щотижня протягом 3 міс або призначення схеми «ізоніазид+рифампіцин» щодня протягом 3 міс (*наполеглива рекомендація, помірною або високою якістю доказових даних щодо оцінювання ефективності*).
- Також можливим є призначення альтернативних варіантів: застосування схеми «рифапентин+ізоніазид» щодня протягом 1 міс або прийом рифампіцину щодня протягом 4 міс (*умовна рекомендація, низька або помірною якістю доказових даних*).
- В умовах з високим рівнем поширеності ТБ дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, які мають невизначений або позитивний результат тестування щодо наявності латентної туберкульозної інфекції і навряд чи мають активну форму ТБ, повинні отримати профілактичне лікування ізоніазидом з прийомом щодня принаймні протягом 36 міс. В умовах з високим рівнем поширеності ТБ профілактичне лікування ізоніазидом з прийомом щодня протягом 36 міс слід призначати незалежно від статусу АРТ, ступеня імуносупресії, попереднього лікування ТБ в анамнезі та статусу вагітності згідно національного протоколу (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

*Джерело: Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 1: профілактичне лікування туберкульозу (38).*

### Обґрунтування та доказові дані

З 2011 р. ВООЗ рекомендує проведення профілактичного лікування ТБ в усіх людей, які живуть з ВІЛ (60). За даними систематичного огляду 12 рандомізованих контрольованих досліджень, профілактичне лікування ТБ знижує загальний ризик захворювання на ТБ на 33% (ВР=0,67; 95% ДІ 0,51–0,87) (61).

У жінок, які живуть з ВІЛ, вагітність не повинна бути перешкодою для отримання профілактичного лікування з використанням препаратів, які зазвичай призначають для лікування активної форми ТБ і вважають безпечними для застосування під час вагітності, зокрема ізоніазиду та рифампіцину.

Через обмеженість даних щодо користі у немовлят віком до 12 міс, які живуть з ВІЛ, профілактичне лікування ТБ мають отримувати тільки ті особи,



в анамнезі яких є осередкові контакти з хворим на ТБ, але з підтвердженням відсутності захворювання на ТБ за результатами дослідження, проведеного відповідно до національних рекомендацій (38). Проведення профілактичного лікування ТБ наполегливо рекомендовано для дітей віком від 12 міс, які живуть з ВІЛ, за відсутності клінічних проявів активної форми ТБ, незважаючи на низьку якість доказових даних та враховуючи очевидні переваги, відзначені у дорослих, які живуть з ВІЛ, а також високий ризик розвитку активної форми ТБ у людей, які живуть з ВІЛ (38). У дітей віком від 12 міс, які живуть з ВІЛ, із клінічними проявами або наявністю контакту з хворим на ТБ слід провести додаткове обстеження та призначити відповідне лікування активної форми ТБ або латентної туберкульозної інфекції. Хоча було отримано обмежену кількість доказових даних щодо ефективності профілактичного лікування у дітей, які отримують АРТ, біологічно вони переконливі, враховуючи ефективність серед дорослих, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ. Таким чином, дітям, які живуть з ВІЛ, рекомендовано призначати профілактичне лікування ТБ (38).

#### **Міркування щодо впровадження**

Профілактичне лікування ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, має бути ключовим компонентом пакету послуг при ВІЛ, який надають у межах державних програм щодо ВІЛ і СНІДу та у медичних закладах, які займаються боротьбою із ВІЛ (51). За неможливості проведення тестування не слід відмовляти у профілактичному лікуванні ТБ людям, які мають на це право, якщо активну форму захворювання було виключено за клінічними показниками; також наявність рентгенограми органів грудної клітки не повинна бути обов'язковою умовою для початку профілактичного лікування.

#### **Виключення активної форми ТБ**

Виключення активної форми ТБ до початку профілактичного лікування є однією з найважливіших умов надання лікування латентної туберкульозної інфекції. У дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ, використання чотирисимптомного алгоритму для скринінгу (поточний кашель, лихоманка, втрата маси тіла і нічна пітливість) виявилось корисним для виключення активної форми ТБ незалежно від статусу АРТ. У Зведеній настанові ВООЗ із туберкульозу. Модуль 1: профілактичне лікування туберкульозу (38) наведено алгоритм тестування на латентну туберкульозну інфекцію та рекомендації з профілактичного лікування ТБ для осіб, що знаходяться у групі ризику.

#### **Варіанти профілактичного лікування ТБ**

Профілактичне лікування ймовірно чутливого до лікарських засобів ТБ можна розділити на два типи: монотерапія ізоніазидом протягом, принаймні, шести місяців (профілактична терапія ізоніазидом) та лікування за схемами, які передбачають використання рифаміцинів (рифампіцину або рифапентину). Профілактична терапія ізоніазидом є найбільш розповсюдженим варіантом профілактичного лікування ТБ, проте схема із вмістом рифаміцину має коротший термін застосування, що є очевидною перевагою (38). Для профілактичного лікування ТБ із множинною лікарською стійкістю слід

використовувати схему на основі фторхінолону або інших препаратів другого ряду (38).

Ще у 2015 р. ВООЗ було рекомендовано застосування обох схем, які передбачають використання ізоніазиду або рифаміцинів (62). У попередніх настановах ВООЗ було наполегливо рекомендовано застосування альтернатив профілактичного лікування ТБ замість шестимісячної монотерапії ізоніазидом, що ґрунтувалося на доказових даних низької або високої якості. У 2019 р. ВООЗ було розроблено дві нові умовні рекомендації із застосування щоденної терапії за схемою «рифапентин+ізоніазид» протягом одного місяця та щоденної монотерапії рифампіцином протягом чотирьох місяців за будь-яких епідеміологічних умов. Ці нові рекомендації ґрунтуються на доказових даних низької або помірної якості. Крім того, замість попереднього терміну у 3–4 міс ВООЗ відтепер рекомендує застосування схеми «ізоніазид+рифампіцин» щоденно протягом 3 міс і призначення виключно рифампіцину щоденно протягом 4 міс для узгодження стандартного терміну застосування цих схем.

До того ж три попередньо рекомендовані в умовах високої поширеності ТБ схеми – монотерапія ізоніазидом протягом 6 міс, ізоніазид плюс рифампіцин щоденно протягом 3 міс для осіб молодше 15 років та рифапентин плюс ізоніазид щоденно протягом 3 міс, які було окремо описано у попередній настанові, відтепер запропоновано як альтернативні варіанти. Після перегляду рекомендації стало можливим застосування всіх варіантів профілактики латентної туберкульозної інфекції за будь-яких умов (38).

#### **Міркування щодо впровадження**

Рекомендація із призначення щоденної монотерапії ізоніазидом протягом принаймні 36 міс у людей, які живуть з ВІЛ, в умовах з високим рівнем поширеності ТБ є умовною і ґрунтується на доказових даних щодо значного підвищення ефективності АРТ при застосуванні довгострокової профілактичної терапії ізоніазидом. Зараз тривають дослідження щодо ефективності, безпечності та зручності повторного лікування за короткостроковими схемами з рифапентином за таких умов серед людей, які живуть з ВІЛ. За визначенням ВООЗ, умови з високим рівнем поширеності ТБ – це місця з високою кількістю випадків невиявленої чи недіагностованої активної форми ТБ або наявністю осіб з активною формою ТБ та високим рівнем інфікування ТБ, проте державні органи мають самостійно сформулювати це визначення. Тестування для виявлення латентної туберкульозної інфекції не є обов'язковою умовою для початку профілактичного лікування ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, але його проведення рекомендовано, оскільки особи з позитивним результатом шкірної туберкулінової проби отримують значний захисний ефект від профілактичного лікування ТБ. Людям, які живуть з ВІЛ, з негативним результатом шкірної туберкулінової проби не слід призначати щоденну профілактичну терапію ізоніазидом протягом 36 міс.

При щоденному застосуванні схеми ізоніазид плюс рифампіцин протягом 3 міс у немовлят і дітей молодше 15 років користь переважає ризики,



враховуючи профіль безпечності, вищі показники завершення лікування порівняно до монотерапії ізоніазидом та доступність комбінованих препаратів рифампіцину й ізоніазиду з фіксованим дозуванням, які можна використовувати у дітей.

При застосуванні всіх варіантів лікування можливим є самостійний прийом. У Зведеній настанові ВООЗ із туберкульозу. Модуль 1: профілактичне лікування туберкульозу (38) наведено рекомендоване дозування лікарських засобів для профілактичного лікування ТБ.

#### **Взаємодія лікарських засобів**

Людям, які живуть з ВІЛ і отримують АРТ, слід з обережністю призначати схеми із вмістом рифампіцину через ризик потенційної взаємодії лікарських засобів. Ці схеми не слід призначати особам, які отримують ІІ або NVP, та ВІЛ-контактним немовлятам, які отримують профілактичне лікування ТБ. Рифампіцин може знижувати концентрації ATV, DRV, LPV та інших ІІ. Одночасне застосування рифампіцину та EFV не потребує коригування дози. При комбінованому застосуванні рифампіцину і DTG дозування DTG необхідно підвищити до 50 мг з прийомом двічі на добу, а після припинення застосування рифампіцину слід продовжити прийом DTG із зазначеним дозуванням протягом додаткових двох тижнів (63). За нещодавно отриманими результатами дослідження 1/2 фази із щоденним застосуванням схеми рифапентин плюс ізоніазид протягом трьох місяців і DTG у дорослих, які живуть з ВІЛ, було відзначено добру переносимість і пригнічення вірусного навантаження. Проте Група з розробки настанови наголосила на необхідності подальшого дослідження фармакокінетики при щоденному застосуванні схеми рифапентин плюс ізоніазид протягом трьох місяців одночасно з іншими лікарськими засобами, особливо під час АРТ.

#### **6.4.5. Інфекційний контроль**

Стратегія ВООЗ з ліквідації ТБ передбачає скорочення показників смертності від ТБ на 90% та зниження захворюваності на ТБ на 80% до 2030 р. ВООЗ наголошує на необхідності проведення профілактики з використанням всіх підходів, зокрема у медичних закладах та інших місцях з високим ризиком інфікування *M. tuberculosis*. Впровадження заходів для профілактики інфікування та боротьби з інфекцією є життєво важливим для зменшення ризику передачі *M. tuberculosis* через зниження її концентрації у повітрі і впливу на сприйнятливих людей.

Детальніші рекомендації ВООЗ щодо інфекційного контролю наведено у Настанові ВООЗ з профілактики туберкульозної інфекції та боротьби із нею: оновлення 2019 р. (64).

#### **6.5. Вірусний гепатит В і С**

Хронічний ВГВ (визначений як персистенція HBsAg впродовж понад 6 міс) і хронічний ВГС (визначений як позитивний результат тестування на антитіла до ВГС у поєднанні з віремічною фазою інфекції ВГС) є основними глобальними проблемами громадської охорони здоров'я (65, 66). За підрахунками ВООЗ, у 2019 р. загалом у світі 71 млн осіб мали хронічний ВГС,

257 млн – хронічний ВГВ, 820 тис осіб померли через ВГВ, а 290 тис – через ВГС, переважно внаслідок цирозу печінки або гепатоцелюлярної карциноми (67). У 2019 р. було зареєстровано 1,5 млн нових випадків хронічного ВГС (65). Передача ВГС найчастіше пов'язана з небезпечним проведенням ін'єкцій або неефективністю інфекційного контролю у медичних закладах, а також зі спільним використанням голочок і шприців серед ЛВНІ та передачею інфекції серед цієї групи населення. Поширеність вірусного ВГС серед ЛВНІ становить 39% (67), що складає близько третини нових випадків інфікування ВГС загалом у світі (68, 69). Проте між країнами і регіонами існують певні відмінності щодо поширення інфекції у такий спосіб (65, 66, 68). Регіонами з найбільшою поширеністю хронічного ВГС серед загального населення (>3,5%) є Центральна і Східна Азія, Північна Африка та Близький Схід. Основними шляхами інфікування ВГВ загалом у світі є перинатальна або горизонтальна передача, але також інфікування відбувається через вживання наркотиків ін'єкційним шляхом та ризиковану сексуальну поведінку (65, 66). Найвищу поширеність HBsAg (>5%) відзначено у країнах Африки на південь від Сахари та Східної Азії; загалом у світі більшість людей з хронічним ВГС були інфіковані під час народження або у ранньому дитинстві, що обумовлює високі показники поширеності хронічної інфекції. У 20–30% людей з хронічним ВГВ розвиваються ускладнення, переважно цироз печінки і гепатоцелюлярна карцинома. За наявності інфекції ВГС ризик розвитку цирозу печінки коливається від 15 до 30% після 20 років інфікування (70, 71).

### **6.5.1. Коінфекція ВІЛ/ВГВ або ВІЛ/ВГС**

За підрахунками, загалом у світі поширеність коінфекції ВІЛ/ВГС та захворюваність серед людей, які живуть з ВІЛ, становить 6,2% (міжквартильний діапазон 3,4–11,9%) та 2,3 млн (міжквартильний діапазон 1,3–4,4 млн), з яких 1,3 млн припадає на ЛВНІ. Показник коінфекції ВІЛ/ВГВ становить 7,6% (міжквартильний діапазон 5,6–12,1%) та 2,7 млн (міжквартильний діапазон 2,0–4,2 млн) (71, 72). Хоча у країнах Африки на південь від Сахари відзначено найбільшу поширеність коінфекції ВІЛ/ВГВ (69% випадків; 1,9 млн), найвищий рівень концентрованої епідемії коінфекції ВІЛ/ВГС зафіксовано серед ЛВНІ у Центральній Азії та Східній Європі, на яких припадає 27% випадків ВІЛ та ВГС. ВІЛ та ВГС мають подібні шляхи передачі, тому люди, які живуть з ВІЛ, особливо ЛВНІ (67), гомосексуальні чоловіки та ЧСЧ (73), мають підвищений ризик інфікування ВГС. У країнах Африки на південь від Сахари переважним шляхом передачі інфекції ВГВ є перинатальне інфікування або інфікування у ранньому дитинстві. Таким чином, більшість людей вже інфіковані ВГВ протягом багатьох років, задовго до ризику інфікування ВІЛ у дорослому віці (72).

Захворювання печінки, пов'язані з коінфекцією ВГВ або ВГС, є дедалі більш вагомою причиною захворюваності та смертності серед людей, які живуть з ВІЛ, у деяких регіонах, зокрема серед осіб, які отримують АРТ. Одночасне інфікування ВІЛ зазвичай призводить до більш тяжких прогресуючих захворювань печінки і вищого ризику розвитку цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми та летального наслідку (74, 75). Тому люди, які

живуть з ВІЛ, є пріоритетною групою для проведення ранньої діагностики для виявлення коінфекції вірусного гепатиту та надання як АРТ, так і специфічної противірусної терапії. Зокрема, захворювання печінки, пов'язане з ВГС, прогресує швидше у людей з коінфекцією ВІЛ/ВГС, ніж у людей, інфікованих виключно ВГС. Навіть люди у стабільному стані на фоні АРТ (досягнення невизначального рівня вірусного навантаження) мають вищий ризик декомпенсації печінки при коінфекції, ніж люди, інфіковані виключно ВГС. Тому лікування ВГС є пріоритетним для людей з коінфекцією ВІЛ/ВГС (75). Комплексний підхід складається з профілактики, тестування на ВГВ та ВГС, вакцинації проти ВГВ, лікування й надання допомоги людям з коінфекцією ВІЛ і ВГВ та/або ВГС.

### **6.5.2. Тестування на інфекцію вірусного гепатиту В і С**

Тестування і діагностика інфекцій ВГВ та ВГС є початковим етапом як при наданні профілактичних, так і терапевтичних послуг. Завчасне виявлення людей з хронічним ВГВ або ВГС дозволяє їм отримати необхідну допомогу і лікування для попередження або уповільнення прогресування захворювання печінки. Тестування також надає можливість залучити людей до заходів зі зниження рівня передачі інфекції завдяки консультуванню щодо ризикованої поведінки і наданню профілактичних засобів (а саме – стерильних голочок та шприців), а також проведення вакцинації проти ВГВ.

У настанові з тестування 2017 р. рекомендовано пропонувати цілеспрямоване тестування людям у популяціях з найвищим ризиком інфікування ВГВ або ВГС (або у популяціях з вищою серопревалентністю, наявністю в анамнезі ризику інфікування чи випадків ризикованої поведінки щодо інфікування ВГВ або ВГС) (70). Це стосується всіх дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ. У контексті ВГВ і ВГС іншими пріоритетними групами є мобільні популяції та мігранти з високо- або середньоендемичних країн, деякі групи корінного населення або люди з ризиком інфікування в анамнезі чи наявністю випадків ризикованої поведінки щодо інфікування ВГВ (ЛВНІ; люди у в'язницях та інших закритих закладах; гомосексуальні чоловіки та інші ЧСЧ; РКС; люди, які живуть з ВІЛ; партнери, члени сім'ї та діти людей з інфекцією ВГВ), а також медичні працівники за будь-яких епідемічних умов. Також це додатково стосується дорослих, підлітків та дітей з підозрою на хронічний вірусний гепатит за клінічними показниками (за симптомами, ознаками або лабораторними маркерами) (70, 76).

В умовах із серопревалентністю антитіл до HBsAg чи ВГС  $\geq 2$  або  $\geq 5\%$  (на підставі визначених порогових значень для проміжної або високої серопревалентності) рекомендовано забезпечення для всіх дорослих постійної можливості проведення тестування (загальний підхід до тестування населення) або можливості проведення когортного дослідження за датою народження для певних вікових груп з більш високою серопревалентністю антитіл до ВГС. В умовах з поширеністю HBsAg серед загального населення  $\geq 2$  або  $\geq 5\%$  (залежно від епідемічного профілю та інфраструктури країни) рекомендовано пропонувати планове серологічне тестування на HBsAg всім вагітним жінкам у комплексі допологового догляду із взяттям під нагляд для надання послуг з профілактики та лікування. Парам і партнерам також слід

пропонувати послуги з тестування на ВГВ у закладах допологового догляду. Загалом, ці різні підходи до тестування слід впроваджувати до вже наявних послуг на базі медичних закладів (а саме – до амбулаторно-поліклінічних закладів, закладів із допологового догляду, установ, які займаються проблемами ВІЛ або лікування ТБ).

Останнім часом також висловлюють застереження про необхідність тестування на інфекцію ВГВ і розгляд можливості призначення протівірусної терапії перед початком протівірусної терапії прямої дії серед людей, інфікованих ВГВ і ВГС, через потенційний ризик реактивації ВГВ та загострення захворювання печінки. Людям, які живуть з ВІЛ, АРТ за схемою TDF+3TC або за схемою на основі FTC слід призначати до початку протівірусної терапії прямої дії.

У настанові рекомендовано використовувати один серологічний діагностичний тест *in vitro* відповідно до стандартів якості (або лабораторне імунологічне дослідження – ІФА, імунохемилюмінесцентний аналіз або діагностичний експрес-тест) для виявлення антитіл до HBsAg і ВГС. Використовувані діагностичні експрес-тести повинні відповідати мінімальним стандартам якості; пункти медичної допомоги необхідно забезпечити такими тестами задля покращення доступу, скорішого встановлення діагнозу і початку лікування. Після отримання результатів серологічного тестування на реактивні антитіла до ВГС рекомендовано проводити кількісне або якісне тестування за методом АНК для виявлення вірусної РНК та діагностики віремічної фази інфекції. В якості альтернативи можна розглядати виявлення ядерного антигену ВГС, при якому дослідження має порівнянну до технологій тестування за методом АНК клінічну чутливість. Після отримання результату серологічного тесту на реактивний HBsAg рекомендовано провести дослідження за методом АНК для виявлення вірусної ДНК ВГВ, щоб спростити прийняття подальшого рішення щодо наявності чи відсутності показань до лікування за відсутності жодних фактичних ознак цирозу печінки, і стежити за реакцією на лікування відповідно до чинної Настанови ВООЗ з лікування ВГВ від 2015 р. (77). Існує декілька попередньо схвалених ВООЗ діагностичних експрес-тестів як на антитіла до ВГС, так і на HBsAg, а також один тест за методом АНК на визначення вірусного навантаження РНК ВГС для проведення тестування у місці надання медичної допомоги (але не для визначення вірусного навантаження ДНК ВГВ) (78, 79).

### **6.5.3. Ведення коінфекції ВІЛ/ВГС**

Глобальний підхід та перспективи елімінації інфекції ВГС змінилися завдяки впровадженню короткострокової схеми протівірусної терапії прямої дії, загальній доступності експрес-тестів на антитіла до ВГС, доступності тестування за методом АНК для визначення віремічної фази ВГС і оновленій ВООЗ у 2018 р. рекомендації «лікувати всіх» незалежно від стадії захворювання з використанням трьох пангенотипних схем (*див.* вставку 6.3) (74). Також було спрощено підхід громадської охорони здоров'я до тестування та лікування ВГС завдяки децентралізації, інтеграції та розподілу завдань для сприяння розширенню охоплення тестуванням та лікуванням.

Загалом рекомендовано проводити клінічну стабілізацію стану при ВІЛ-інфекції за допомогою АРТ до початку лікування ВГС, особливо у людей з прогресуючою імуносупресією (кількість клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup>). Результати лікування ВГС за допомогою протівірусної терапії прямої дії є порівнянними у людей з коінфекцією ВІЛ/ВГС та в осіб виключно з ВГС (75). Оскільки протівірусна терапія прямої дії безпечна і ефективна для осіб з ВІЛ та ВГС, більше немає підстав вважати таких людей особливою групою, що важко піддається лікуванню (80). Проте при одночасному застосуванні пангенотипних схем лікування ВГС та АРТ існує значний ризик виникнення взаємодії лікарських засобів. Тому важливим є відстеження взаємодії між лікарськими засобами для лікування ВІЛ і ВГС.

**Вставка 6.3. Доступні на сьогодні пангенотипні схеми для лікування дорослих осіб віком від 18 років**

*Для дорослих без цирозу печінки можна застосовувати наступні пангенотипні схеми:*

- софосбувір + велпатасвір протягом 12 тижнів;
- софосбувір + даклатасвір протягом 12 тижнів;
- глекапревір + пібрентасвір протягом 8 тижнів<sup>а</sup>.

*Для дорослих із компенсованим цирозом печінки можна застосовувати наступні пангенотипні схеми:*

- софосбувір + велпатасвір протягом 12 тижнів;
- глекапревір + пібрентасвір протягом 12 тижнів<sup>а</sup>;
- софосбувір + даклатасвір протягом 24 тижнів;
- софосбувір + даклатасвір протягом 12 тижнів<sup>б</sup>.

<sup>а</sup>Особи з інфекцією ВГС генотипу 3, які раніше отримували інтерферон та/або рибавірин, мають пройти лікування тривалістю 16 тижнів.

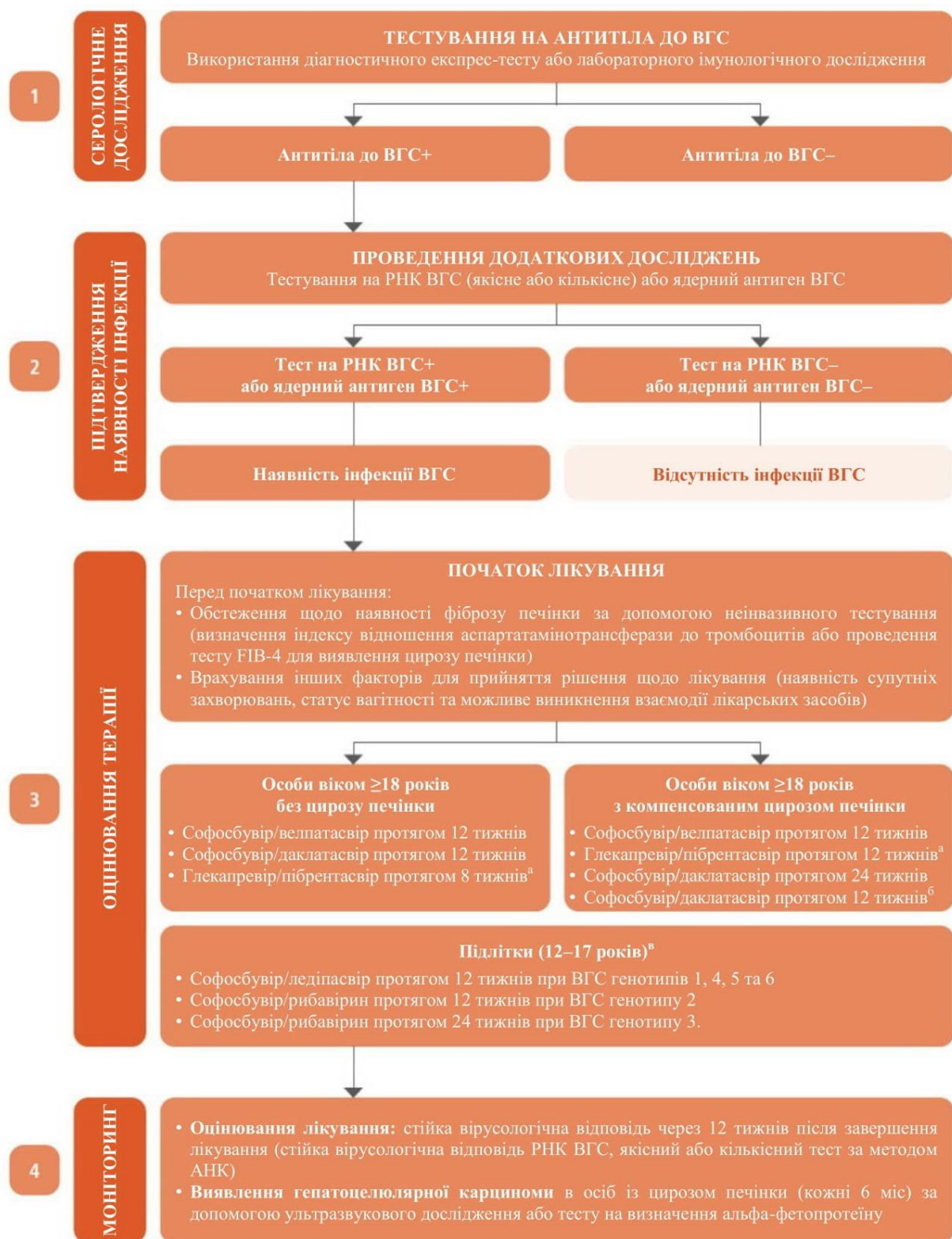
<sup>б</sup>Можна розглядати у країнах з визначеним розподілом за генотипами, де поширеність генотипу 3 становить <5%.

**Обстеження перед лікуванням**

Жінкам репродуктивного віку можна запропонувати тестування на вагітність та поінформувати про недостатню кількість доказових даних щодо безпечності й ефективності застосування протівірусної терапії прямої дії під час вагітності. Крім того, ВООЗ рекомендує оцінити рівень споживання алкоголю до початку лікування та провести обстеження щодо наявності фіброзу з використанням неінвазивних тестів, зокрема визначення індексу відношення аспартатамінотрансферази до тромбоцитів або проведення тесту FIB-4 для виявлення цирозу печінки (66, 74). Ця інформація допоможе лікарям-клініцистам прийняти рішення щодо необхідної тривалості лікування з використанням пангенотипної схеми, враховуючи відсутність або наявність

цирозу печінки. Тривалість лікування за рекомендованими пангенотипними схемами софосбувір + даклатасвір та глекапревір + пібрентасвір залежить від наявності або відсутності цирозу печінки (див. вставка 6.3; рисунок 6.1).

Комплексне застосування рекомендованих пангенотипних схем та ефавіренцу протипоказане (для схем софосбувір + велпатасвір та глекапревір + пібрентасвір) або потребує коригування дозування (для схеми софосбувір + даклатасвір). У розділі 4 та у додатках наведено короткий виклад взаємодії між рекомендованими ВООЗ АРВ-препаратами та противірусними препаратами для лікування ВГС. Якщо існує ризик взаємодії лікарських засобів, можна розглянути можливість заміни АРВ-препаратів до початку лікування ВГС. На веб-сторінці Ліверпульського університету наведено повну інформацію щодо взаємодії лікарських засобів для лікування гепатиту, а дані щодо взаємодії періодично оновлюють (81). На цьому веб-сайті наведено детальну інформацію взаємодії як рецептурних, так і безрецептурних лікарських засобів.



<sup>а</sup>Особи з інфекцією ВГС генотипу 3, які раніше отримували інтерферон та/або рибавірин, мають пройти лікування тривалістю 16 тижнів.

<sup>б</sup>Можна розглядати у країнах з визначеним розподілом за генотипами, де поширеність генотипу 3 становить <5%.

<sup>в</sup>Лікування підлітків на сьогодні все ще потребує проведення генотипування для визначення відповідної схеми лікування.

**Рисунок 6.1. Алгоритм діагностики, лікування та моніторингу хронічного ВГС у дорослих та підлітків**

#### 6.5.4. Ведення коінфекції ВІЛ/ВГВ

**Вакцинація від ВГВ.** Загальна вакцинація немовлят та перинатальна вакцинація від ВГВ залишається ключовою стратегією для запобігання передачі вірусу від матері до дитини та боротьби з епідемією ВГВ. Незважаючи на те, що останнім часом вдалося досягти високого рівня охоплення вакцинацією немовлят, завдяки чому істотно знизились показники захворюваності, щеплення від ВГВ при народженні проводять менше ніж у половині країн світу. Ризик інфікування ВГВ може бути вищим у дорослих, які живуть з ВІЛ, тому кожна людина із нещодавно діагностованою ВІЛ-інфекцією має пройти скринінг на HBsAg та антитіла до ВГВ для виявлення хронічного ВГВ, а у разі відсутності імунітету – пройти вакцинацію. Особливо це стосується осіб з груп високого ризику, зокрема ЛВНІ, гомосексуальних чоловіків та інших ЧСЧ. Люди, які живуть з ВІЛ, можуть гірше переносити вакцинацію проти ВГВ, особливо при низьких показниках кількості клітин CD4. Схема з використанням чотирьох подвійних (40 мкг) доз вакцини може забезпечити більш високий захисний титр антитіл до ВГВ, ніж звичайна схема з трьома дозами по 20 мкг.

**Лікування.** За відсутності лікування коінфекція ВІЛ суттєво впливає на перебіг ВГВ, зокрема поглиблює більш швидке прогресування цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, що призводить до підвищення показників смертності, пов'язаної із захворюваннями печінки, та зниження відповіді на лікування порівняно до показників у людей без ВІЛ-інфекції. Тому всі люди з нещодавно діагностованою ВІЛ-інфекцією мають пройти скринінг на HBsAg та вакцинуватися за умови отримання негативного результату на HBsAg і відсутності імунітету (антитіла до ВГВ <10 МО/л). Рекомендовані препарати класу НІЗТ для АРТ – TDF з 3ТС або FTC – є також активними проти ВГВ. TDF, який широко використовують у схемах АРТ, також є найбільш ефективним препаратом для тривалого лікування ВГВ, застосування якого призводить до стійкого пригнічення вірусного навантаження ВГВ, ефективного лікування цирозу і фіброзу печінки, а також зниження показників смертності, пов'язаної з ВГВ. ВООЗ рекомендовано використання TDF або ентекавіру при довгостроковому лікуванні людей з хронічним ВГВ (77). Тому всім людям з коінфекцією ВІЛ/ВГВ слід призначати схему АРТ на основі TDF у поєднанні з 3ТС (або FTC) в якості основи з НІЗТ у схемі АРТ незалежно від стадії захворювання або рівня ДНК ВГВ. Відсутність TDF у схемі АРТ у людей з коінфекцією ВГВ в рідкісних випадках може призводити до спалахів ВГВ через АРТ-асоційований СВІС. Якщо АРВ-препарати необхідно замінити через резистентність або токсичність, схему TDF з 3ТС або FTC слід продовжувати застосовувати разом із новими АРВ-препаратами. Таким чином, раптове припинення терапії з використанням TDF або 3ТС може призвести до реактивації ВГВ, загострення захворювань печінки та, в окремих випадках, декомпенсації печінки.



### 6.5.5. Запобігання передачі інфекції ВГВ від матері до дитини

Серед людей, які живуть з ВІЛ, при коінфекції ВГВ відзначають вищу кількість позитивних результатів тестування на е-антиген ВГВ, вищий рівень віремії ВГВ та вищий ризик перинатальної передачі інфекції ВГВ (13). Елімінація інфекції ВГВ як загрози громадському здоров'ю потребує зниження поширеності HBsAg до менше 0,1% серед дітей віком до п'яти років. Цього можна досягти шляхом загальної вакцинації новонароджених від ВГВ та впровадження інших заходів із запобігання передачі ВГВ від матері до дитини. У Настанові ВООЗ 2020 р. щодо противірусної профілактики ВГВ під час вагітності (76) наведено наступні рекомендації.

- **Планове тестування вагітних жінок на ВІЛ, ВГВ та сифіліс.** В усіх вагітних жінок слід проводити тестування на ВІЛ, сифіліс та HBsAg принаймні одноразово якомога раніше під час вагітності (*постійна рекомендація щодо ВІЛ з 2007 р.; сифіліс: наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних; HBsAg: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

- **Наявні рекомендації з вакцинації, наведені у програмному документі ВООЗ (80).** Усі немовлята мають отримати першу дозу вакцини проти ВГВ якомога швидше після народження, бажано протягом 24 годин. Щеплення проти ВГВ протягом 24 годин після народження має бути показником ефективності усіх програм вакцинації, а системи звітування та моніторингу слід зміцнити для покращення якості даних щодо отримання першої дози при народженні. Після введення першої дози при народженні необхідно ввести дві або три подальші дози для завершення курсу первинної вакцинації.

- **Профілактика тенофовіром для запобігання передачі ВГВ від матері до дитини.** Жінки з коінфекцією ВІЛ/ВГВ повинні отримувати АРТ на основі TDF для профілактики передачі ВГВ від матері до дитини. Це необхідно здійснювати на додаток до вакцинації всіх немовлят від ВГВ, що складається із введення трьох доз, враховуючи своєчасне щеплення першою дозою при народженні (*умовна рекомендація, помірна якість доказових даних*).

**Таблиця 6.4. Короткий огляд рекомендацій з тестування на хронічний ВГВ та ВГС: кому слід проходити тестування**

Підхід до тестування та населення	Рекомендації <sup>a</sup>
<b>Тестування на хронічний ВГВ</b>	
Тестування загального населення	1. В умовах поширеності HBsAg серед загальної популяції $\geq 2$ або $\geq 5\%$ <sup>6</sup> рекомендовано забезпечити доступність регулярного серологічного дослідження на HBsAg у дорослих і підлітків із прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду. При тестуванні загального населення слід використовувати наявні можливості або програми

Підхід до тестування та населення	Рекомендації <sup>a</sup>
	з тестування на рівні громади або медичного закладу, зокрема під час надання допологового догляду, послуг з лікування та догляду при ВІЛ або під час лікування ТБ ( <i>умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i> ).
Планове тестування вагітних жінок	2. В умовах поширеності HBsAg серед загальної популяції $\geq 2$ або $\geq 5\%$ <sup>b</sup> рекомендовано пропонувати всім вагітним жінкам у жіночих консультаціях <sup>b</sup> планове серологічне дослідження на HBsAg з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду. Парам і партнерам при наданні послуг із допологового догляду слід також пропонувати послуги з тестування на ВГВ ( <i>наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних</i> ).
Цілеспрямоване тестування найбільш вразливих груп населення	3. За будь-яких умов (і незалежно від місця проведення тестування – у медичному закладі чи на рівні громади) рекомендовано пропонувати серологічне тестування на HBsAg з прив'язкою до послуг з лікування та догляду наступним особам: <ul style="list-style-type: none"> <li>• дорослим та підліткам з найбільш уражених ВГВ груп населення<sup>f</sup> (тобто вони належать до популяції з високою серопревалентністю ВГВ, мають в анамнезі контакти з інфекцією ВГВ та/або випадки ризикованої поведінки щодо інфікування);</li> <li>• дорослим, підліткам та дітям із клінічною підозрою на хронічний вірусний гепатит<sup>d</sup> (за симптомами, ознаками або лабораторними маркерами);</li> <li>• сексуальним партнерам, дітям, іншим членам сім'ї та осередковим контактам, що зазнають впливу інфекції ВГВ<sup>e</sup>;</li> <li>• медичним працівникам: за будь-яких умов рекомендовано пропонувати серологічне тестування на HBsAg і вакцинацію проти ВГВ всім медичним працівникам, які раніше не були вакциновані, враховуючи поточні рекомендації щодо вакцинації від ВГВ (80) (<i>наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних</i>).</li> </ul>
Донори крові, враховуючи поточні рекомендації ВООЗ від 2010 р. (82)	4. За будь-яких умов проведення скринінгу у донорів крові має бути обов'язковим з прив'язкою до послуг із догляду, консультування та лікування для осіб з позитивним результатом тестування.

Підхід до тестування та населення	Рекомендації <sup>a</sup>
<b>Тестування на хронічний ВГС</b>	
Цілеспрямоване тестування найбільш вразливих груп населення	<p>1. За будь-яких умов (і незалежно від місця проведення тестування – у медичному закладі чи на рівні громади) рекомендовано пропонувати серологічне тестування антитіла до ВГС<sup>ж</sup> з прив'язкою до послуг з лікування та догляду наступним особам:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дорослим та підліткам з найбільш уражених ВГС груп населення<sup>з</sup> (тобто вони належать до популяції з високою серопревалентністю ВГС, мають в анамнезі контакти з інфекцією ВГС та/або випадки ризикованої поведінки щодо інфікування);</li> <li>• дорослим, підліткам та дітям із клінічною підозрою на хронічний вірусний гепатит<sup>и</sup> (за симптомами, ознаками або лабораторними маркерами) <i>(наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)</i>.</li> </ul> <p><b>Примітка.</b> Слід розглянути можливість періодичного повторного обстеження з використанням тесту на ВГС за методом АНК для осіб з постійним ризиком інфікування або повторного інфікування.</p>
Тестування загального населення	<p>2. В умовах серопревалентності антитіл до ВГС серед загальної популяції <math>\geq 2</math> або <math>\geq 5\%</math><sup>и</sup> рекомендовано забезпечити доступність регулярного серологічного дослідження на ВГС у дорослих і підлітків із прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду. При тестуванні загального населення слід використовувати наявні можливості або програми з тестування на рівні громади або медичного закладу, зокрема під час надання послуг з лікування та догляду при ВІЛ або під час лікування ТБ, при наданні наркологічної допомоги та допологового догляду<sup>к</sup> <i>(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)</i>.</p>
Тестування вікових когорт	<p>3. Цей підхід може бути застосований до конкретних виявлених когорт людей похилого віку, що мають вищий ризик інфікування<sup>л</sup> і захворюваності, в умовах більш низької загальної поширеності захворювання <i>(умовна рекомендація, низька якість доказових даних)</i>.</p>

<sup>a</sup>Для визначення статусу рекомендацій (наполегливого або умовного; врахування якості доказових даних, співвідношення користь/ризик, прийнятності, використання ресурсів і доцільності програм) та рівня доказовості (високого, помірного, низького або дуже низького) використовували систему GRADE.

<sup>b</sup>Визначення порогу серопревалентності  $\geq 2$  або  $\geq 5\%$  засновано на публікації даних декількох порогових значень середнього або високого рівня серопревалентності. Використовуваний поріг у кожній країні залежатиме від певних національних аспектів та епідеміологічного контексту.

<sup>b</sup>Багато країн прийняли рішення проводити планове тестування всіх вагітних жінок незалежно від показників серопревалентності серед загального населення, і особливо в умовах серопревалентності  $\geq 2\%$ . Повний календар щеплення, включаючи дозу при народженні, повинен бути складений для всіх немовлят відповідно до програмного документу ВООЗ з вакцинації проти ВГВ (80).

<sup>c</sup>Включає осіб, що належать до населення з більш високим рівнем серопревалентності (наприклад, деякі мобільні групи або мігранти з країн із високими або середніми ендемічними показниками та певні групи корінного населення), мають в анамнезі контакти з інфекцією ВГВ та/або випадки ризикованої поведінки щодо інфікування (наприклад, ЛВНІ; особи у в'язницях та інших закритих установах; гомосексуальні чоловіки та інші ЧСЧ; РКС; люди, які живуть з ВІЛ; партнери, члени сім'ї та діти людей з ВГВ).

<sup>d</sup>Особливості, які можуть вказувати на хронічний ВГВ, включають клінічні ознаки захворювання печінки, а саме – цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома або захворювання печінки, причини якого не встановлені, зокрема порушення функції печінки або відхилення у результатах УЗД печінки.

<sup>e</sup>За будь-яких умов рекомендовано пропонувати всім дітям, у батьків або братів/сестер яких діагностовано ВГВ або існує клінічна підозра щодо наявності гепатиту, проведення серологічного тестування на HBsAg, щеплення проти ВГВ в осіб з негативним результатом тестування і в осіб, що раніше не були вакциновані, на рівні громад або у медичних закладах.

<sup>f</sup>Це може включати дослідження на комбіновані антитіла або антигени четвертого покоління.

<sup>g</sup>Включає осіб, що належать до населення з більш високим рівнем серопревалентності (наприклад, деякі мобільні групи або мігранти з країн із високими або середніми ендемічними показниками та певні групи корінного населення), мають в анамнезі контакти з інфекцією ВГС та/або випадки ризикованої поведінки щодо інфікування (наприклад, ЛВНІ; особи у в'язницях та інших закритих установах; гомосексуальні чоловіки та інші ЧСЧ; РКС; люди, які живуть з ВІЛ; діти матерів з хронічним ВГС, особливо з коінфекцією ВІЛ).

<sup>h</sup>Особливості, які можуть вказувати на хронічний ВГС, включають клінічні ознаки захворювання печінки, а саме – цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома або захворювання печінки, причини якого не встановлені, зокрема порушення функції печінки або відхилення у результатах УЗД печінки.

<sup>i</sup>Проведення планового тестування на ВГС у вагітних жінок на сьогодні не рекомендовано.

<sup>j</sup>Внаслідок наявності в анамнезі контактів із неперевіреними або неналежним чином перевіреними продуктами крові та/або низького рівня безпеки ін'єкцій.

## 6.6. Малярія

Малярія, як і раніше, є причиною високого рівня захворюваності та смертності. Малярія піддається профілактиці та лікуванню, але, згідно останнього Звіту щодо боротьби з малярією у світі (83), у 2019 р. загалом у світі було зареєстровано 229 млн випадків захворювання та 409 тис смертельних випадків. У 2021 р. ВООЗ було опубліковано Настанову щодо боротьби з малярією (84) для надання комплексних консультативних рекомендацій щодо малярії.

Шляхи найбільшої поширеності малярії та ВІЛ істотно збігаються за географічним показником. Люди, які живуть з ВІЛ, мають підвищений ризик інфікування, важкого перебігу та смертності від малярії залежно від інтенсивності поширення цієї інфекції у регіоні.

Ключовими заходами боротьби з малярією є проведення завчасної діагностики, своєчасне призначення ефективного лікування із застосуванням комбінованої терапії на основі артемізиніну, використання протимоскітних сіток, оброблених інсектицидами, а також розпилення інсектицидів у приміщеннях для контролю чисельності комарів-переносників малярії. У регіонах зі стійкою поширеністю малярії люди, які живуть з ВІЛ (як і загальне населення), мають регулярно використовувати оброблені інсектицидами протимоскітні сітки або мати можливість проводити обробку інсектицидами всередині приміщень для зменшення ризику контактування з малярією. У регіонах з високим рівнем поширеності також рекомендовано проводити профілактичне лікування під час вагітності і хіміопрофілактику малярії у періоди сезонної активності переносників. Лікування або профілактичну терапію із застосуванням сульфадоксин-піриметаміну за періодичною схемою не слід призначати людям, які живуть з ВІЛ, та ВІЛ-контактним немовлятам, які отримують профілактику ко-тримоксазолом. Періодичне профілактичне лікування малярії під час вагітності не слід проводити на додаток до профілактики ко-тримоксазолом.

Люди, які живуть з ВІЛ, у яких розвивається малярія, мають отримувати своєчасне лікування за ефективними схемами із застосуванням протималярійних препаратів. Паразитологічне підтвердження діагнозу необхідно проводити за допомогою мікроскопічного дослідження або методу експрес-діагностики в усіх осіб з підозрою на малярію. Проте навіть відсутність або несвоєчасність проведення паразитологічного підтвердження не можуть впливати на негайний початок лікування малярії.

Інформація про те, як ВІЛ-інфекція впливає на терапевтичну відповідь при застосуванні комбінованої терапії на основі артемізиніну, є обмеженою. За результатами раніше проведених досліджень, підвищення ВІЛ-асоційованої імуносупресії було пов'язано зі зниженням відповіді на протималярійне лікування. На сьогодні інформації для внесення змін до загальних рекомендацій щодо лікування малярії у людей, які живуть з ВІЛ, недостатньо.

#### **Досвід найкращих практик (2021 р.)**

При лікуванні людей з ВІЛ та неускладненою малярією, спричиненою *Plasmodium falciparum*, не слід застосовувати артезунат у комбінації з сульфадоксин-піриметаміном, якщо вони отримують ко-тримоксазол, а також слід виключити застосування артезунату у комбінації з амодіахіном, якщо вони отримують ефавіренц або зидовудин.

*Джерело:* Настанова ВООЗ щодо боротьби з малярією (84).

### Обґрунтування та доказові дані (84)

ВООЗ рекомендує застосування схем на основі DTG для АРТ першого ряду. У двох дослідженнях 2-ї фази із залученням клінічно здорових добровольців учасники отримували DTG в дозі 50 мг один раз на добу окремо або у поєднанні зі схемою із стандартним дозуванням артеметер + люмефантрин (80/480 мг) або артезунат + амодіахін (200/540 мг) (85). При комбінованому застосуванні було відзначено підвищення кліренсу DTG на 10,6% (95% ДІ 4,1–34,5%) та 26,4% (95% ДІ 14,3–51,4%) відповідно. За даними моделювання, мінімальні концентрації DTG окремо або у поєднанні зі схемами артеметер/люмефантрин або артезунат/амодіахін є завжди вищими за концентрацію DTG з поправкою на зв'язування білка, необхідну для 90% інгібування 0,064 мг/л у більш ніж 99% людей. Люди, які отримують лікування за стандартними схемами артеметер + люмефантрин або артезунат + амодіахін протягом трьох днів, не потребують коригування дози DTG.

За даними дослідження, проведеного серед дітей з неускладненою малярією в умовах високої поширеності інфекції в Африці, було виявлено зниження ризику рецидиву малярії після лікування за схемою артеметер + люмефантрин у дітей, які отримували АРТ за схемою на основі LPV/r, порівняно до АРТ на основі ННІЗТ. При оцінюванні фармакокінетики у цих дітей та здорових добровольців було виявлено значне підвищення впливу люмефантрину та зниження впливу дигідроартемізиніну при АРТ на основі LPV/r, але без виникнення побічних реакцій. І навпаки, АРТ на основі EFV супроводжувалась зменшенням сприйнятливості до люмефантрину у 2–4 рази серед здорових добровольців та дорослих і дітей з малярією, разом з тим було відзначено збільшення кількості випадків рецидиву малярії після завершення курсу лікування. Необхідним є проведення ретельного моніторингу. Підвищення дозування у схемі артеметер + люмефантрин при одночасному застосуванні схеми АРТ на основі EFV ще не досліджено. При застосуванні люмефантрину та інших схем АРТ на основі ННІЗТ, а саме – NVP і ETR, не було виявлено стійких побічних реакцій, які потребували б коригування дози.

При дослідженні застосування хініну тільки з LPV/r або виключно з RTV у здорових добровольців було отримано суперечливі результати. Отриманих даних було недостатньо для обґрунтованого коригування дози. Застосування одноразової дози атоваквону/прогуанілу з EFV, LPV/r або ATV/r супроводжувалося значним зменшенням площі під кривою «концентрація/термін впливу» для атоваквону (у 2–4 рази) та прогуанілу (у 2 рази), що цілком може поставити під сумнів ефективність лікування або профілактики. Наявних доказових даних для зміни поточних рекомендацій щодо дозування у мг/кг маси тіла недостатньо; проте у цих осіб також слід проводити ретельний моніторинг.

## 6.7. Виразка Бурулі

### Передумови

Виразка Бурулі, виникнення якої спричинює *Mycobacterium ulcerans*, є значною проблемою для здоров'я малозабезпечених верств населення у віддалених сільських регіонах Африки на південь від Сахари і є третім за поширеністю мікобактеріальним захворюванням після ТБ та прокази (86, 87). Майже 50% постраждалих – це люди молодше 15 років, які живуть у віддалених сільських регіонах і практично не мають доступу до медичних послуг (88).

### Виразка Бурулі та ВІЛ

У регіонах Африки на південь від Сахари, в яких виразка Бурулі є ендемічною, також дуже поширена ВІЛ-інфекція, причому показники поширеності серед дорослого населення становлять від 1 до 5% (89). За попередніми даними, наявність ВІЛ-інфекції може підвищити ризик розвитку виразки Бурулі (90–92). При проведенні досліджень щодо поширеності у Беніні, Камеруні та Гані було встановлено, що люди з виразкою Бурулі у 3–8 разів частіше інфіковані ВІЛ, ніж люди без виразки Бурулі (90, 92). ВІЛ може вплинути на клінічну картину тяжкості перебігу виразки Бурулі; також було відзначено підвищення частоти виникнення множинних більш великих уражень виразки Бурулі серед людей, які живуть з ВІЛ. Виразка Бурулі частіше зустрічається у людей, які живуть з ВІЛ, із низькою кількістю клітин CD4, а розмір уражень виразки Бурулі може збільшуватися, якщо кількість клітин CD4 знижується (91–96).

Виразка Бурулі може виникнути на фоні запального СВІС після початку АРТ (97).

### Діагностика

В ендемічних регіонах досвідчений медичний працівник зазвичай може діагностувати виразку Бурулі за клінічними ознаками (86). Для підтвердження діагнозу використовують молекулярне дослідження за методом ПЛР для виявлення *M. ulcerans* (89, 98). Якщо підтвердження за методом ПЛР неможливе, можна використовувати будь-який з наступних методів або їх комбінацію: пряме дослідження мазка, ПЛР, гістопатологію та культуральне дослідження (не для діагностики та лікування). При виразкових ураженнях на початку лікування антибіотиками для прямого дослідження мазка, культурального дослідження та ПЛР слід брати мазки з підритих контурів виразки. Мазки також слід брати наприкінці курсу лікування антибіотиками (якщо виразка не зажила або показана операція) для визначення відповіді на лікування. При невиразкових ураженнях перед початком лікування антибіотиками слід взяти зразок за допомогою пункційної тонкоголкової аспіраційної біопсії з вірогідного центру ураження для мікробіологічного аналізу (пряме дослідження мазка, ПЛР та культуральне дослідження). При необхідності проведення гістопатологічного аналізу зразок також можна отримати за допомогою щипкової і хірургічної біопсії. ВООЗ опубліковано Настанову щодо процедури взяття зразків для проведення лабораторного підтвердження діагнозу (99).

Поширеними диференціальними діагнозами є тропічна фагеденічна виразка, некротичний фасціт, венозна виразка (особливо серед людей похилого віку), діабетична виразка, виразки, пов'язані із серпоподібноклітинною анемією, фрамбезія, шкірний ТБ, проказа, шкірний лейшманіоз та злякисна виразка шкіри (86).

#### **Клінічні міркування**

На сьогодні рекомендоване лікування виразки Бурулі включає застосування антибіотиків – поєднання рифампіцину з кларитроміцином або моксифлоксацином (4). АРТ на основі DTG рекомендовано як кращий варіант схеми першого ряду для дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ і розпочинають АРТ, який також рекомендовано для осіб без виразки Бурулі. Через фармакокінетичну взаємодію при одночасному застосуванні з рифампіцином рекомендовано підвищити дозу DTG до 50 мг з прийомом двічі на добу. При використанні альтернативних схем першого та другого ряду слід враховувати ті самі принципи, що і для людей з ВІЛ без виразки Бурулі (див. розділ 4). Взаємодія кларитроміцину та EFV значно знижує концентрацію кларитроміцину, що призводить до потенційного зменшення його ефективності і підвищення ризику виникнення токсичності (шкірне висипання). Тому рифампіцин та кларитроміцин у поєднанні з EFV слід застосовувати з обережністю. Застосування рифампіцину призводить до зниження концентрації більшості ПП, тому їх призначення слід уникати під час лікування виразки Бурулі антибіотиками. Якщо людина вже отримує лікування за схемою на основі ПП, бажано ПП змінити на DTG (з коригуванням дози) (4).

Рекомендовано співробітництво із програмами боротьби з ТБ на всіх рівнях, особливо при плануванні закупівель лікарських засобів, використанні лабораторних мереж та проведенні моніторингу щодо потенційної резистентності до антибіотиків. Взаємодія із програмами протидії ВІЛ та СНІДу на всіх рівнях має важливе значення для лікування людей з виразкою Бурулі, які можуть бути інфіковані ВІЛ. Наявність мережі лабораторій з можливістю проведення високоякісної діагностики виразки Бурулі на основі ПЛР має важливе значення в ендемічних африканських країнах (98).

У вставці 6.4 наведено перелік основних рекомендацій з лікування виразки Бурулі у людей, які живуть з ВІЛ.

#### **Вставка 6.4. Коінфекція ВІЛ та виразки Бурулі: основні рекомендації**

- Всім людям з виразкою Бурулі слід пройти високоякісне тестування на ВІЛ та консультування у медичному закладі.
- Комбіноване лікування виразки Бурулі антибіотиками слід починати перед АРТ і проводити протягом восьми тижнів.
- Рекомендована комбінація – рифампіцин плюс кларитроміцин. Дозу DTG необхідно скорегувати через медикаментозну взаємодію з рифампіцином; цю схему лікування антибіотиками слід застосовувати з обережністю у поєднанні зі схемами АРТ із вмістом EFV. Альтернативною схемою лікування антибіотиками є рифампіцин плюс моксифлоксацин.
- Рекомендовано якнайшвидше розпочинати АРТ в усіх людей з



коінфекцією виразки Бурулі та ВІЛ незалежно від клінічної стадії за класифікацією ВООЗ та/або кількості клітин CD4.

- Кожна людина з виразкою Бурулі та ВІЛ має пройти інтенсивний скринінг на ТБ до початку антибактеріального лікування та АРТ.
- Усім людям з коінфекцією виразки Бурулі та прогресуючою ВІЛ-інфекцією слід надавати пакет послуг з лікування та догляду, що складається зі скринінгу, лікування та/або профілактики основних опортуністичних інфекцій, швидкого початку АРТ та посиленних заходів щодо прихильності до лікування.
- У програмах має бути впроваджено систему моніторингу та звітності для спостереження і оцінювання результатів боротьби з виразкою Бурулі та ВІЛ.

*Джерело: Ведення коінфекції виразки Бурулі/ВІЛ: технічний огляд (100).*

## 6.8. Лейшманіоз

### Передумови

Лейшманіоз – це група захворювань, виникнення яких спричинює рід паразитів лейшманії. Трьома основними формами лейшманіозу є вісцеральний (також відомий як кала-азар, найбільш небезпечна форма захворювання), шкірний (найбільш поширений) та шкірно-слизовий (101). Виникнення лейшманіозу спричинюють найпростіші паразити лейшманії, які передаються з укусом інфікованих самок кровосисних піщаних мух. Це тропічне захворювання, якому не приділяють достатньої уваги; воно непропорційно вражає людей з малозабезпечених та маргіналізованих груп населення, які мають обмежений доступ до медичного послуг. За даними ВООЗ, у 2018 р. понад 95% нових випадків було відзначено у 10 країнах: Бразилії, Китаї, Ефіопії, Індії, Іраку, Кенії, Непалі, Сомалі, Південному Судані та Судані (101). Хоча лише у невеликої частини людей, інфікованих паразитами лейшманії, зрештою розвивається захворювання; за підрахунками, щорічно реєструють від 700 тис до 1 млн нових випадків захворювання. Останніми десятиліттями підвищився рівень захворюваності на вісцеральний лейшманіоз, що зустрічається у людей, які живуть з ВІЛ (102).

### Лейшманіоз та ВІЛ

Вісцеральний лейшманіоз є небезпечною ВІЛ-асоційованою опортуністичною інфекцією, поширеною у деяких регіонах (103). Ці два захворювання посилюють одне одного, водночас люди, які живуть з ВІЛ, є особливо вразливими до вісцерального лейшманіозу, який прискорює реплікацію ВІЛ і прогресування захворювання (103). Наявність супутньої ВІЛ-інфекції підвищує ризик розвитку активної форми вісцерального лейшманіозу у 100–2320 разів (103). У ендемічних щодо вісцерального лейшманіозу регіонах більшість людей мають безсимптомний перебіг інфекції (104). На сьогодні щонайменше 42 країни світу повідомили про випадки коінфекції ВІЛ та лейшманіозу відтоді як було зареєстровано перший випадок у 1985 р. (105).

У Південній Європі до 70% випадків вісцерального лейшманіозу серед дорослих пов'язані з ВІЛ-інфекцією (103), хоча кількість нових випадків значно зменшилась з кінця 1990-х років, здебільшого через розширення доступу до АРТ. У тих регіонах, де доступ до АРТ обмежений або лейшманіоз часто зустрічається при прогресуючій ВІЛ-інфекції, поширеність коінфекції вісцерального лейшманіозу неухильно зростає. На півночі Ефіопії зафіксовано високий рівень ВІЛ-інфекції серед людей з вісцеральним лейшманіозом, який становить від 15 до 35% (106). В Індії поширеність коінфекції вісцерального лейшманіозу та ВІЛ серед загальної кількості зареєстрованих випадків підвищилась з 0,9% у 2000 р. до 3,8% у 2018 р. За даними дослідження, проведеного в Біхарі, з 2077 послідовних випадків підтвердженого вісцерального лейшманіозу 5,6% осіб віком від 14 років жили з ВІЛ; половина з них не знали про особистий ВІЛ-статус (107).

### **Клінічні прояви коінфекції ВІЛ та вісцерального лейшманіозу**

Клінічні прояви вісцерального лейшманіозу у людей, які живуть з ВІЛ, часто нетипові і стосуються різних органів (як-от шлунково-кишкового тракту, черевної порожнини, легенів, плевральної порожнини та шкіри), особливо у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією та/або низькою кількістю клітин CD4. Наявність інших супутніх опортуністичних інфекцій є поширеним явищем і може ускладнити завчасну клінічну діагностику вісцерального лейшманіозу. Було описано випадки вісцерального лейшманіозу серед людей із запальним СВІС, які живуть з ВІЛ та мають латентну інфекцію, або серед людей, які пройшли лікування вісцерального лейшманіозу та отримують АРТ (103).

### **Діагностика**

Лабораторним підтвердженням вісцерального лейшманіозу є отримання позитивного результату паразитологічного дослідження (мікроскопічне дослідження кісткового мозку, селезінки, печінки, лімфатичних вузлів, крові або культуральне дослідження зразків біопсії чи аспірату) та/або позитивного результату серологічного дослідження (непряма реакція флуоресцентних антитіл, ІФА, тест на антиген гК39 або тест на пряму аглютинацію) чи ПЛР (103). При встановленні діагнозу вісцерального лейшманіозу враховують клінічні ознаки та результати паразитологічних або серологічних досліджень (зокрема діагностичних експрес-тестів). При шкірному і шкірно-слизовому лейшманіозі серологічні тести мають обмежену діагностичну цінність, а для підтвердження діагнозу слід враховувати клінічні прояви та результати паразитологічних досліджень (101). У людей з коінфекцією ВІЛ та вісцерального лейшманіозу діагностичні тести є менш ефективними, а серологічні тести мають нижчу чутливість і специфічність; за наявності коінфекції паразитарне навантаження вище, а локалізація може бути нетиповою (103).

### **Лікування**

ВООЗ опубліковано настанову щодо лікування коінфекції вісцерального лейшманіозу та ВІЛ у країнах Східної Африки і Південно-Східній Азії (103), в якій рекомендовано застосування ліпосомального амфотерицину В у комбінації з мілтефозином як пріоритетної схеми лікування для підвищення терапевтичної ефективності та зниження токсичності. Проведення вторинної профілактики після першого випадку вісцерального лейшманіозу рекомендовано в усіх людей з коінфекцією ВІЛ та вісцерального лейшманіозу для зниження ризику рецидиву; методи профілактики коротко описано в цьому розділі. Оптимальне клінічне ведення людей з коінфекцією ВІЛ та вісцерального лейшманіозу спрямоване на лікування вісцерального лейшманіозу, а також досягнення невизначального рівня вірусного навантаження ВІЛ завдяки завчасному початку АРТ (104, 108).

### **Вагітність (103)**

На сьогодні бракує даних щодо лікування вісцерального лейшманіозу під час вагітності. Загроза летального наслідку у матері, плода та новонародженого від лейшманіозу є набагато вищим за ризик виникнення побічних реакцій через застосування лікарських засобів. Було описано випадки спонтанних викиднів, народження з низькою для гестаційного віку масою тіла та вродженим лейшманіозом за відсутності лікування. Загалом, застосування амфотерицину В дезоксихолату та ліпідних препаратів є найкращими варіантами лікування при вісцеральному лейшманіозі. Серед матерів, які отримували ліпосомальний амфотерицин В, не було відзначено випадків викиднів або вертикальної передачі інфекції. Проте комбінований режим лікування вісцерального лейшманіозу у людей, які живуть з ВІЛ, передбачає застосування мілтефозину, який потенційно є ембріотоксичним і тератогенним, отже його не слід застосовувати під час вагітності. Рекомендовано під час вагітності проводити ретельний моніторинг щодо фетотоксичності використовуваних препаратів.

### **Міркування щодо впровадження**

Засоби для діагностики вісцерального лейшманіозу та препарати для його лікування мають бути доступними, недорогими і зручними для використання як у системах охорони здоров'я, так і для всіх пацієнтів (109). Ліпосомальний амфотерицин В та мілтефозин зазначено у Переліку основних лікарських засобів ВООЗ (110). Координація між програмами лікування лейшманіозу та ВІЛ має важливе значення (111).

### **Рекомендації з лікування вісцерального лейшманіозу у людей, які живуть з ВІЛ (2021 р.)**

*Люди з коінфекцією вісцерального лейшманіозу та ВІЛ у Східній Африці*  
Ліпосомальний амфотерицин В (загалом до 30 мг/кг: по 5 мг/кг у 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й та 11-й дні) + мілтефозин (100 мг/добу протягом 28 днів)  
(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

*Люди з коінфекцією вісцерального лейшманіозу та ВІЛ у Південно-Східній Азії*

Ліпосомальний амфотерицин В (загалом до 30 мг/кг: по 5 мг/кг у 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й та 11-й дні) + мілтефозин (100 мг/добу протягом 14 днів) *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*.

Необхідно забезпечити вторинну профілактику після першого випадку вісцерального лейшманіозу в усіх людей з коінфекцією вісцерального лейшманіозу та ВІЛ *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*.

### **Основні міркування**

Якщо діагностовано вісцеральний лейшманіоз, слід проводити регулярний скринінг на ТБ та здійснювати подальше спостереження.

Слід розглянути можливість продовження терапії у людей з недостатньою відповіддю на лікування після виключення інших захворювань.

Якщо мілтефозин недоступний, слід розглянути можливість використання монотерапії ліпосомальним амфотерицином В (загалом до 40 мг/кг) відповідно до зазначених рекомендацій.

Необхідно забезпечити комплексне клінічне ведення, зокрема відповідне лікування ВІЛ та додаткове харчування.

Слід забезпечити доступ до засобів контрацепції і тестування на вагітність для жінок репродуктивного віку до призначення мілтефозину.

*Джерело:* Настанова ВООЗ з лікування вісцерального лейшманіозу у людей з коінфекцією ВІЛ у Східній Африці та Південно-Східній Азії (103).

## **6.9. Рак шийки матки**

### **Передумови**

Рак шийки матки, злоякісне новоутворення, яке піддається профілактиці та лікуванню, є четвертим найбільш поширеним видом раку серед жінок загалом у світі: за підрахунками, у 2018 р. було зареєстровано близько півмільйона нових випадків (112). Щорічна смертність від раку шийки матки серед жінок становить понад 311 000 випадків, причому 87% припадає на жінок, що проживають у країнах з низьким та середнім рівнем доходу (104). Хоча лише приблизно 5% усіх випадків раку шийки матки загалом у світі пов'язані з ВІЛ-інфекцією, частка жінок, які живуть з ВІЛ, серед пацієток з раком шийки матки значною мірою залежить від регіону через різну поширеність ВІЛ. У регіонах з високим рівнем поширеності ВІЛ частка випадків ВІЛ-асоційованого раку шийки матки є високою і становить понад 40% у дев'яти країнах порівняно до менш ніж 5% у 122 країнах з більш низьким рівнем поширеності ВІЛ (113).

У жінок, які живуть з ВІЛ, ризик розвитку раку шийки матки у шість разів вищий, ніж у жінок без ВІЛ-інфекції (113), а рак шийки матки класифікують як СНІД-індикаторне захворювання (114). Вищий ризик пов'язаний з підвищеною схильністю до інфікування ПВЛ, зниженням

вірогідності регресії передракових уражень, більш швидким прогресуванням раку та більш високою частотою рецидивів після лікування (115–117). Впровадження АРТ дозволило значно знизити показники смертності, пов'язаної зі СНІДом, та збільшити очікувану тривалість життя: за підрахунками, у 2019 р. загалом у світі понад 19 млн жінок продовжуватимуть жити з ВІЛ (118).

Відповідно до заклику ВООЗ у 2018 р. 194 країни колективно прийняли рішення ліквідувати рак шийки матки як проблему громадської охорони здоров'я (119, 120). Глобальною стратегією ВООЗ на період до 2030 р. передбачено досягнення наступних цілей: 90% дівчат мають бути повністю вакциновані від ПВЛ до 15 років; 70% жінок мають проходити скринінг за допомогою високоефективного тесту у 35 років і повторно у 45 років; 90% жінок, у яких виявлено захворювання шийки матки, мають отримати лікування.

### **Нові рекомендації щодо скринінгу та лікування для попередження раку шийки матки**

У 2021 р. ВООЗ було опубліковано оновлену настанову щодо скринінгу та лікування для попередження раку шийки матки (121), у якій наведено 14 нових рекомендацій і зауваження з досвіду найкращих практик для жінок, які живуть з ВІЛ. У таблиці 6.4 узагальнено рекомендації для жінок, які живуть з ВІЛ. Скринінг спрямований на виявлення передракових уражень, які можна вилікувати до того, як вони переростуть у рак. Жінкам, які живуть з ВІЛ і мають доступ до медичної допомоги, слід проходити клінічне обстеження не рідше одного разу на шість місяців, що дає можливість провести скринінг на рак шийки матки та вжити терапевтичних заходів поряд з відповідним подальшим спостереженням.

У настанові ВООЗ 2021 р. (121) наведено рекомендації щодо програм скринінгу та лікування для попередження раку шийки матки.

### **Доказові дані**

Було проведено систематичний огляд опублікованих даних щодо впливу втручань (зокрема тестування) на результати, а також визначення точності скринінгових тестів як серед загального населення, так і серед жінок, які живуть з ВІЛ. Для дослідження вікового діапазону щодо виникнення раку шийки матки та цервікальної інтраепітеліальної неоплазії серед жінок, які живуть з ВІЛ, було проведено метааналіз індивідуальних даних пацієнтів.

Також використовували математичну модель Policy1-Cervix для оцінювання ризику основних результатів впровадження пріоритетних стратегій скринінгу та лікування у 78 країнах з низьким і середнім рівнем доходу (122–124). В Об'єднаній Республіці Танзанія використовували окрему модель для виявлення раку шийки матки у жінок, які живуть з ВІЛ, для оцінювання результатів лікування (125). Результати лікування оцінювали протягом усього життя людей з певних вікових когорт, які відповідали вимогам для проведення скринінгу до 2030 р. і надалі, та враховували захворюваність і смертність від раку шийки матки, лікування передракових станів та додаткові випадки передчасних пологів в результаті такого лікування.

Жінкам і дівчатам віком від 15 років незалежно від попереднього результату скринінгу на рак шийки матки або етапу лікування було запропоновано взяти участь в анонімному добровільному опитуванні. Опитування проводили через Міжнародний союз боротьби із раком, консультативні та ініціативні групи ВООЗ для жінок, які живуть з ВІЛ, і поширювали через регіональні координаційні центри ВООЗ з ініціативи щодо ліквідації раку шийки матки.

**Таблиця 6.5. Короткий огляд рекомендацій ВООЗ щодо скринінгу та лікування для попередження раку шийки матки у жінок, які живуть з ВІЛ**

Рекомендації для жінок, які живуть з ВІЛ	Статус рекомендації
<p>ВООЗ рекомендує використовувати виявлення ДНК ПВЛ як первинний скринінговий тест замість візуального огляду шийки матки із застосуванням оцтової кислоти або цитології для скринінгу та лікування у жінок, які живуть з ВІЛ.</p> <p><b>Примітка.</b> Наявні цитологічні програми належної якості для проведення первинного скринінгового тесту слід продовжувати, доки не буде впроваджено тестування ДНК ПВЛ; наявні програми, в яких використовують візуальний огляд шийки матки із застосуванням оцтової кислоти в якості первинного скринінгу, необхідно оперативно змінити через проблематичність забезпечення належної якості.</p>	<p><i>Наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних</i></p>
<p>ВООЗ пропонує використовувати первинний скринінговий тест на ДНК ПВЛ із сортуванням для профілактики раку шийки матки серед жінок, які живуть з ВІЛ.</p>	<p><i>Умовна рекомендація, помірна якість доказових даних</i></p>
<p>При проведенні скринінгу, сортування та лікування з використанням методу виявлення ДНК ПВЛ в якості первинного скринінгового тесту ВООЗ пропонує використовувати часткове генотипування, кольпоскопію, візуальний огляд шийки матки із застосуванням оцтової кислоти або цитологію при сортуванні жінок, які живуть з ВІЛ, після отримання позитивного результату тестування на ДНК ПВЛ.</p> <p><b>Примітка.</b> Переваги, ризики та програмні витрати варіантів сортування є подібними, тому вибір методу сортування залежатиме від можливості впровадження, професійної підготовки персоналу, забезпечення якості програми і наявності ресурсів у країні. Генотипування ПВЛ типів 16/18 може бути інтегровано до тесту ДНК ПВЛ.</p>	<p><i>Умовна рекомендація, помірна якість доказових даних</i></p>
<p>При проведенні тестування на ДНК ПВЛ ВООЗ пропонує використовувати зразки, взяті медичним працівником, або зразки, зібрані самотійно.</p>	<p><i>Умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i></p>

<b>Рекомендації для жінок, які живуть з ВІЛ</b>	<b>Статус рекомендації</b>
<p>ВООЗ пропонує розпочати регулярний скринінг на рак шийки матки серед жінок, які живуть з ВІЛ, віком від 25 років.</p> <p><b>Примітка.</b> За доказовими даними помірної якості, лише деякі жінки, які живуть з ВІЛ, віком молодше 25 років, ймовірно мають рак шийки матки. Ця рекомендація стосується жінок, які живуть з ВІЛ, незалежно від того, у якому віці вони вперше отримали позитивний результат тестування на ВІЛ.</p>	<p><i>Умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i></p>
<p>По досягненню віку у 50 років ВООЗ пропонує припиняти скринінг після отримання двох послідовних негативних результатів тестування відповідно до рекомендованої періодичності планового скринінгу у жінок, які живуть з ВІЛ.</p> <p><b>Примітка.</b> Візуальний огляд шийки матки із застосуванням оцтової кислоти та абляційне лікування не підходять для обстеження жінок, у яких не візуалізується зона трансформації. Недостатня візуалізація характерна для періоду після менопаузи.</p>	<p><i>Умовна рекомендація, дуже низька достовірність</i></p>
<p>Пріоритетну увагу слід приділяти обстеженню жінок, які живуть з ВІЛ, віком 25–49 років. За наявності засобів для ведення жінок у постменопаузі пріоритет також слід надавати жінкам, які живуть з ВІЛ, віком 50–65 років та жінкам, які раніше не проходили обстеження.</p>	<p><i>Досвід найкращих практик</i></p>
<p>ВООЗ пропонує проведення регулярного скринінгу кожні 3–5 років з використанням тестування на ДНК ПВЛ як основного скринінгового тесту серед жінок, які живуть з ВІЛ.</p>	<p><i>Умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i></p>
<p>Якщо тестування на ДНК ПВЛ ще не впроваджено, ВООЗ пропонує проведення регулярного скринінгу кожні три роки з використанням візуального огляду шийки матки із застосуванням оцтової кислоти або цитології в якості первинного скринінгового тесту серед жінок, які живуть з ВІЛ.</p>	<p><i>Умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i></p>
<p>При переході до програми з рекомендованим регулярним інтервалом скринінгу корисним є проведення скринінгу навіть всього два рази у житті.</p>	<p><i>Досвід найкращих практик</i></p>
<p>ВООЗ пропонує у жінок, які живуть з ВІЛ, які отримали позитивний результат первинного скринінгового тесту на ДНК ПВЛ та негативний результат послідовного сортувального тесту, повторно проводити тестування на ДНК ПВЛ через 12 міс і, у разі отримання негативного результату, переходити до рекомендованої періодичності планового скринінгу.</p>	<p><i>Умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i></p>

<b>Рекомендації для жінок, які живуть з ВІЛ</b>	<b>Статус рекомендації</b>
<p>ВООЗ пропонує у жінок, які живуть з ВІЛ, які отримали позитивний результат первинного скринінгового тесту на цитологію та результати послідовної кольпоскопії з показниками в межах норми, повторно проводити тестування на ДНК ПВЛ через 12 міс і, у разі отримання негативного результату, переходити до рекомендованої періодичності планового скринінгу.</p>	<p><i>Умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i></p>
<p>ВООЗ пропонує у жінок, які живуть з ВІЛ, які отримували лікування гістологічно підтвердженої дисплазії CIN2/3, аденокарциноми <i>in situ</i> або отримували лікування на підставі позитивного результату скринінгового тесту, повторно проводити тестування через 12 міс, за можливості, з використанням тесту на ДНК ПВЛ, а не цитології, візуального огляду шийки матки із застосуванням оцтової кислоти або використанням обох цих методів і, у разі отримання негативного результату, знову проводити повторне тестування через 12 міс, і якщо знову отримано негативний результат повторного тестування, переходити до рекомендованої періодичності планового скринінгу.</p>	<p><i>Умовна рекомендація, низька якість доказових даних</i></p>
<p>У міру впровадження програм тестування на ДНК ПВЛ рекомендовано використовувати цей тест під час повторного скринінгу жінок, які живуть з ВІЛ, незалежно від того, який тест було використано при попередньому скринінгу. Якщо впроваджено програми з цитологічним дослідженням або візуальним оглядом шийки матки із застосуванням оцтової кислоти в якості первинного скринінгового тесту, повторне обстеження з використанням того ж тесту слід продовжувати, доки не буде проведено тестування ДНК ПВЛ.</p>	<p><i>Досвід найкращих практик</i></p>

*Джерело:* Настанова ВООЗ щодо скринінгу та лікування передракових уражень для попередження раку шийки матки (126).

**Досвід найкращих практик  
для загального населення та жінок, які живуть з ВІЛ**

Належною практикою вважається надання лікування жінці протягом шести місяців з моменту прийняття рішення про терапію, оскільки це дозволить уникнути зниження ефективності лікування. Проте у вагітних жінок належною практикою передбачено відстрочення лікування до закінчення терміну вагітності.

Якщо лікування не було проведено протягом зазначеного терміну, належною практикою вважається повторне обстеження жінки до початку лікування.



### Рекомендація

ВООЗ пропонує у жінок з гістологічно підтвердженою аденокарциномою *in situ* застосування широкої петльової ексцизії зони трансформації або кріоконізації (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

**Примітка.** Петльова ексцизія може бути кращим варіантом для жінок репродуктивного віку за умови доступності цього методу та наявності кваліфікованих спеціалістів. Кріоконізація може бути кращим варіантом за необхідності інтерпретації країв гістологічного зразка.

*Джерело:* Настанова ВООЗ щодо скринінгу та лікування передракових уражень для попередження раку шийки матки (126).

### Короткий виклад процесу прийняття рішень, статусу і рівня доказовості рекомендацій

Було надано наполегливу рекомендацію для проведення тестування на ДНК ПВЛ у жінок, які живуть з ВІЛ, в якості первинного скринінгового тесту, оскільки зниження показників захворюваності на рак шийки матки і смертності при використанні такого підходу є більш вірогідним, ніж заподіяння потенційної шкоди, як-от передчасні пологи. Порівнюючи з візуальним оглядом шийки матки із застосуванням оцтової кислоти або цитологічним дослідженням в якості первинного скринінгового тесту, використання тесту на ДНК ПВЛ може виявитися більш корисним. Тестування на ДНК ПВЛ є прийнятним для жінок та закладів охорони здоров'я, доцільним і навряд чи призведе до нерівності у наданні медичних послуг. Проте у деяких країнах тестування на ДНК ПВЛ ще недоступне, тому наявні програми належної якості необхідно продовжувати застосовувати, допоки не буде запроваджено тестування на ДНК ПВЛ.

Було надано умовну рекомендацію для використання тестування на ДНК ПВЛ із сортуванням на відміну від тестування на ДНК ПВЛ з подальшим лікуванням, оскільки проведення сортувального тесту може дозволити знизити потенційний ризик при мінімальному впливі на користь. Можливості практичного впровадження та обсяг необхідних ресурсів для проведення різних сортувальних тестів варіюються залежно від вибору тесту.

Загалом, враховуючи всі стратегії скринінгу та лікування, було відзначено більш значне зниження кількості випадків раку шийки матки, смертності та уражень CIN2/3 у жінок, які живуть з ВІЛ, порівняно до показників у загальній популяції жінок. Було отримано незначну кількість даних щодо впливу АРТ на ураження, пов'язані з ПВЛ, у ВІЛ-інфікованих жінок, які отримують АРТ, хоча кількість доказових даних зростає; тому не було надано рекомендацій, пов'язаних з використанням АРВ-препаратів.

Щодо віку, в якому слід починати скринінг, при проведенні метааналізу індивідуальних даних пацієнтів, математичного моделювання та дослідження захворюваності на рак шийки матки і цервікальну інтраепітеліальну неоплазію за віком було отримано доказові дані низької якості на користь початку скринінгу у 25 років, а не у 20 чи 30 років. Початок скринінгу у цьому віці,

ймовірно, буде прийнятним для зацікавлених сторін, доцільним і потребуватиме меншого обсягу ресурсів, ніж більш ранній початок скринінгу. У зазначених вище дослідженнях було отримано доказові дані дуже низької якості (враховуючи невелику кількість жінок у спостереженні, які повідомляли про рак шийки матки або цервікальну інтраепітеліальну неоплазію) щодо збереження ризику розвитку раку шийки матки та інших уражень. Тому було запропоновано продовжувати скринінг після досягнення віку у 50 років з регулярною періодичністю до отримання двох послідовних негативних результатів скринінгу. Було надано умовну рекомендацію щодо періодичності скринінгу, враховуючи дані моделювання, які демонструють, що періодичність проведення скринінгу кожні три або п'ять років з тестуванням на ДНК ПВЛ (або цитологічним дослідженням чи візуальним оглядом шийки матки із застосуванням оцтової кислоти) може мати більше користі, але й може призвести до збільшення кількості процедур (отже, шкоди), порівняно до більш тривалої періодичності.

Було надано умовну рекомендацію з тестування на ДНК ПВЛ через 12 міс після лікування та після отримання негативного результату сортування незалежно від результатів початкового скринінгового тесту, оскільки це може принести більше користі і менше шкоди.

#### **Вакцинація проти ПВЛ**

Вакцинацію проти ПВЛ слід впроваджувати у межах скоординованої стратегії профілактики раку шийки матки. Рекомендована цільова група населення для профілактики раку шийки матки: дівчата віком 9–14 років, до початку статевого життя (127). Режим із введенням трьох доз (0, 1–2 та 6 міс) слід застосовувати в усіх випадках, коли вакцинацію розпочинають у віці від 15 років, зокрема в осіб молодше 15 років з послабленим імунітетом та/або позитивним ВІЛ-статусом (незалежно від статусу АРТ) (127). Скринінг на ПВЛ-інфекцію або ВІЛ-інфекцію перед вакцинацією проти ПВЛ не потрібен (127).

#### **Додаткові рекомендації (126)**

За даними низького рівня доказовості, отриманими при проведенні систематичного огляду, різниця у частоті виникнення рецидивів аденокарциноми *in situ* після кріоконізації чи електрохірургічної ексцизії, а також у частоті виникнення таких ускладнень, як генералізована інфекція та кровотеча, може бути незначною або взагалі відсутньою; також було виявлено вищий ризик передчасних пологів при наступних вагітностях після проведення кріоконізації порівняно до електрохірургічної ексцизії. При проведенні систематичного огляду у переглянутих дослідженнях не було враховано ВІЛ-статус, але Група з розробки настанови погодила з тим, що дані можуть бути екстрапольовані на жінок, які живуть з ВІЛ. Кріоконізацію виконують в операційній, тому можливість проведення процедури може бути обмеженою у деяких країнах, більш вартісною і менш прийнятною для жінок порівняно до широкої петльової ексцизії зони трансформації. До того ж для успішного проведення електрохірургічної ексцизії може знадобитися вища кваліфікація.

Наприкінці 2021 р. очікується публікація Настанови ВООЗ щодо впровадження цих рекомендацій.

## 6.10. Неінфекційні захворювання

### Рекомендація (2016 р.)

В усіх людей, які живуть з ВІЛ, слід проводити оцінювання та відстежувати ризик виникнення серцево-судинних захворювань відповідно до стандартних протоколів, рекомендованих для загального населення (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*)<sup>a</sup>.

<sup>a</sup>Протокол комплексу основних заходів ВООЗ щодо неінфекційних захворювань (PEN) для первинної медико-санітарної допомоги в умовах обмежених ресурсів стосується скринінгу на серцево-судинні захворювання у людей із такими ознаками: вік понад 40 років, курці, наявність артеріальної гіпертензії або цукрового діабету, ожиріння (жінки з окружністю талії >90 см та чоловіки із окружністю талії >110 см), наявність цукрового діабету або ранніх серцево-судинних захворювань у сімейному анамнезі.

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (51).

### Досвід найкращих практик (2016 р.)

Стратегії з профілактики і зниження ризику виникнення серцево-судинних захворювань шляхом усунення таких факторів, як високий артеріальний тиск, куріння, ожиріння, неправильне харчування і недостатня фізична активність, повинні застосовуватися до всіх людей, які живуть з ВІЛ.

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (51).

### Передумови та обґрунтування

На неінфекційні захворювання, зокрема артеріальну гіпертензію, серцево-судинні захворювання, захворювання нирок, рак, хронічні респіраторні захворювання, цукровий діабет і розлади психічного здоров'я, припадає 63% смертності загалом у світі (129). На країни з низьким і середнім рівнем доходу припадає 86% випадків неінфекційних захворювань (129). Як порівняти із загальним населенням, люди, які живуть з ВІЛ, мають схильність до підвищеного ризику розвитку цілої низки хронічних неінфекційних захворювань, зокрема серцево-судинних захворювань, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ), захворювань нирок та раку (130–135).

Виникнення неінфекційних захворювань при ВІЛ-інфекції значною мірою залежить від збільшення тривалості життя завдяки отриманню АРТ, способу життя, побічних реакцій від АРВ-препаратів, хронічної імунної активації, спричиненої ВІЛ, та інших захворювань, пов'язаних зі старінням (136, 137). Серцево-судинні захворювання на сьогодні є однією з основних

причин захворюваності та смертності, не пов'язаної зі СНІДом, серед людей, які живуть з ВІЛ. Лікування як ВІЛ, так і неінфекційних захворювань потребує створення систем охорони здоров'я, які будуть здатні надавати ефективну допомогу при гострих і хронічних станах, а також підтримувати у людей розуміння необхідності дотримання режиму лікування. Лікування хронічної ВІЛ-інфекції створює можливості щодо постійного оцінювання, моніторингу та лікування неінфекційних захворювань, зокрема на рівні первинної медичної допомоги. Інтеграція таких заходів, як-от оцінювання режиму харчування, консультування та допомога з питань харчування, спонукання до припинення куріння, заохочення до активного способу життя, контролювання артеріального тиску та, за можливості, рівня холестерину в межах послуг щодо ВІЛ, може допомогти знизити пов'язані з неінфекційними захворюваннями ризики серед людей, які живуть з ВІЛ, та покращити результати лікування ВІЛ-інфекції (138, 139).

ВООЗ було визначено пакет основних заходів з боротьби із неінфекційними захворюваннями (128) та опубліковано рекомендації щодо оцінювання та ведення основних неінфекційних захворювань від первинної медичної допомоги до районних стаціонарів. Головним чином, ці заходи спрямовані на оцінювання та контроль ризику виникнення серцево-судинних захворювань, зокрема визначення підвищеного артеріального тиску, цукрового діабету 2-го типу, хронічних респіраторних захворювань (астми і ХОЗЛ) та завчасне виявлення раку молочної залози та шийки матки.

За даними декількох досліджень, люди, які живуть з ВІЛ, схильні до підвищеного ризику виникнення серцево-судинних захворювань, як порівняти з ВІЛ-негативними людьми тієї ж вікової групи, а серцево-судинні захворювання є причиною підвищення показників смертності у цій популяції (140, 141). У ході великих когортних досліджень було підтверджено, що ризик як інфаркту міокарда, так і цереброваскулярних захворювань на 40–70% вище у людей, які живуть з ВІЛ, ніж серед ВІЛ-негативних осіб контрольних груп, схожих за віком і статтю (142–147). Повідомлення про такий зв'язок були відзначені як серед людей, що отримують АРТ, так і серед осіб, які не отримували лікування. Подібні результати було також отримано серед дітей та підлітків із ВІЛ (148). Механізми, що зумовлюють зв'язок між ВІЛ та серцево-судинними захворюваннями, є багатофакторними і складаються з пов'язаної із ВІЛ хронічної імунної активації та запалення, імунодефіциту й підвищеної поширеності традиційних факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань серед людей, які живуть з ВІЛ (149–152).

Результати обсерваційних досліджень свідчать про те, що АРТ впливає на виникнення серцево-судинних захворювань, оскільки застосування деяких класів АРВ-препаратів (ІІ) призводить до порушення ліпідного обміну, що може підвищити ризик передчасного виникнення серцево-судинних захворювань (153–156). Зв'язок між НІЗТ та ризиком виникнення серцево-судинних захворювань залишається предметом дискусій. Хоча за даними декількох нещодавніх досліджень, сукупний вплив деяких НІЗТ, зокрема АВС, пов'язують з підвищеним відносним ризиком виникнення серцево-судинних

захворювань (157–160), при проведенні огляду інших досліджень такий зв'язок не було виявлено (161, 162). У декількох дослідженнях було виявлено підвищений ризик виникнення серцево-судинних захворювань серед людей, які припиняють АРТ, та осіб із визначальним рівнем вірусного навантаження (163). Було висунуто припущення, що пов'язаний з цим підвищений ризик серед людей, які живуть з ВІЛ, є результатом посилення імунної активації і хронічного запалення, які залишаються аномально високими у людей, які живуть з ВІЛ, навіть після пригнічення вірусного навантаження (149, 151). І те, і інше пов'язано з доклінічним та клінічним атеросклерозом. Таким чином, було визначено, що загалом позитивний вплив АРТ на рівень захворюваності та смертності при ВІЛ-інфекції переважає потенційний ризик виникнення серцево-судинних захворювань для людей, які живуть з ВІЛ.

У декількох настановах з ВІЛ було рекомендовано проводити скринінг на серцево-судинні захворювання у людей, які живуть з ВІЛ, із застосуванням певних засобів оцінювання ризиків для розрахунку ймовірності розвитку серцево-судинних захворювань (164–168). За даними декількох досліджень, впровадження регулярного скринінгу на серцево-судинні захворювання у людей, які живуть з ВІЛ, може покращити показники стану здоров'я і бути економічно ефективним (169–171).

За даними систематичного огляду, впровадження перевірених заходів для виявлення людей з найвищим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань та проведення первинної профілактики потенційно може знизити рівень смертності і частоту виникнення серцево-судинних захворювань; найбільш переконливі дані було отримано у дослідженнях з високою інтенсивністю терапевтичних втручань (172). Проте наявні на сьогодні методи скринінгу на серцево-судинні захворювання, розроблені для загального населення, мають помірну вибіркочну здатність для їх виявлення у людей, які живуть з ВІЛ, найбільш схильних до розвитку серцево-судинних захворювань, або визначення відповідності критеріям для терапевтичного втручання, тобто за допомогою цих методів не завжди можна виявити ризик виникнення серцево-судинних захворювань у людей з ВІЛ, тому вони мають бути скориговані або перевірені при застосуванні до цих груп населення (173–180). Дослідницькою групою проєкту «Збір даних про побічні реакції при застосуванні антиретровірусних препаратів» (D:A:D) було описано алгоритм для виявлення ризику виникнення серцево-судинних захворювань, в якому передбачено деякі характерні для ВІЛ чинники, а саме – кількість клітин CD4 та прийом АРВ-препаратів, що з більшою точністю дозволяє прогнозувати небезпечні для життя серцево-судинні захворювання (181–183). Попри те, що ця методика є важливим кроком на шляху до покращення прогнозування ризику розвитку серцево-судинних захворювань, її застосування все ще має певні обмеження, оскільки дослідження проводили серед груп населення з країн із високим рівнем доходу, що мали генетичні та поведінкові профілі ризику виникнення серцево-судинних захворювань, які відрізняються від таких у більшості людей, які живуть з ВІЛ, загалом у світі. Крім того, як і у дослідженнях, в яких повідомляли про прогнозоване

зниження безпосереднього ризику, при використанні методики дослідження D:A:D також можна значно переоцінити та недооцінити ризик розвитку серцево-судинних захворювань (176–178).

### **Міркування щодо впровадження**

У попередніх настановах ВООЗ були відсутні конкретні рекомендації щодо лікування серцево-судинних захворювань у людей з ВІЛ. Проте ще у 2010 р. ВООЗ було визначено комплекс основних заходів щодо неінфекційних захворювань (ВООЗ PEN), а також рекомендації щодо скринінгу та лікування неінфекційних захворювань серед загального населення. ВООЗ PEN (128) має низку програмних переваг для країн з обмеженими ресурсами; у цьому пакеті заходів на додаток до серцево-судинних враховано інші основні неінфекційні захворювання, тому його можна впровадити на рівні первинної медико-санітарної допомоги; його можуть використовувати не тільки лікарі; він містить мінімальний пакет заходів, що дозволяє досить точно виявляти осіб з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. При проведенні систематичного огляду не було виявлено жодних досліджень, в яких би оцінювали вплив або використання заходів ВООЗ PEN у людей, які живуть з ВІЛ, з отриманням будь-яких результатів у країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Було виявлено дослідження з використанням протоколу ВООЗ PEN серед загального населення у країнах з низьким та середнім рівнем доходу, які свідчать про економічну доцільність застосування протоколу PEN та загального оцінювання ризику (184–186). До того ж оцінювання короткострокових результатів PEN у контрольних місцевостях свідчить про значне зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань та підвищення прихильності до здорового способу життя у цільовій групі населення (184).

Також було виявлено повідомлення про розбіжності у лікуванні серцево-судинних захворювань у людей, які живуть з ВІЛ. За даними двох досліджень, люди, які живуть з ВІЛ, значно рідше отримували аспірин для профілактики серцево-судинних захворювань, ніж люди без ВІЛ-інфекції (187, 188). За іншими даними щодо надання медичної допомоги при гострому інфаркті міокарда та його наслідках, люди, які живуть з ВІЛ, отримували значно менше процедур та/або лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань, ніж люди без ВІЛ (189). Очікується, що регулярне оцінювання та управління ризиками виникнення серцево-судинних захворювань серед людей, які живуть з ВІЛ, підвищить якість та справедливість надання медичної допомоги.

Однією з основних наявних перешкод на шляху рівного доступу до профілактики серцево-судинних захворювань та надання допомоги людям, які живуть з ВІЛ, є відсутність якісних даних, що оцінюють надійні методи лікування серцево-судинних захворювань у цій популяції. Наприклад, проспективні дослідження щодо застосування статинів у людей, які живуть з ВІЛ, зазвичай були недостатньо якісними і в них не проводили оцінювання важких клінічних кінцевих наслідків терапії (190).

Результати комплексних кампаній щодо боротьби з різними захворюваннями у Лесото та Уганді, у ході яких проводили скринінг на серцево-судинні захворювання і тестування на ВІЛ, свідчать про можливість комплексного скринінгу на інфекційні та неінфекційні захворювання у межах програм протидії ВІЛ на рівні громади (191, 192). Було визначено, що покращена діагностика і облік з перенаправленням до лікування серцево-судинних захворювань також покращує прив'язку до послуг щодо ВІЛ та АРТ (193). З 2012 р. у Кенії, Нігерії та Замбії було впроваджено пілотні комплексні заходи щодо боротьби із серцево-судинними захворюваннями та ВІЛ-інфекцією; було доведено доцільність впровадження і прийнятність заходів боротьби із серцево-судинними захворюваннями у складі послуг з надання медичної допомоги при ВІЛ-інфекції (194).

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Необхідним є проведення подальших досліджень для кращого розуміння складної патофізіології атерогенезу у людей, які живуть з ВІЛ, визначення взаємозв'язку між традиційними та ВІЛ-асоційованими факторами ризику виникнення серцево-судинних захворювань, а також вивчення зміни цих взаємозв'язків під впливом АРТ. Також необхідними є проведення дослідження для визначення впливу завчасного початку АРТ на розвиток серцево-судинних захворювань, зокрема у підлітків та дітей, які живуть із ВІЛ. Необхідним є проведення досліджень для визначення засобів лікування серцево-судинних захворювань, як-от інгібітори АПФ і статини, які можуть бути корисними для зменшення запалення, пов'язаного з ВІЛ. Клінічні дослідження щодо оцінювання методів прогнозування ризику та впровадження стратегій зі зниження ризику виникнення серцево-судинних захворювань у людей, які живуть з ВІЛ, будуть вкрай затребувані.

Існує необхідність затвердження спрощених протоколів скринінгу на серцево-судинні захворювання та алгоритмів оцінювання ризику для конкретних регіонів, в яких враховуватимуть специфічні для ВІЛ фактори ризику підвищення точності. Також важливим є використання супутніх методів лікування серцево-судинних захворювань із застосуванням статинів, аспірину, антигіпертензивних препаратів і метформіну та оцінювання їх впливу на показники смертності від ВІЛ. Також необхідно провести оцінювання специфічної патофізіології, пов'язаних з нею факторів ризику та визначення оптимального лікування при виникненні ускладнень серцево-судинних захворювань, пов'язаних з ВІЛ, зокрема серцевої недостатності та злов'язної аритмії. Такі дослідження слід проводити як у країнах з високим рівнем доходу, так і в країнах з обмеженими ресурсами. За обмеженими даними когортних досліджень, ПЛЛ знижують ризик виникнення серцево-судинних захворювань. Ці результати необхідно підтвердити даними додаткових когортних досліджень з більш тривалим спостереженням (195). Хоча схеми лікування на основі ПЛЛ є високоефективними для пригнічення вірусного навантаження, їх застосування, як видається, призводить до більш швидкого набору маси тіла та ожиріння порівняно до використання схеми без ПЛЛ, що може підвищити ризик виникнення супутніх захворювань,



пов'язаних із надмірною вагою. Тому необхідним є проведення додаткових досліджень для кращого розуміння патогенезу збільшення маси тіла при застосуванні ІППІ у людей, які живуть з ВІЛ, для запобігання цьому небезпечному ускладненню (196).

## 6.11. Психічне здоров'я людей, які живуть з ВІЛ

### Рекомендація (2016 р.)

Оцінювання та лікування депресії слід включити до комплексу послуг з надання допомоги при ВІЛ-інфекції для всіх людей, які живуть з ВІЛ (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (51).

### Передумови

Люди, які живуть з ВІЛ, мають високу схильність до психічних та неврологічних порушень, а також розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин (197). При проведенні систематичного огляду з урахуванням даних як з країн із низьким, так і з високим рівнем доходу було виявлено, що депресія є одним з найбільш поширених супутніх психічних захворювань у людей, які живуть з ВІЛ (198, 199). За даними систематичного огляду щодо поширеності депресії серед людей, які живуть з ВІЛ, у країнах Африки, проведеного у 2019 р., загальний показник поширеності депресивних розладів становив 36% (95% ДІ 32–41%), а ймовірності клінічної депресії – 15% (95% ДІ 12–18%) (200). Під час іншого систематичного огляду, проведеного у 2019 р., було виявлено, що поширеність депресії серед людей, які живуть з ВІЛ, загалом у світі становить 31% (95% ДІ 28–34%).

За даними систематичного огляду, проведеного у 2015 р., показники поширеності депресії сягають 80% серед людей, які живуть з ВІЛ, проте зі значною варіативністю між дослідженнями, що зумовлено використовуваними критеріями скринінгу та діагностики (201). У багатьох дослідженнях, проведених у країнах Африки на південь від Сахари з високим рівнем поширеності ВІЛ, зазначено високий рівень поширеності симптомів депресії (202, 203).

Люди, які живуть з ВІЛ і страждають на депресію, мають нижчий рівень прихильності до лікування. Попри те, що довічне лікування ВІЛ-інфекції надає можливість виявляти та лікувати депресію у людей, які живуть з ВІЛ, медичні працівники часто не приділяють належної уваги цьому захворюванню або не розпізнають його симптоми. Лікування або відсутність лікування психічних розладів може вплинути на загальний стан здоров'я, прихильність до АРТ та утримання у системі надання допомоги, що може призвести до того, що потенційним ускладненням через побічні реакції та взаємодію між лікарськими засобами не буде приділено належної уваги (201, 204–207).

У посібнику mhGAP щодо ведення психічних, неврологічних порушень і розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин,



у неспеціалізованих закладах охорони здоров'я: програма дій із подолання прогалин у сфері психічного здоров'я, видання 2 (208) наведено вичерпні рекомендації, які ґрунтуються на доказових даних, з діагностики та лікування цілої низки психічних та неврологічних порушень, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин, а також порушень розвитку і поведінкових розладів у дітей та підлітків з акцентом на дев'яти пріоритетних психічних розладах, зокрема діагностиці та лікуванні людей із депресією. Основні оновлення передбачають спрощений алгоритм клінічної діагностики для подальшого спостереження та введення до складу нових модулів; введено модуль з рекомендаціями щодо впровадження необхідної інфраструктури із переліком відповідних ресурсів; переглянуто модулі щодо психозів, поведінкових розладів, розладів через вживання психоактивних речовин та порушень психічного здоров'я у дітей і підлітків (208). Впровадження програми mhGAP на рівні первинної медико-санітарної допомоги покращить показники виявлення та лікування депресії серед дорослих, як порівняти зі стандартними підходами до надання медичної допомоги (209).

Систематичний огляд, проведений при оновленні настанови 2015 р., було спрямовано на визначення того, чи покращують плановий скринінг і лікування депресії (зокрема за допомогою критеріїв mhGAP) рівень дотримання режиму АРТ та результати лікування серед людей, які живуть з ВІЛ (51, 208). Не було виявлено жодного дослідження, в якому б чітко було описано застосування mhGAP у цій конкретній групі.

При проведенні систематичного огляду було отримано непрямі доказові дані щодо точності використання методів скринінгу для виявлення депресії у людей, які живуть з ВІЛ, з 18 досліджень, в яких використовували 25 різних методів скринінгу, та проведено порівняння зі стандартами критеріїв діагностики депресії (51, 208). Було проведено оцінювання стандартів тестування за декількома індексами та критеріями, зокрема із врахуванням площі кожного тесту під кривою для визначення загальної точності методу (площу під кривою вище 0,9 вважали високоточним показником; від 0,7 до 0,9 – помірно точним; від 0,51 до 0,69 – низької точності) (207). Хоча при застосуванні деяких методів було відзначено дуже хороші або навіть відмінні результати у діагностиці депресії серед людей, які живуть з ВІЛ, загальний рівень доказовості був дуже низьким. Групою з розробки настанови, з огляду на відгуки кінцевих користувачів щодо прийнятності та доцільності, а також враховуючи відсутність шкідливих наслідків, було надано умовну рекомендацію.

Хоча наявність депресії відзначають частіше у людей, які живуть з ВІЛ, порівняно до загального населення, необхідним є отримання більш послідовних та вичерпних доказових даних для підтвердження того, що лікування депресії покращує результати лікування ВІЛ-інфекції. Проте лікування депресії покращує психічне здоров'я та загальне добробут людей, які живуть з ВІЛ.

Обмежені дані щодо моделі надання послуг в галузі лікування ВІЛ і охорони психічного здоров'я свідчать про те, що інтеграція сприяє

підвищенню ефективності і не призводить до збільшення вартості медичної допомоги. За даними огляду результатів лікування у країнах Африки на південь від Сахари, інтеграція послуг з охорони психічного здоров'я до наявних медичних послуг є ефективним і економічно доцільним методом розширення доступу до послуг в галузі охорони психічного здоров'я для людей, які живуть з ВІЛ, в умовах обмежених ресурсів (210). Зараз також тривають дослідження щодо економічної доцільності скринінгу та лікування депресії у людей, які живуть з ВІЛ, у країнах Африки на південь від Сахари (211). Проте необхідним є отримання більшої кількості доказових даних щодо ефективних моделей інтеграції послуг в галузі лікування ВІЛ та охорони психічного здоров'я за різних умов (212).

За даними опитування керівників національних програм протидії ВІЛ, 38% респондентів повідомили, що у деяких медичних закладах з лікування ВІЛ проводять скринінг щодо психічного здоров'я з подальшим направленням на лікування за наявності показань (51); 43% повідомили, що в них не було ані можливості пройти скринінг щодо психічного здоров'я, ані отримати лікування, доступне для людей, які живуть з ВІЛ. Жодна країна не повідомила про загальне впровадження послуг зі скринінгу та лікування порушень психічного здоров'я у закладах з лікування ВІЛ. Три головні проблеми, визначені керівниками програм з інтеграції послуг охорони психічного здоров'я до установ з лікування ВІЛ, полягають у нестачі кадрових ресурсів, відсутності належної кваліфікації медичних працівників та недостатності фінансування. За підрахунками ВООЗ, до 85% людей з тяжкими психічними розладами та 56% людей з депресією у країнах з низьким і середнім рівнем доходу не мають доступу до лікування (213).

### **Міркування щодо впровадження**

Проведення скринінгу для виявлення депресії може сприяти дотриманню режиму АРТ, утриманню людей у системі лікування, пригніченню вірусного навантаження та покращенню якості життя; якщо він буде впроваджений, лікування депресії слід здійснювати відповідно до державних стандартів або програми mhGAP. Інтеграцію або взяття під нагляд у закладах охорони психічного здоров'я слід впроваджувати у країнах з належною інфраструктурою системи охорони здоров'я та наявністю кваліфікованих спеціалістів. Впровадження лікування депресії у людей, які живуть з ВІЛ, може потребувати розподілу обов'язків, підвищення кваліфікації медичних працівників, адаптації методів скринінгу на державному рівні та спрощення цих методів для застосування у неспеціалізованих закладах первинної медичної допомоги.

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Існує декілька прогалин у дослідженнях, пов'язаних зі скринінгом та лікуванням психічних розладів і депресії у людей, які живуть з ВІЛ:

- поточне оцінювання ВІЛ та депресії є неточним через значні розбіжності у звітах, водночас комплекс заходів щодо боротьби із поширеними психічними розладами, вочевидь, є найбільш ефективним для ВІЛ-інфікованих людей, які живуть у країнах з низьким та середнім рівнем доходу;
- необхідним є визначення тривалого впливу лікування депресії на результати лікування ВІЛ;
- необхідним є визначення оптимального терміну для впровадження заходів з лікування порушень у галузі психічного здоров'я.

## **6.12. Вживання наркотиків та пов'язані з цим розлади**

Люди, що вживають наркотики, можуть мати цілу низку пов'язаних з цим розладів, зокрема наркотичну залежність, інтоксикацію, абстинентний синдром та передозування. Вживання ін'єкційних наркотиків супроводжується багатьма захворюваннями та інфекціями, серед яких, зокрема, ВІЛ, вірусний гепатит, ТБ, сепсис і бактеріальний ендокардит.

ВООЗ, UNODC та UNAIDS рекомендовано надання комплексного пакету заходів з профілактики, лікування та догляду при ВІЛ для ЛВНІ, що зокрема складається з програми обміну голочок і шприців, ЗПТ, тестування на ВІЛ і консультування, АРТ, профілактики та лікування ІПСШ, програми на підтримку використання презервативів, просвітницьких заходів для зміни моделі поведінки, профілактики та лікування вірусного гепатиту, профілактики, діагностики та лікування ТБ. Зовсім нещодавно ВООЗ оновила цей пакет, додавши до нього розповсюдження налоксону на рівні громад для лікування передозування опіоїдами та низку заходів, які дозволяють ЛВНІ та людям з інших найбільш вразливих груп населення подолати структурні бар'єри для отримання доступу до цих медичних заходів. Впровадження заходів, спрямованих на забезпечення доступу до лікування, передбачає перегляд законів і нормативних актів, які криміналізують вживання і зберігання наркотиків та вирішують проблеми насильства, стигматизації і дискримінації у медичних закладах.

Хоча основну увагу в контексті ВІЛ приділено ін'єкційним опіоїдам, стає все більш очевидним зв'язок між вживанням інших наркотиків, як-от стимулятори амфетамінового типу, і ризиком, пов'язаним зі статевими контактами і передачею ВІЛ (214).

Також у підгрупах ЧСЧ відомо про форму вживання наркотиків до або під час статевого акту, яку часто називають хімсексом, що підвищує ризик інфікування ВІЛ та ІПСШ, зокрема ВГС.

## **6.13. Інфекції, що передаються статевим шляхом**

### **Рекомендації**

Послуги з лікування ППСШ та планування сім'ї можна інтегрувати до комплексу заходів при ВІЛ (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

#### **ЧСЧ і трансгендерні люди (2011 р.)**

ЧСЧ і трансгендерним людям рекомендовано проходити періодичне тестування на безсимптомні інфекції уретри та прямої кишки *N. gonorrhoeae* і *C. trachomatis* з використанням автоматизованого тесту середньої складності за методом АНК (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

ЧСЧ і трансгендерним людям не рекомендовано проходити періодичне тестування на безсимптомні інфекції уретри та прямої кишки *N. gonorrhoeae* з використанням культурального дослідження (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

У ЧСЧ і трансгендерних людей рекомендовано проводити періодичне серологічне тестування на безсимптомну інфекцію сифілісу (*наполеглива рекомендація, помірною якість доказових даних*).

#### **РКС та їх клієнти у країнах з низьким і середнім рівнем доходу (2012 р.)**

ВООЗ пропонує проводити періодичний скринінг на безсимптомні ППСШ у РКС (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

У країнах з високою превалентністю і обмеженим доступом до медичних послуг ВООЗ рекомендує пропонувати надання медичної допомоги РКС із періодичним профілактичним лікуванням безсимптомних ППСШ (*умовна рекомендація, помірною та високою якість доказових даних*).

#### **Вагітні жінки (2017 р.)**

У настанові ВООЗ щодо ППСШ рекомендовано проводити скринінг на сифіліс в усіх вагітних жінок під час першого відвідування закладу із допологового догляду (*наполеглива рекомендація, помірною якість доказових даних*).

Ця рекомендація стосується як умов з високим, так і умов з низьким рівнем поширеності сифілісу.

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (51); Настанова ВООЗ щодо профілактики і лікування ВІЛ та інших інфекцій, що передаються статевим шляхом, серед чоловіків, які практикують секс з чоловіками, та трансгендерних людей: рекомендації з позицій громадського здоров'я (215); Профілактика і лікування ВІЛ та інших інфекцій, що передаються статевим шляхом, у робітників комерційного сексу в країнах з низьким і середнім рівнем доходу: рекомендації з позицій громадського здоров'я (216); Настанова ВООЗ щодо скринінгу та лікування сифілісу у вагітних жінок (217).

**Рекомендації щодо ведення пацієнтів з симптоматичними інфекціями, що передаються статевим шляхом (2021 р.)**

### **Ведення випадків виділень з уретри**

Лікування людей зі скаргами на виділення з уретри статевого члена рекомендовано проводити за результатами молекулярних досліджень гарантованої якості. Проте в умовах обмеженого доступу або за відсутності молекулярного тестування чи можливості проведення лабораторного дослідження ВООЗ рекомендує починати синдромне лікування одразу ж у день звернення по допомогу (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

### **Ведення випадків вагінальних виділень**

У людей зі скаргами на вагінальні виділення ВООЗ рекомендує починати лікування *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* та/або *T. vaginalis* у день звернення по допомогу. ВООЗ пропонує лікування *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* та/або *T. vaginalis* за результатами молекулярних досліджень належної якості. У країнах, де отримання результатів молекулярного дослідження у день звернення неможливе або можливість проведення такого дослідження обмежена чи відсутня, ВООЗ пропонує призначення лікування за результатами швидких тестів належної якості, отриманими у місці надання медичної допомоги, або призначення синдромної терапії (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

ВООЗ пропонує лікування бактеріального вагінозу за наявності вагінальних виділень (наприклад, ущільнених чи рідких) або лікування за результатами мікроскопічного дослідження (за можливості його проведення) (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

ВООЗ пропонує лікування кандидозу за наявності характерних виділень (наприклад, сироподібних з вагінальним свербінням) або лікування за результатами мікроскопічного дослідження (за можливості його проведення) (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

### **Ведення жінок із болями внизу живота**

Для сексуально активних жінок, які скаржаться на біль у нижній частині живота, ВООЗ пропонує проведення обстеження щодо наявності запальних захворювань органів малого тазу і призначення синдромного лікування.

Для сексуально активних жінок зі скаргами на біль у нижній частині живота та виявленим під час клінічного обстеження (бімануальна пальпація) больовим відчуттям при зміщенні шийки матки або болем у нижній частині живота, ВООЗ пропонує наступне:

- призначення лікування запальних захворювань органів малого тазу у день звернення;
- проведення тестування щодо наявності *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* та, за можливості, *Mycoplasma genitalium* для виявлення і ведення статевих партнерів, за умови доступності тестів (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

### **Ведення випадків виразкового захворювання статевих органів, зокрема аноректальної виразки**

Для людей з виразкою статевих органів (зокрема аноректальною виразкою) ВООЗ рекомендує призначення лікування за результатами молекулярного дослідження належної якості. Проте в умовах обмеженого доступу або за відсутності молекулярних тестів чи можливості проведення лабораторного дослідження ВООЗ рекомендує призначення синдромного лікування у день звернення (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

#### **Ведення випадків аноректальних виділень**

Для людей, які скаржаться на аноректальні виділення та повідомляють про рецептивний анальний секс, ВООЗ рекомендує призначення лікування за результатами молекулярних досліджень належної якості. Проте в умовах обмеженого доступу або за відсутності молекулярних тестів чи можливості проведення лабораторного дослідження ВООЗ рекомендує призначення синдромного лікування у день звернення (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

### **Досвід найкращих практик**

#### **Для чоловіків**

- Вивчення медичного анамнезу та анамнезу статевого життя для виявлення ризику наявності ППСШ;
- проведення фізичного огляду статевих органів та анальної області;
- пропонування тестування на ВІЛ та сифіліс, а також інших профілактичних послуг, рекомендованих відповідною настановою;
- якщо симптоми зберігаються під час наступного огляду, належна практика передбачає перевірку сповіщення партнера та анамнезу лікування;
- направлення людей, що скаржаться на періодичні або постійні виділення з уретри, до медичних центрів з можливістю проведення лабораторного дослідження для діагностики інфекції *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium* та *T. vaginalis* і тестування на резистентність до протимікробних препаратів для лікування *N. gonorrhoeae* та *M. genitalium*.

#### **Для жінок**

- Вивчення медичного анамнезу та анамнезу статевого життя для виявлення ризику наявності ППСШ;
- проведення фізичного огляду, зокрема діагностики органів черевної порожнини і малого тазу, для виявлення запальних захворювань органів малого тазу, захворювань, що потребують хірургічного втручання, або вагітності, а також проведення зовнішнього вульвовагінального обстеження для виявлення будь-яких пошкоджень, вагінальних виділень із статевих органів або еритеми і екскоріації вульви;
- бімануальне цифрове дослідження вагіни для: 1) виявлення при пальпації дискомфорту або болючості в області тазу під час руху шийки



матки, щоб виключити запальні захворювання органів малого тазу;  
2) оцінювання вагінальних виділень, а також їх кольору і консистенції на рукавичці;

- пропонування тестування на ВІЛ та сифіліс, а також інших профілактичних послуг, рекомендованих відповідною настановою;
- направлення жінок, що скаржаться на періодичні або постійні вагінальні виділення, до медичних центрів з можливістю проведення лабораторного дослідження для діагностики інфекції *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis* та бактеріального вагінозу і тестування на резистентність до протимікробних препаратів для лікування *N. gonorrhoeae* та *M. genitalium* (за можливості), а за неможливості проведення такого дослідження у центрі первинної медико-санітарної допомоги – до обстеження фахівцем (спеціалістом з ПСШ, лікарем або гінекологом).

*Джерела:* Настанова ВООЗ із ведення випадків симптоматичних інфекцій, що передаються статевим шляхом (218).

### **Передумови**

Для синдемічної моделі охорони здоров'я характерна взаємодія двох чи більше одночасних або послідовних епідемій з адитивним ефектом, при якому кожна з них поглиблює інші (219). Відомо про високу поширеність і зв'язок між ВІЛ та іншими ПСШ, особливо серед представників вразливих груп населення. Більшість цих інфекцій протікає безсимптомно, особливо у жінок (220).

Вагомі доказові дані свідчать, що ПСШ підвищують ймовірність передачі ВІЛ і ризик інфікування ВІЛ у 2–3 рази в деяких групах населення (221, 222). Також було визначено, що інфекція *N. gonorrhoeae* істотно підвищує виділення ВІЛ-1 з чоловічих статевих шляхів до сім'яної рідини (223). Наявність генітального герпесу (вірусу простого герпесу другого типу) майже потроєно ризик інфікування ВІЛ як для чоловіків, так і для жінок (224, 225). ВІЛ підвищує контагіозність та тяжкість перебігу ПСШ (226). Серопозитивні ВІЛ-інфіковані жінки мають високий ризик інфікування ПВЛ, зокрема онкогенними типами ПВЛ (227). Задля зниження передачі ВІЛ та забезпечення належного рівня сексуального і репродуктивного здоров'я необхідно у пріоритетному порядку діагностувати та лікувати ПСШ (228). Тому слід покращувати заходи із профілактики, скринінгу, діагностики та лікування ПСШ.

За даними систематичного огляду, середня поширеність ПСШ серед людей, які живуть з ВІЛ, становить 12,4%. Найбільш поширеними ПСШ були сифіліс, гонорея, хламідіоз і трихомоніаз (229). За даними моделювання, 10% випадків інфікування ВІЛ серед гомосексуальних чоловіків та інших ЧСЧ пов'язані з підвищеною сприйнятливістю через наявність інфекції *N. gonorrhoeae* або *C. trachomatis* (230). При формулюванні звітності у багатьох країнах було виявлено високу поширеність ПСШ серед користувачів ДКП під час проведення базового скринінгу та високі показники захворюваності

впродовж ДКП. Також було відзначено високі показники захворюваності на гонорею, особливо серед ЧСЧ (231).

Комплексний і всеосяжний підхід до сексуального і репродуктивного здоров'я з дотриманням прав людини передбачає надання відповідних послуг з лікування ПСШ людям, які живуть з ВІЛ. Людям, які живуть з ВІЛ, слід проходити обстеження і лікування ПСШ. ЧСЧ і трансгендерні люди з симптомами ПСШ мають звертатися по діагностику та лікування і отримувати їх відповідно до чинних рекомендацій ВООЗ.

#### **Клінічне ведення**

Симптоматичні випадки слід лікувати синдромно і, якщо можливо, отримати етіологічний діагноз (218). Для запобігання поширенню ПСШ у майбутньому слід посилити просвітницьку діяльність і забезпечити дотримання більш безпечних сексуальних практик, зокрема користування презервативами. Слід забезпечити належне лікування ПСШ, зокрема лікування партнерів. ВООЗ рекомендовано надавати лікування людям, які скаржаться на виділення з уретри або вагіни, болі у нижній частині живота, аноректальні виділення або виразки статевих органів, на підставі результатів молекулярного аналізу гарантованої якості. Проте в умовах обмеженого доступу або за відсутності молекулярних тестів чи можливості проведення лабораторного дослідження ВООЗ рекомендує призначення синдромного лікування у день звернення по допомогу. Щодо кожного синдрому існують конкретні рекомендації (232).

#### **Лікування ПСШ у РКС, ЧСЧ і трансгендерних людей**

Аноректальні симптоми і аноректальні ПСШ поширені серед ЧСЧ, РКС, трансгендерних людей і гетеросексуальних жінок, що практикують анальний секс. Безсимптомні аноректальні інфекції не рідкість, хоча точних даних бракує. Найбільшого ризику розвитку безсимптомних аноректальних інфекцій зазнають ЧСЧ, РКС (як чоловіки, так і жінки), трансгендерні люди і жінки, які мали рецептивний анальний секс з інфікованими чоловіками. Для проведення синдромної діагностики і лікування ці інфекції було віднесено до групи аноректальних інфекцій. Аноректальні інфекції можуть супроводжуватися аноректальним болем, свербінням, виділеннями, кровотечею, відчуттям заповненості прямої кишки, тенезмами, запорами і стулом з прожилками слизу.

Рекомендації щодо лікування сифілісу у вагітних жінок і вродженого сифілісу вже було опубліковано раніше, оновлено у 2016 р. (233) та перевидано у 2017 р. (217).

#### **Міркування щодо впровадження**

Ключовим підходом до розширення охоплення послугами з лікування ПСШ людей, які живуть з ВІЛ, є інтеграція або прив'язка цих послуг до комплексних заходів з лікування та догляду при ВІЛ (51). Необхідним є оперативне впровадження моделей надання інтегрованих клієнт-орієнтованих послуг для боротьби з ПСШ серед людей, які живуть з ВІЛ.

Інтеграція та взаємозв'язок між послугами з лікування ВІЛ та охорони репродуктивного здоров'я потребують використання підходів, які



залучатимуть осіб з найвищим ризиком інфікування ВІЛ та іншими ІПСШ до будь-яких лікувальних заходів та програм. Це розширить доступ до відповідного тестування, взяття під нагляд для лікування і подальшого покращення профілактичних послуг. Часто стигматизація та дискримінація призводять до зниження рівня звернень по медичну допомогу, несвоєчасного проведення діагностики та неналежного сповіщення партнерів і, отже, перешкоджають зусиллям громадської охорони здоров'я щодо боротьби з епідеміями ІПСШ та ВІЛ. Медичні заклади, які надають послуги з профілактики та лікування ВІЛ, мають надавати допомогу щодо ІПСШ делікатно, з урахуванням культурних особливостей вразливих груп населення, завдяки чому люди охочіше звертатимуться по медичну допомогу.

#### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Дослідники, клініцисти та посадові особи громадської охорони здоров'я мають зрозуміти, яким чином найкраще сприяти покращенню сексуального здоров'я (234). Покращення лікування і діагностики ВІЛ та інших ІПСШ й просвітництво у засобах масової інформації створює нові виклики, але також надає можливості ключовим зацікавленим сторонам, зокрема громадянському суспільству, обмежити поширення ІПСШ, водночас поважаючи право особи на сексуальне вираження.

#### **6.14. Вакцинація людей, які живуть з ВІЛ**

Вакцинація є важливим компонентом пакету заходів щодо ВІЛ у багатьох міжнародних рекомендаціях, тому людей, які живуть з ВІЛ, необхідно обстежувати на відповідність критеріям вакцинації на всіх етапах надання медичної допомоги (235–237). Вакцини, зазвичай, більш безпечні та ефективні для тих ВІЛ-інфікованих людей, які отримують АРТ, і для осіб без вираженої імуносупресії, особливо якщо кількість клітин CD4 перевищує 200 клітин/мм<sup>3</sup>. Люди з прогресуючою імуносупресією можуть мати вищий ризик виникнення ускладнень при застосуванні живих атенуєваних вакцин. Застосування інактивованих вакцин хоч і є безпечним, але може бути менш ефективними у цих людей і потребувати введення додаткових доз або ревакцинації після відновлення імунітету за допомогою АРТ. Також повідомляли про тимчасове підвищення вірусного навантаження РНК ВІЛ у плазмі крові після введення декількох вакцин. Наявні доказові дані свідчать, що це транзиторне підвищення не є клінічно значущим (238, 239).

Загалом, ВІЛ-контактні немовлята, діти та підлітки з ВІЛ мають отримувати всі вакцини в межах планової вакцинації відповідно до рекомендованого державного календаря щеплень (240, 241).

#### **Вакцинація від COVID-19**

До багатьох досліджень з вакцинації від COVID-19 було залучено незначну кількість людей, які живуть з ВІЛ. Попри обмеженість даних, за наявною інформацією, поточні схвалені ВООЗ вакцини від COVID-19 є безпечними для людей, які живуть з ВІЛ (242). Не повідомляли про взаємодію між вакцинами від COVID-19 та АРВ-препаратами, які ВІЛ-інфіковані люди мають продовжувати приймати після вакцинації для підтримки здоров'я.

Джерелом більшості рекомендацій щодо вакцинації людей, які живуть з ВІЛ, є програмні документи ВООЗ та зведені таблиці, опубліковані у 2017 і 2018 рр. (80, 127, 243–254). У програмних документах наведено рекомендації щодо вакцинації від БЦЖ, ПВЛ, ВГВ, кору, гарячки денге, краснухи, черевного тифу, пневмококу і холери у людей, які живуть з ВІЛ (таблиця 6.6).

**Таблиця 6.6. Рекомендації з програмних документів ВООЗ щодо вакцинації у ВІЛ-інфікованих людей**

	<b>Коментарі</b>
<b>БЦЖ</b>	<p>Якщо люди, які живуть з ВІЛ, зокрема діти, отримують АРТ, є клінічно здоровими та імунологічно стабільними (<math>CD4 &gt; 25\%</math> для дітей у віці п'яти років), вони мають отримати щеплення від БЦЖ. Немовлята, народжені жінками з невідомим ВІЛ-статусом, мають отримати щеплення, оскільки переваги вакцинації від БЦЖ перевищують ризики. Немовлята з невідомим ВІЛ-статусом, народжені у ВІЛ-інфікованих жінок, за відсутності клінічних ознак інфікування ВІЛ та незалежно від статусу АРТ мають отримати щеплення. Для новонароджених з ВІЛ-інфекцією, підтвердженою ранніми вірусологічними дослідженнями, вакцинацію від БЦЖ слід відкласти до початку АРТ і отримання підтвердження імунологічної стабільності (<math>CD4 &gt; 25\%</math>).</p> <p><i>Джерело: ВООЗ (244).</i></p>
<b>ВГВ</b>	<p>За даними систематичного огляду 2014 р. щодо визначення імунної відповіді у людей, які живуть з ВІЛ, при використанні вакцини від ВГВ у стандартному та високому дозуванні, у шести дослідженнях серед дорослих осіб було виявлено вищі пікові титри антитіл до ВГВ після введення вакцини у більш високих дозах, як порівняти зі стандартним дозуванням, але чіткої різниці у рівні захисних антитіл протягом п'яти років після вакцинації не було встановлено.</p> <p><i>Джерело: ВООЗ (80).</i></p>
<b>Вакцина АКДП (від дифтерії, правця і кашлюку)</b>	<p>Вакцини з адсорбованим правцевим анатоксином можна використовувати у людей з послабленим імунітетом, зокрема у ВІЛ-інфікованих осіб, але імунна відповідь може бути меншою, ніж у людей без імунодефіциту. Всі діти, які живуть з ВІЛ, мають бути вакциновані проти правця відповідно до рекомендацій з вакцинації для загального населення.</p> <p><i>Джерело: ВООЗ (245–247).</i></p>
<b>Кір</b>	<p>Вакцинацію від кору слід регулярно проводити у потенційно вразливих дітей і дорослих, які живуть з ВІЛ, за відсутності симптомів захворювання. Можна розглянути навіть вакцинацію в осіб із симптомами ВІЛ-</p>

	<b>Коментарі</b>
	<p>інфекції за відсутності прогресуючої імуносупресії відповідно до загальноприйнятих визначень. У регіонах з високим рівнем поширеності як ВІЛ-інфекції, так і захворюваності на кір щеплення початковою дозою комбінованої вакцини від кору можна призначати вже у віці шести місяців. У такому випадку дітям слід ввести дві звичайні дози комбінованої вакцини від кору відповідно до державного календаря профілактичних щеплень.</p> <p>Додаткову дозу вакцини слід вводити немовлятам віком від шести місяців, якщо вони інфіковані ВІЛ або мають контакт із ВІЛ.</p> <p><i>Джерело: ВООЗ (248).</i></p>
<b>ПВЛ</b>	<p>Щеплення проти ПВЛ слід впроваджувати у межах скоординованої стратегії профілактики раку шийки матки. Рекомендована цільова група населення для профілактики раку шийки матки: дівчатка віком 9–14 років, до початку статевого життя.</p> <p>Режим із трьома дозами (0, 1–2 та 6 міс) слід застосовувати в усіх випадках, коли вакцинацію розпочали у віці 15 років і старше, зокрема в осіб молодше 15 років з ослабленим імунітетом та/або наявністю ВІЛ-інфекції (незалежно від статусу АРТ). Скринінг щодо наявності ПВЛ-інфекції або ВІЛ-інфекції перед вакцинацією проти ПВЛ не потрібен.</p> <p><i>Джерело: ВООЗ (127).</i></p>
<b>Холера</b>	<p>Основними заходами боротьби з холерою є належне ведення хворих, очищення води, санація вогнищ інфекції та дотримання вимог щодо гігієни, спостереження за спалахами інфекції та мобілізація громад. Вакцинацію слід впроваджувати у відповідних умовах у складі комплексної стратегії боротьби із захворюванням або на час розроблення інших заходів. Під час надзвичайних гуманітарних ситуацій з високим ризиком захворювання на холеру, проте за відсутності гострих спалахів холери, пероральне щеплення від холери слід розглядати як додатковий захід забезпечення готовності до спалаху залежно від рівня організації місцевої інфраструктури (здатність організувати кампанію з вакцинації). У вагітних жінок, жінок, що годують грудьми, та людей, які живуть з ВІЛ, також слід проводити пероральну вакцинацію</p>

	<b>Коментарі</b>
	проти холери через високу потенційну користь та мінімальні ризики. <i>Джерело: ВООЗ (249).</i>
<b>Гарячка денге</b>	Дані про безпечність першої схваленої вакцини від гарячки денге, CYD-TDV, для осіб з імунодефіцитом або ВІЛ-інфекцією відсутні. Виробник застерігає, що вакцинація протипоказана особам з симптоматичною ВІЛ-інфекцією або із безсимптомною ВІЛ-інфекцією, якщо вона супроводжується ознаками порушення імунної функції. <i>Джерело: ВООЗ (250).</i>
<b>Пневмококові кон'юговані вакцини</b>	Немовлята, які живуть з ВІЛ, та недоношені новонароджені, які отримали три дози первинного щеплення до досягнення 12-місячного віку, можуть отримати додаткову дозу на другому році життя. <i>Джерело: ВООЗ (251).</i>
<b>Краснуха</b>	Комбіновані вакцини від краснухи не слід призначати особам з прогресуючим імунодефіцитом, зокрема особам із симптомами ВІЛ-інфекції та СНІДу. <i>Джерело: ВООЗ (252).</i>
<b>Черевний тиф</b>	На сьогодні відсутні дані щодо застосування комбінованої вакцини від черевного тифу в осіб з ослабленим імунітетом та людей, які живуть з ВІЛ. Хоча Vi-полісахаридна вакцина від черевного тифу безпечна для людей, які живуть з ВІЛ, індукція захисних антитіл безпосередньо корелює з кількістю клітин CD4. Пероральну вакцину проти черевного тифу Ty21a можна застосовувати в імунологічно стабільних людей, які живуть з ВІЛ (CD4 > 25% для дітей молодше п'яти років; кількість клітин CD4 $\geq$ 200 клітин/мм <sup>3</sup> для дітей віком понад п'ять років). Застосування Ty21a у людей з діагностованим зниженням клітинного імунітету не рекомендовано, хоча повідомлення про побічні реакції відсутні. Відсутній ризик для людей з послабленим імунітетом, що є осередковими контактами вакцинованих Ty21a осіб. <i>Джерело: ВООЗ (253).</i>

Додаткову інформацію про інші вакцини наведено з огляду (255), який було проведено для виявлення та оцінювання нових доказових даних щодо вакцинації дітей, які живуть з ВІЛ, враховуючи безпечність вакцин,

ефективність, дозування та календар щеплень, а також вплив імунного статусу та АРТ під час вакцинації.

Огляд наявних даних щодо дітей, які живуть з ВІЛ, було спрямовано на виявлення досліджень з безпечності та ефективності, результати яких було опубліковано після проведення останнього систематичного огляду щодо вакцинації дітей, які живуть з ВІЛ, у 2012 р. (254). До остаточного огляду увійшли 19 публікацій.

При проведенні огляду основну увагу було сконцентровано на:

- вакцинах, рекомендованих для всіх дітей: від дифтерії, правця, поліомієліту (пероральна вакцина), коклюшу, *Haemophilus influenzae* типу В, ротавірусу, пневмококу (кон'югована вакцина) та краснухи;
- вакцинах, рекомендованих для дітей з деяких груп високого ризику: від гарячки денге, сказу, черевного тифу, менінгококової інфекції та гепатиту А;
- вакцинах для дітей, які отримують щеплення у межах програм з вакцинації за певними ознаками: від вітряної віспи, грипу та епідемічного паротиту;
- вакцинах для дітей, які проживають у певних регіонах: від японського енцефаліту, кліщового енцефаліту та жовтої гарячки.

У жодному з досліджень, в яких оцінювали безпечність, не було виявлено значної різниці у виникненні побічних реакцій серед дітей, які живуть з ВІЛ, як порівняти з неінфікованими контрольними групами. Хоча у більшості досліджень діти, які живуть з ВІЛ, мали нижчі рівні антитіл, вироблених у відповідь на вакцинацію, частка дітей з досягненням серопротекторного рівня була аналогічною, як порівняти з неінфікованими дітьми, для більшості вакцин, за винятком вакцини від коклюшу та пероральної вакцини від поліомієліту, після введення яких у дітей з ВІЛ вироблялось менше антитіл. У 8 із 17 наведених досліджень розмір вибірки дітей, які живуть з ВІЛ, становив до 50 осіб, більшість з яких отримували АРТ.

Вакцинація від деяких захворювань, як-от грип, ВГВ, пневмококова інфекція та правець, часто показана дорослим, які живуть з ВІЛ. Інші щеплення можуть бути рекомендовані залежно від віку, факторів ризику або планових поїздок.

Рекомендовані на сьогодні календарі щеплень та докладні рекомендації щодо вакцинації для всіх вікових груп *див.* у рекомендаціях ВООЗ щодо планової вакцинації у зведених таблицях (254), а також у програмних документах ВООЗ щодо кожної вакцини із зазначенням специфікації для людей, які живуть з ВІЛ (243–253).

## **6.15. Захворювання шкіри та порожнини рота, пов'язані з ВІЛ**

ВІЛ-інфекція збільшує сприйнятливість і тяжкість перебігу захворювань шкіри та порожнини рота, особливо за кількості клітин CD4 нижче 200 клітин/мм<sup>3</sup>. Через це захворювання шкіри і порожнини рота мають до 90%

дорослих і дітей з ВІЛ у країнах з обмеженими ресурсами (51). Також побічні реакції шкіри на лікарські засоби у 100 разів частіше відзначають серед людей, які живуть з ВІЛ, ніж серед загального населення, а ризик їх виникнення зростає пропорційно прогресуванню імунодефіциту. Запальний СВІС зустрічається у 10–25% людей, які живуть з ВІЛ та починають АРТ. Шкірні прояви запального СВІС, як-от себорейний дерматит, аногенітальний герпес, акне, лишай, фолікуліт, саркома Капоші, оперізуючий герпес, гострокінцеві кондиломи, контагіозний моллюск і висівкоподібний лишай, відзначають у 50% людей, які живуть з ВІЛ та починають АРТ із низькою кількістю клітин CD4 (256).

Шкірні та пероральні прояви ВІЛ-інфекції можуть посилити стигматизацію у деяких суспільствах, оскільки фізичні ознаки шкірних захворювань, наприклад, папульозний сверблячий висип, що свідчать про можливість наявності ВІЛ-інфекції, можуть призвести до більшої дискримінації такої людини (51).

У настанові ВООЗ (257) описано поширені серед дорослих і дітей, які живуть з ВІЛ, ВІЛ-асоційовані шкірні захворювання та ефективні методи їх лікування. Серед них саркома Капоші, себорейний дерматит, папульозний сверблячий висип, еозинофільний фолікуліт, лишай, оперізуючий герпес, короста, контагіозний моллюск, орофарингеальний кандидоз, синдром Стівенса–Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

Прояви деяких системних захворювань, наприклад, саркоми Капоші, можна спочатку спостерігати на шкірі, але їх виникнення може свідчити про необхідність термінового початку АРТ для зниження ризику смертності. Інші захворювання шкіри, що не завжди призводять до ризику летального наслідку, можуть мати тяжкий перебіг, наприклад, через свербіння, яке провокує розчісування, виникнення вторинних інфекцій, спотворення, порушення сну і психічний стрес. Кандидоз може завдавати біль при ковтанні, обмежуючи здатність людини приймати АРВ-препарати.

Через відсутність послуг своєчасної діагностики та лікування захворювань шкіри і порожнини рота багато людей намагаються приховати шкірне захворювання або уникати соціальних контактів. Це може вплинути на їх бажання звертатися по медичну допомогу, що матиме негативні наслідки для самооцінки та якості життя. Захворювання шкіри та порожнини рота є однією з найпоширеніших проблем, з якими стикаються медичні працівники, що надають медичну допомогу ВІЛ-інфікованим людям.

У 2014 р. ВООЗ було опубліковано Настанову з лікування поширених ВІЛ-асоційованих захворювань шкіри та порожнини рота у країнах з низьким і середнім рівнем доходу (257), що стосується всіх дорослих, вагітних жінок, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ; в ній наведено рекомендації щодо тестування на ВІЛ всіх осіб з невідомим ВІЛ-статусом, які мають зазначені захворювання шкіри, а також рекомендації щодо проведення обстеження для початку АРТ у людей з відомим ВІЛ-статусом.

АРТ часто використовують на початку лікування деяких з цих захворювань, як-от саркоми Капоші, папульозного сверблячого висипу, еозинофільного фолікуліту та контагіозного моллюска.

### **6.16. Харчування та надання супутньої підтримки**

Низькокалорійний раціон харчування у поєднанні з підвищеними потребами в енергії через наявність ВІЛ-інфекції (258–260) та пов'язані з цим опортуністичні інфекції можуть призвести до ВІЛ-асоційованої втрати маси тіла та виснаження організму. Крім того, порушення метаболізму, погіршення апетиту та зростання частоти виникнення діареї можуть знижувати засвоєння і всмоктування поживних речовин, а також стати причиною їхньої втрати. Всі ці негативні наслідки можуть посилюватися низьким рівнем доходів та продовольчим дефіцитом. Низька маса тіла (ІМТ менше 18,5 кг/м<sup>2</sup> для дорослих), втрата маси тіла і виснаження у дітей – все це незалежні фактори ризику прогресування ВІЛ-інфекції та смертності (261, 262). Оцінювання стану харчування (антропометрія, клінічне обстеження та оцінювання раціону), консультування і надання підтримки мають бути складовою комплексу заходів при ВІЛ як під час першого звернення, так і протягом усього періоду спостереження. Людям з ВІЛ та недостатністю харчування, особливо в умовах продовольчого дефіциту, можуть бути показані харчові добавки на додаток до АРТ для відновлення повноцінного харчування. Втрата маси тіла або нездатність набирати чи підтримувати масу тіла в межах норми на будь-якій стадії ВІЛ-інфекції, зокрема під час АРТ, мають бути підставою для проведення додаткового оцінювання та медичного втручання.

#### **Харчування дітей, які живуть з ВІЛ**

В контексті протидії ВІЛ забезпечення оптимального харчування для немовлят і дітей молодшого віку, зокрема виключно грудного вигодовування протягом перших шести місяців життя з подальшим введенням прикорму та збереженням грудного вигодовування протягом щонайменше 24 міс, має важливе значення в усіх країнах з високим рівнем захворюваності на ВІЛ, де діарея, пневмонія та недостатність харчування є поширеними причинами дитячої смертності. Рекомендації щодо дієти для людей, які живуть з ВІЛ, коротко викладено у розділі 6А основних заходів ВООЗ із забезпечення харчування (263).

Оцінювання стану харчування має важливе значення для завчасного виявлення недоїдання і затримки росту. Під час кожного відвідування медичного закладу слід проводити як первинне оцінювання стану харчування у немовлят та дітей (оцінювання аліментарного статусу, раціону та виявлення симптомів), зокрема зважування і вимірювання росту, так і моніторинг динаміки розвитку з використанням стандартних кривих зростання, затверджених ВООЗ або на національному рівні. Моніторинг динаміки зростання також слід інтегрувати до процедури оцінювання відповіді на АРТ (264). Якщо буде виявлено незадовільну динаміку зростання, слід провести подальше оцінювання для визначення причини і планування відповідних коригувальних заходів. У настанові ВООЗ щодо харчування для ВІЛ-

інфікованих дітей (265) наведено детальну інформацію щодо заходів у галузі харчування.

### 6.16.1. Грудне вигодовування у контексті ВІЛ

#### Рекомендації (2016 р.)

##### **Тривалість грудного вигодовування матерями, які живуть з ВІЛ<sup>а</sup>**

Матері, які живуть з ВІЛ, мають годувати грудьми щонайменше 12 міс і можуть продовжувати грудне вигодовування до 24 міс або довше (як і у загальній популяції населення), дотримуючись належним чином схеми АРТ (див. розділ 7 щодо методів забезпечення оптимального дотримання режиму лікування)<sup>б</sup> (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних для терміну 12 міс; дуже низька якість доказових даних для терміну 24 міс*).

**Зауваження.** У країнах, де системою охорони здоров'я забезпечується надання АРТ з відповідною підтримкою протягом усього життя, зокрема із консультуванням щодо дотримання прихильності до лікування, а також заохоченням до грудного вигодовування та наданням підтримки для жінок, які живуть з ВІЛ, тривалість грудного вигодовування не повинна обмежуватися. Крім того, матері, які живуть з ВІЛ (чиї діти не інфіковані ВІЛ або мають невідомий ВІЛ-статус), повинні годувати своїх дітей виключно грудьми протягом перших шести місяців життя, після чого вводити відповідний прикорм і продовжувати грудне вигодовування. Грудне вигодовування слід припинити тільки після того, як буде забезпечено належну, з огляду на поживність, і безпечну дієту без грудного молока.

<sup>а</sup>Ця рекомендація оновлює частину рекомендації 2010 р. щодо практики грудного вигодовування та його тривалості. Частина рекомендації 2010 р. щодо практики грудного вигодовування і припинення грудного вигодовування залишаються незмінними та чинними.

<sup>б</sup>Рекомендоване ВООЗ грудне вигодовування передбачає: 1) початок грудного вигодовування протягом першої години життя; 2) виключно грудне вигодовування протягом перших шести місяців життя (тобто немовля отримує тільки грудне молоко без додаткового прикорму чи навіть води); 3) продовження грудного вигодовування до двох років або більше (із введенням відповідного прикорму у віці шести місяців); 4) грудне вигодовування на вимогу – тобто так часто, як дитина захоче, вдень і вночі.

*Джерело:* Оновлені рекомендації з грудного вигодовування при ВІЛ: тривалість грудного вигодовування та підтримка з боку установ охорони здоров'я для покращення практики годування грудьми серед матерів, які живуть з ВІЛ (266).

#### Досвід найкращих практик (2010 р.)

##### **Якщо матері, які живуть з ВІЛ, не годують виключно грудьми**

Матері, які живуть з ВІЛ, та медичні працівники можуть бути впевнені, що АРТ знижує ризик постнатальної передачі ВІЛ у контексті змішаного



вигодовування. Хоча рекомендовано виключно грудне вигодовування, дотримання практики змішаного вигодовування не є підставою для припинення грудного вигодовування за умови отримання АРТ.

**Якщо матері, які живуть з ВІЛ, не планують годувати грудьми протягом 12 міс**

Матері, які живуть з ВІЛ, та медичні працівники можуть бути впевнені, що краще коротший період грудного вигодовування менше 12 міс, ніж повна відмова від грудного годування.

*Джерело: Настанова ВООЗ щодо годування немовлят у контексті ВІЛ: принципи і рекомендації щодо годування немовлят у контексті ВІЛ та огляд доказових даних (267).*

### **Передумови**

Грудне вигодовування є головним фактором виживання, харчування і розвитку дітей, охорони материнства та запорукою здоров'я, особливо, коли діарея, пневмонія та недостатність харчування є поширеними причинами смертності серед дітей віком до п'яти років. ВООЗ рекомендує виключно грудне вигодовування протягом перших шести місяців життя дитини з подальшим продовженням і додаванням відповідного прикорму до двох років або більше. Доведені довгострокові переваги більш тривалого грудного вигодовування як для здоров'я матері, так і для здоров'я дитини, зокрема розвитку дитини і профілактики неінфекційних захворювань, обумовлюють актуальність підтримки грудного вигодовування у країнах з високим, середнім та низьким рівнем доходу.

ВІЛ-інфекція безпосередньо впливає як на стан харчування жінок і дітей, які живуть з ВІЛ, так і побічно впливає на них, змінюючи продовольчу безпеку домашніх господарств і змушуючи робити неправильний вибір методів годування немовлят.

У 2016 р. в контексті зміни рекомендацій щодо АРВ-препаратів, розширення бази доказових даних та програмного досвіду ВООЗ було оновлено настанову щодо грудного вигодовування при ВІЛ. Рекомендації та досвід найкращих практик детально викладено нижче. Рекомендації щодо варіантів раціону для немовлят після припинення матерями грудного вигодовування та визначення умов, коли мати може обрати безпечне годування сумішами, *див.* у Настанові ВООЗ від 2016 р. щодо грудного вигодовування при ВІЛ (266).

Дотримання наступних рекомендацій потребує належної підготовки та розвитку кадрового потенціалу медичних працівників, що дозволить їм отримати необхідні навички і пам'ятки для забезпечення належного нагляду та контролю. Для досягнення успіху слід проводити систематичний моніторинг, необхідний для виявлення і фіксування всіх проблем, пов'язаних із впровадженням.

### **Клінічні міркування щодо надання підтримки матерям з ВІЛ у контексті грудного вигодовування**

Основні клінічні та практичні міркування щодо матерів, які живуть з ВІЛ, отримують АРТ та годують грудьми, передбачають:

- чітке належне інформування медичних працівників, матерів та

громадськості про ефективність АРТ у пригніченні вірусного навантаження та зниження ризиків передачі інфекції у післяпологовому періоді через грудне молоко;

- інформування про важливість контролю вірусного навантаження під час грудного вигодовування для забезпечення стійкої вірусологічної супресії;
- наголошення на важливості грудного вигодовування для здоров'я, розвитку і виживання матерів, які живуть з ВІЛ, та їхніх дітей за умови отримання матір'ю АРТ, дотримання режиму лікування і пригнічення вірусного навантаження;
- впровадження та підтримку відповідних заходів, як-от комплексний підхід до забезпечення подальшого догляду за матір'ю і дитиною у межах надання основних послуг з охорони здоров'я матері, новонародженого і дитини (зокрема проведення щеплень та надання інших профілактичних послуг для дитини) задля покращення післяпологового спостереження пар «мати–немовля», підтримки практики грудного вигодовування та дотримання режиму АРТ;
- приділення особливої уваги післяпологовій профілактиці немовлят: немовлята матерів, які отримують АРТ і годують грудьми, мають отримати шеститижневу профілактику із призначенням NVP або, якщо вони належать до групи ризику, – посилену профілактику з використанням комбінації AZT і NVP протягом шести тижнів, а потім – або AZT і NVP, або тільки NVP протягом додаткових шести тижнів (див. розділ 4.4.6);
- проведення тестування на ВІЛ у немовлят та надання відповідних консультацій з питань грудного вигодовування: немовлят з позитивним ВІЛ-статусом необхідно продовжувати годувати грудьми до 24 міс або довше.

У немовлят, які зазнали інфікування ВІЛ попри вжиті заходи із запобігання передачі інфекції від матері до дитини, вплив АРВ-препаратів через грудне молоко призводить до ризику виникнення резистентності до лікарських засобів та токсичності, що може вплинути на ефективність схем АРТ у дитини (див. розділ 4.8 про моніторинг токсичності та резистентності до лікарських засобів).

### **Міркування щодо впровадження**

Інвестиції та заходи щодо захисту, заохочення і підтримки грудного вигодовування серед загального населення мають залишатися пріоритетними для міністерств охорони здоров'я, неурядових організацій та інших партнерів в усіх країнах. У програмах протидії ВІЛ та охорони здоров'я матерів, новонароджених і дітей загалом необхідно приділяти першорядної уваги інтеграції послуг з надання АРТ, зокрема консультування з прихильності до лікування та надання підтримки щодо грудного вигодовування і харчування дітей молодшого віку. Для впровадження рекомендацій керівникам програм і партнерським відомствам необхідно забезпечити підготовку та розвиток кадрового потенціалу медичних працівників. Також керівники програм та партнерські відомства мають збирати дані задля контролю тривалості грудного вигодовування матерями, які живуть з ВІЛ, на додаток до реєстрації показників дотримання схеми АРТ і утримання в системі лікування матерів та

немовлят. Такі дані слід використовувати для підвищення якості надаваних послуг у районних та місцевих медичних закладах.

Підходи до підтримки вдосконаленої практики годування немовлят громад та закладів охорони здоров'я передбачають:

- поєднання групового підвищення обізнаності з індивідуальними консультаціями;
- підвищення кваліфікації медичних працівників для консультування з питань грудного вигодовування;
- залучення батьків та інших членів сім'ї;
- залучення громадських працівників охорони здоров'я та медичних спеціалістів;
- інтеграція програм профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини із забезпеченням надання АРТ.

Органам державної влади необхідно створювати і підтримувати умови, що сприяють дотриманню досвіду найкращих практик грудного вигодовування та харчування всіх немовлят і дітей молодшого віку, одночасно розширюючи охоплення заходами зі зниження передачі ВІЛ (266). Як зазначено в настанові ВООЗ щодо годування немовлят у контексті ВІЛ від 2010 р. (267), медичні заклади мають надавати допомогу матерям, які живуть з ВІЛ, у виборі методів годування, навіть якщо вони не відповідають державним рекомендаціям. ВООЗ, як і раніше, підтримує цей принцип і він залишається актуальним.

За будь-яких умов рекомендації для матерів, які живуть з ВІЛ, насамперед мають передбачати дотримання оптимальної практики годування немовлят, рекомендованої серед загального населення: виключно грудне вигодовування протягом шести місяців з подальшим введенням відповідного прикорму і продовженням грудного вигодовування протягом 24 міс або довше. Під час впровадження рекомендацій для матерів, які живуть з ВІЛ, державні органи охорони здоров'я мають чітко визначити порядок дій, який вважають оптимальним, із зазначенням характерних особливостей для матерів з ВІЛ.

Необхідним є чітке та послідовне інформування для надання допомоги щодо грудного вигодовування серед загального населення, зокрема серед матерів, які живуть з ВІЛ. Керівникам програм слід розробити систему чіткого інформування із врахуванням позиції і зауважень щодо попередніх рекомендацій задля усунення непорозуміння серед медичних працівників, матерів, які живуть з ВІЛ, та загального населення.

У країнах, в яких державні органи влади рекомендують альтернативне вигодовування для матерів, які живуть з ВІЛ, надання подібної скоординованої підтримки, ймовірно, може підвищити безпеку практики альтернативного годування. У Настанові ВООЗ та Продовольчої і сільськогосподарської організації ООН щодо безпечного приготування порошкової дитячої суміші (268) наведено технічну інформацію, яка може бути корисною у контексті ВІЛ.

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

- Яким чином тривалий післяпологовий вплив АРВ-препаратів у низьких дозах, що містяться у грудному молоці, позначається на ранніх та пізніх результатах лікування, особливо на показниках зростання, метаболізму нирок та кісткової тканини, а також розвитку нервової системи у ВІЛ-контактних грудних немовлят і дітей, чиї матері отримують АРТ?

- Яка допомога у контексті ВІЛ підвищує рівень прихильності до виняткового і безперервного грудного вигодовування серед загального населення?

- Яким чином можна допомогти матерям, які живуть з ВІЛ і отримують АРВ-препарати, годувати грудьми довше за таких обставин, коли необхідно повернутися на роботу або до школи?

## **6.17. Паліативна допомога**

### **Передумови**

Важливим компонентом комплексного пакету із догляду та лікування для людей, які живуть з ВІЛ, є паліативна допомога, що дозволяє запобігти і полегшити страждання та забезпечити оптимальну якість життя (269). Поширеними проблемами у ВІЛ-інфікованих людей, яким надають паліативну допомогу, є біль та інші фізичні симптоми, пов'язані з ВІЛ-інфекцією або її лікуванням; перепади настрою та психосоціальні розлади, пов'язані зі стигматизацією та бідністю; духовні страждання. Ефективна АРТ дозволила збільшити тривалість життя та кількість ВІЛ-інфікованих людей похилого віку, більшість з яких має множинні патології (мультиморбідність), тому кількість людей, які потребують паліативної допомоги, змінюється. Система надання паліативної допомоги, орієнтованої на людину, має враховувати цінність соціальних взаємовідносин між людьми, сприяти підвищенню якості життя і мати можливість гнучкої реорганізації, щоб покращити взаємодію людей із системою охорони здоров'я (270).

### **Потреба у паліативному догляді у людей, які живуть з ВІЛ**

#### *Епідеміологія*

За підрахунками, 12,8 з 38 млн людей, які живуть з ВІЛ, потребують паліативної допомоги (271). Це з урахуванням майже всіх 690 000 ВІЛ-інфікованих людей, які померли у 2019 р. (272). Переважна більшість ВІЛ-інфікованих людей, які могли б скористатися паліативною допомогою, не знаходяться на кінцевій стадії життя, але живуть з ВІЛ та мають супутні захворювання, що супроводжується біопсихосоціальними наслідками. Понад 90% від загальної потреби у паліативному догляді серед людей, які живуть з ВІЛ, припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходу; серед дітей ВІЛ становить близько 30% від загальносвітової потреби у паліативній допомозі (271).

#### *Нестерпні страждання*

За даними останнього оцінювання, люди, які живуть з ВІЛ, зазнають суттєвого навантаження, пов'язаного зі здоров'ям, а загальні показники становлять 194 млн днів серйозних страждань від проблем, пов'язаних зі здоров'ям (273). Наявність ознак страждань, пов'язаних зі здоров'ям, є дуже

поширеним явищем після встановлення діагнозу, що зберігається під час лікування, проте показники тривожності (28%) і депресії (34%) серед ВІЛ-інфікованих людей, які отримують АРТ, є вищими за такі у людей з іншими хронічними захворюваннями, як-от рак, цукровий діабет і розсіяний склероз (274). Це зумовлено тим, що люди, які живуть з ВІЛ, здебільшого мають нижчі показники якості життя, ніж загальне населення (275). Серед людей зі СНІДом, 43–95% осіб повідомляють про високі показники втомлюваності, 82% – про анорексію, 30–98% – про біль, 41–57% – про нудоту та блювання, 43–62% – про задишку, 40–74% – про безсоння і 29–53% – про діарею (276).

Біль глибоко впливає на показники якості життя, і люди, які живуть з ВІЛ, вважають, що контроль болю є необхідною запорукою для забезпечення «гідного життя» (277). Неконтрольовані симптоми призводять до небезпечних клінічних наслідків, зокрема для громадського здоров'я, а саме – до низького рівня дотримання режиму АРТ (278), зміни схем лікування (279), підвищення вірусного навантаження після початкового зниження (280), погіршення якості життя (281), виникнення суїцидальних думок, а також неможливості відвідувати робоче місце або навчальний заклад (282). Душевні страждання також є тяжким тягарем для людей, які живуть з ВІЛ, особливо при прогресуючій ВІЛ-інфекції, коли забезпечення душевного благополуччя може стати головною метою (283, 284). Прогресуюче захворювання у країнах з низьким і середнім рівнем доходу лягає величезним психічним, соціальним, економічним, фізичним і духовним тягарем на людей, які живуть з ВІЛ, здебільшого на жінок, що піклуються про інших членів сім'ї (276, 285).

Діти та молодь мають спільні з дорослими симптоми і ознаки, проте вони також стикаються з особистими специфічними проблемами (286). Потреби дітей та молоді в паліативному догляді у країнах Африки на південь від Сахари зумовлені фізіологічними проблемами (біль і симптоми дистресу), психосоціальними проблемами (сімейні та соціальні відносини), здатністю займатися відповідними до віку видами діяльності (ігри та відвідування школи), екзистенціальними проблемами (занепокоєння про смерть і втрата амбіцій) та якістю медичного обслуговування (наприклад, специфічні послуги, орієнтовані на дітей і підлітків). Визначення пріоритетних психосоціальних проблем та факторів при забезпеченні медичного обслуговування варіюється залежно від віку (287, 288). Дедалі частіше визнають, що діти, які живуть з ВІЛ у країнах з низьким та середнім рівнем доходу, попри необхідність отримання АРТ, потребують лікування системних хронічних супутніх захворювань (289). Таким чином, своєчасне діагностування і лікування є пріоритетом поряд із полегшенням болю і симптомів.

#### *Старіння і супутні захворювання*

Впровадження ефективної АРТ дозволило підвищити показники виживаності і якості життя, але дедалі більша частка смертельних випадків серед людей, які живуть з ВІЛ, здебільшого зумовлена наявністю хронічних неінфекційних захворювань (290). За підрахунками, до 2030 р. люди, які

живуть з ВІЛ, в середньому матимуть три неінфекційні захворювання (291). За даними проспективного дослідження щодо показників смертності серед людей, які живуть з ВІЛ, проведеного у Великобританії, лише 58% смертельних випадків були зумовлені СНІД-індикаторними захворюваннями, 19% – раком, 19% – серцево-судинними захворюваннями, 18% – інфекціями, 12% – захворюваннями печінки, 6% – наркотичною залежністю, 5% – самогубством, 5% – аваріями і 17% – іншими причинами (було враховано показники декількох вибірок, тому загальне значення перевищує 100%) (292). Дані багатоцентрового дослідження, проведеного у В'єтнамі, Індії, Індонезії, Камбоджі, Малайзії, Таїланді та Малайзії, свідчать про те, що причиною 47% смертельних випадків серед дорослих і дітей з ВІЛ були інфекції, не пов'язані зі СНІДом (293).

### **Паліативна допомога при ВІЛ-інфекції**

#### *Визначення паліативної допомоги*

ВООЗ визначає паліативну допомогу як профілактику і полегшення страждань дорослих, дітей та їх сімей, що стикаються з проблемами, пов'язаними з небезпечними для життя захворюваннями. До цих проблем належать фізичні, психічні, соціальні та моральні страждання людей із небезпечними для життя захворюваннями, а також психічні, соціальні та моральні страждання членів їх сім'ї (294).

Паліативна допомога:

- має на меті завчасне виявлення, точне визначення і лікування цих проблем;
- підвищує якість життя, сприяє збереженню почуття гідності і комфорту, а також може позитивно впливати на перебіг захворювання;
- забезпечує супровід людини з небезпечним для життя захворюванням і членів її сім'ї протягом усього періоду хвороби, а також подальший супровід членів сім'ї, які втратили близьких;
- має бути інтегрована та доповнювати профілактику, завчасне діагностування і лікування ВІЛ-інфекції та супутніх захворювань;
- має бути призначена на ранній стадії захворювання разом з АРТ та іншими методами лікування, спрямованими на подовження життя;
- є особливо важливою для людей із небезпечним для життя захворюванням на кінцевих стадіях життя, коли лікування є неефективним або небажаним;
- орієнтована на пом'якшення патогенного впливу наслідків бідності у людей з небезпечними для життя захворюваннями та їх сімей і захист від фінансових труднощів, що виникли через захворювання або обмежену дієздатність;
- має надаватися медичними працівниками на всіх рівнях системи охорони здоров'я, зокрема медпрацівниками галузі первинної медичної допомоги, фахівцями широкого профілю та спеціалістами з ВІЛ чи інфекційних захворювань;
- має заохочувати до активної участі громади та її членів;

- має бути доступною на всіх рівнях системи охорони здоров'я та надаватися окремим особам за місцем проживання.

Паліативну допомогу можна надавати з моменту встановлення діагнозу, що дозволить людям з небезпечними для життя захворюваннями та їх сім'ям скористатися комплексним орієнтованим на потреби людини підходом із врахуванням особистих потреб та пріоритетів для контролювання болю і симптомів. У людей, які живуть з ВІЛ у термінальній стадії, симптоми можуть посилитися, пріоритети змінитися, і постане питання про місце смерті та припинення лікування (276).

### **Політика і права людини**

Паліативна допомога є визнаним правом людини (295) і найважливішою складовою комплексу орієнтованих на потреби людей медичних послуг. Резолюція Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я щодо паліативної допомоги (Резолюція 67.19, 2014 р.) закликає до її «надання протягом усього життя» і визнає, що вона «має виняткове значення для покращення якості життя, благополуччя, комфорту і збереження почуття людської гідності окремих осіб, оскільки вона є ефективною соціально орієнтованою медичною послугою» (296). У новішому формулюванні цілей ВООЗ щодо забезпечення загального охоплення послугами охорони здоров'я передбачено надання «повного спектру основних якісних медичних послуг – від зміцнення здоров'я до профілактики, лікування, реабілітації та паліативної допомоги протягом усього життя» (297). ВООЗ також пропонує використання паліативної допомоги як найважливішої складової комплексного пакету медичних послуг для людей, які живуть з ВІЛ, через наявність різної супутньої симптоматики.

Хоча наявні доказові дані свідчать про те, що люди з небезпечними для життя захворюваннями воліють померти вдома (298–300), за даними дослідження, проведеного в 11 країнах, люди, які живуть з ВІЛ, частіше вмирають у лікарні, ніж люди з раком (301). Політика в галузі охорони здоров'я має забезпечувати виконання побажань щодо надання допомоги на кінцевих стадіях життя.

Фактичні дані також свідчать про те, що окремі представники ключових груп населення більшою мірою потребують паліативної допомоги та гірше за інших переживають втрату (302–304), проте вони не завжди мають можливість отримати паліативну допомогу (305, 306). Доступність послуг паліативної допомоги для дітей є нижчою, ніж для дорослих, але рівність при наданні послуг паліативної допомоги із врахуванням особливих соціальних та освітніх потреб дітей, зокрема потреби у розвитку, має важливе значення (286, 307).

### **Докази ефективності та економічної доцільності паліативної допомоги**

За даними систематичного огляду, надання паліативної допомоги за місцем проживання або у хоспісі значно покращує контролювання болю і симптоматики, тривожності, усвідомлення і душевного благополуччя (308). Фактичні дані проведеного у Кенії рандомізованого контрольованого дослідження із надання комплексної паліативної допомоги ВІЛ-інфікованим людям, які отримують АРТ, свідчать про те, що проведення простої короткої

підготовки з використанням комплексного оцінювання, орієнтованого на потреби людини, на додачу до запланованого догляду та клінічного наставництва покращили якість життя, психічне здоров'я, а також знизили негативний вплив психосоціальних проблем і стигматизації (309–313).

Отримані дані свідчать, що надання паліативної допомоги у країнах з низьким і середнім рівнем доходу сприяє економії бюджету систем охорони здоров'я (314). Впровадження послуг паліативної допомоги на базі лікарні у Південній Африці дозволило скоротити кількість госпіталізацій, тривалість перебування і витрати на одного пацієнта (315).

### **Програмні міркування**

#### *Основний пакет медичної допомоги*

ВООЗ рекомендовано основний пакет паліативної допомоги, що складається з чотирьох елементів: перелік безпечних, ефективних, недорогих, непатентованих і загальнодоступних лікарських засобів; просте і недороге обладнання; базова соціальна підтримка; кадрові ресурси, необхідні для ефективного і безпечного використання лікарських засобів, обладнання та надання соціальної підтримки (таблиця 6.7) (273, 316, 317).

#### *Основні лікарські засоби*

Перелік лікарських засобів, які є частиною основного пакету паліативної допомоги, ґрунтується на Орієнтовному переліку основних лікарських засобів, розробленому ВООЗ у 2019 р. для надання паліативної допомоги дорослим і дітям (110, 318). Лікарські засоби було обрано із врахуванням неможливості їх заміни для запобігання або полегшення найбільш поширених проблем зі здоров'ям у людей, які живуть з ВІЛ, і людей з іншими небезпечними для життя захворюваннями, здатності лікарів, які пройшли базову підготовку з надання паліативної допомоги, безпечно призначати їх, а також узгодження їх клінічної ефективності, безпечності, простоти використання, низької вартості та доступності на світовому ринку (316, 319). Морфін у пероральних препаратах швидкої дії та ін'єкційних препаратах є незамінним засобом для полегшення болю та задишки у термінальній стадії, яка не піддається лікуванню. Зусилля щодо запобігання витоку морфіну та інших контрольованих лікарських засобів у незаконний обіг не мають призводити до виникнення неадекватних нормативних бар'єрів, що перешкоджають доступу до таких препаратів (319, 320). У настанові ВООЗ від 2020 р. щодо лікування хронічного болю у дітей (321) також зазначено, що доступність знеболювання є основоположним правом людини, а уряди повинні «гарантувати доступність основних лікарських засобів, до яких зокрема належать опіїодні анальгетики, у мінімальному обсязі відповідно до права на медичні послуги».

#### *Немедикаментозне лікування*

Наявність лікарських засобів для боротьби з болем і симптоматикою у людей, які живуть з ВІЛ, має важливе значення. На додаток до фармацевтичного лікування, самопомога може розширити права і можливості людей, які живуть з ВІЛ, обмеження яких зумовлено стигматизацією через недостатній обсяг лікування і проблеми доступу до медичної допомоги, коли причини болю визначені помилково (277). За даними систематичного огляду, використання самопомоги, варіанти якої наведено в Інтернеті, запропоновано особисто або в групах, зокрема



у буклетах, брошурах або посібниках, є ефективним засобом полегшення болю та фізичної симптоматики у людей, які живуть з ВІЛ (322).

#### *Клінічна освіта*

ВООЗ рекомендовано проходження усіма медичними працівниками підготовки бодай з базової паліативної допомоги через наявність цілої низки спеціалістів, які відіграють певну роль у наданні медичної допомоги, зокрема місцевими лікарями і медпрацівниками, які надають первинну медичну допомогу, педіатрами і фахівцями з ВІЛ (313). Базова підготовка з надання паліативної допомоги людям, які живуть з ВІЛ, має бути спрямована на формування компетентності в оцінюванні та лікуванні болю й інших фізичних симптомів, поширених типів психічних розладів, як-от тривожності та депресії, а також поширених типів соціальних труднощів через, наприклад, стигматизацію, занедбання та крайню форму бідності. Підготовка має також розвивати навички чуйного спілкування з людьми, які страждають на небезпечні для життя захворювання, із врахуванням їх культурних особливостей, норм медичної етики, завчасного планування медичної допомоги, міждисциплінарної командної роботи, догляду на кінцевих стадіях життя, підтримки через важку втрату і самопомоги. Існують начерки таких навчальних програм (313, 316).

Рівень необхідної підготовки для різних медичних працівників має такий вигляд (316):

- початкова підготовка з паліативної допомоги (тривалість: 30–40 годин) – для всіх медичних працівників на рівні закладів первинної медико-санітарної допомоги або громади, що здійснюють догляд за людьми, які живуть з ВІЛ;
- середній рівень підготовки з паліативної допомоги (тривалість: 60–80 годин) – для професійних медичних працівників, що спеціалізуються в таких галузях, як боротьба з ВІЛ, інфекційні захворювання, тропічна медицина, ТБ, онкологія, гематологія, сімейна медицина, внутрішня медицина і невідкладна допомога.

#### *Місце надання допомоги*

У настанові з планування послуг паліативної допомоги зазначено, що люди, які живуть з ВІЛ, мають отримувати доступ до паліативної допомоги на всіх рівнях системи охорони здоров'я та за місцем проживання (313). У лікарнях центрального рівня, які надають допомогу ВІЛ-інфікованим людям, слід сформувати команду паліативної допомоги, до складу якої мають увійти один або декілька лікарів (в ідеалі – фахівців з паліативної допомоги), медсестри і соціальний працівник або психолог, які надаватимуть стаціонарну та амбулаторну допомогу, а також консультуватимуть і підтримуватимуть лікарів, які надають паліативну допомогу на нижчих рівнях. У районних лікарнях мають бути один або декілька лікарів і медсестер, які пройшли принаймні базову підготовку з паліативної допомоги, і соціальний працівник, який забезпечуватиме надання стаціонарної та амбулаторної паліативної допомоги в межах свого офіційного обов'язку. У лікарнях медичні працівники мають надавати паліативну допомогу нужденним людям, максимально

полегшуючи будь-які види страждань у міру можливостей та реєструючи людей, які повертаються додому на кінцевих стадіях свого життя, щоб огородити їх від страждань. Це може потребувати взаємодії із медичними закладами на рівні громади (313).

До центру первинної медико-санітарної допомоги було б корисно залучити принаймні одного медичного працівника, який пройшов базову підготовку з паліативної допомоги. До його обов'язків може належати ініціювання паліативної допомоги та планування лікування людей, які живуть з ВІЛ, зі звичайними потребами, продовження надання паліативної допомоги, розпочатої у лікарні, спостереження за неконтрольованими симптомами через громадських медпрацівників, відвідування за місцем проживання, за необхідності, виписування рецептів і направлення до медичних закладів вищого рівня. За можливості, центри первинної медико-санітарної допомоги можуть надавати стаціонарну хоспісну допомогу людям, які живуть з ВІЛ, за симптомами яких належно стежать, але які не можуть отримувати необхідний догляд вдома. Громадських працівників охорони здоров'я за декілька годин можна навчити розпізнавати невиявлені симптоми у людей за місцем проживання, а впровадження простих дієвих заходів, орієнтованих на потреби людини, може дозволити громадським працівникам без спеціальної освіти виявляти симптоми і проблеми, наявність яких передбачатиме надання паліативної допомоги, з подальшою швидкою передачею цієї інформації бригадам паліативної допомоги (323). Медичні спеціалісти мають наглядати за громадськими працівниками охорони здоров'я, які відвідують людей, що потребують паліативної допомоги. Орієнтована на потреби людини допомога при ВІЛ, яку надають у звичному соціальному середовищі кваліфіковані медичні працівники, може зміцнити результати в усіх чотирьох аспектах добробуту (фізичному, психічному, соціальному та духовному), сприяти кращому утриманню у системі лікування та догляду (324), що і є головним принципом підходу ВООЗ до охорони громадського здоров'я.

#### *Соціальна допомога*

Надання соціальної допомоги є основним компонентом консультації із завчасної паліативної допомоги, і її слід надавати всім людям, що потребують паліативної допомоги, а також особам, які здійснюють догляд за ними, у країнах з високим рівнем бідності (325–327). З огляду на те, що крайня бідність є як причиною, так і наслідком поширення ВІЛ-інфекції вкрай важливо надавати цілеспрямовану соціальну допомогу (325). Така соціальна допомога передбачає покриття транспортних витрат, грошові виплати, надання продуктивних наборів та інші види матеріальної допомоги (326, 327). Фінансування соціальної допомоги здебільшого має здійснюватися не з бюджету системи охорони здоров'я, а з програм боротьби з бідністю або соціального забезпечення. Таким чином, для впровадження всіх елементів загального пакету паліативної допомоги необхідна міжвідомча координація (317).

## 6.18. Неінфекційні захворювання у дітей та підлітків

У міру розширення доступу до лікування діти і підлітки, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, мають можливість покращення якості життя і повного розкриття особистого потенціалу. Платформи з надання медичних послуг мають планувати впровадження відповідних заходів, оскільки першорядне значення мають проведення скринінгу щодо наявності хронічних супутніх захворювань та відхилень, порушення розвитку нервової системи та затримка росту, сприяння комплексному нагляду, спрямованому на розвиток дітей, та підтримка психічного здоров'я у дітей і підлітків у процесі зростання.

Загалом у світі 530 тис дітей віком до п'яти років живуть із ВІЛ, а 5,4 млн дітей віком до п'яти років є ВІЛ-контактними, але не інфікованими (328).

У ранньому віці закладається основа здоров'я, благополуччя і продуктивності, яка зберігається протягом усього дитинства, підліткового віку і дорослого життя (329). Нездатність задовольнити потреби дітей у цей критичний період обмежує їх здатність повністю реалізувати свій потенціал у процесі розвитку. Діти, які живуть з ВІЛ, можуть бути особливо вразливими в цей період через:

- низьку для гестаційного віку масу або передчасне народження (330);
- наявність тяжкої форми пневмонії, шлунково-кишкових захворювань та схильності до ТБ (331);
- недостатнє харчування у період грудного вигодовування, що призвело до низьких темпів росту;
- перебування під опікою матері або опікуна, що має фізичні або психічні проблеми зі здоров'ям;
- позбавлення можливості взаємодіяти з іншими дітьми, дорослими та їх оточенням;
- виховання в умовах крайньої бідності або насильства;
- контакт з ВІЛ-інфекцією матері та АРВ-препаратами, що призводить до сповільнення розвитку, як порівняти з однолітками, не ураженими ВІЛ.

Надання дітям молодшого віку можливості повною мірою реалізувати свій потенціал у процесі розвитку є правом людини та необхідною умовою сталого розвитку. Враховуючи, що критично важливим є забезпечення найкращого початку життя для дітей, галузь охорони здоров'я, поряд з іншими секторами, відіграє важливу роль та несе відповідальність за надання допомоги з комплексного нагляду за дітьми молодшого віку в процесі їх розвитку. ВООЗ було підготовлено Настанову з покращення розвитку дітей молодшого віку (332), в якій наведено рекомендації щодо зміцнення стратегії і програм, спрямованих на більш ефективне вирішення проблем розвитку дітей молодшого віку.

Насамперед родина забезпечує комплексний нагляд за дітьми, який є необхідним для їх розвитку у ранні роки життя. Тому багатьом батькам та особам, які здійснюють догляд за дітьми, необхідна допомога. У настанові наведено чотири рекомендації для осіб, які здійснюють догляд, медичних спеціалістів та інших працівників, які можуть їм допомогти, а також для осіб, що визначають стратегію, та інших зацікавлених сторін. Ці рекомендації

стосуються: 1) забезпечення належного догляду та впровадження заходів для раннього розвитку протягом перших трьох років життя; 2) введення ретельного догляду та раннього навчання до складу заходів з оптимізації харчування немовлят і дітей молодшого віку; 3) інтеграція психосоціальних заходів з підтримки психічного здоров'я матері до послуг з охорони здоров'я та розвитку дітей молодшого віку (332).

Для повного розкриття особистого потенціалу діти потребують дотримання п'яти взаємопов'язаних складових комплексного догляду, спрямованого на розвиток: міцне здоров'я, належне харчування, безпека та захищеність, турбота і можливості для раннього навчання. Догляд починається під час вагітності і триває протягом усього життя. Введення комплексного нагляду, спрямованого на розвиток, до складу стандартних послуг з охорони здоров'я матерів, новонароджених та дітей, а також профілактики та догляду за ВІЛ-інфекцією, може підвищити якість взаємодії між медичними працівниками та особами, які здійснюють догляд (рисунок 6.2) (334).



**Рисунок 6.2. Введення комплексного нагляду, спрямованого на розвиток, а також послуг з профілактики ВІЛ, до складу медичних послуг для матерів, новонароджених та дітей (334)**

### Можливі наслідки надання послуги

На рівні уряду та медичних закладів необхідно узгодити, додати і відстежувати показники, які пов'язані з комплексним доглядом, спрямованим на розвиток, за допомогою стандартних електронних систем обліку даних показників здоров'я, за можливості, деталізуючи агреговані дані щодо ВІЛ-інфекції і статусу (333, 334).

### Хронічні супутні та неінфекційні захворювання

У міру дорослішання дітей і підлітків всебічна медична допомога як і раніше має вирішальне значення. На сьогодні все частіше визнають той факт,

що ВІЛ-інфіковані діти, які зокрема отримують АРТ, мають ризик розвитку хронічних мультисистемних супутніх захворювань та інвалідності (335). Зараз лікування ВІЛ-інфекції головним чином зосереджено на наданні і дотриманні схеми АРТ, а поширення ВІЛ-асоційованих супутніх захворювань у дітей недостатньо вивчено. Щодо підлітків, у деяких регіонах спостерігають зрушення тенденції причин госпіталізації від інфекційних до неінфекційних захворювань (336).

До поширених супутніх захворювань належать затримка розвитку і нейрокогнітивні порушення, розлади психічного здоров'я, а також деякі захворювання систем органів (хронічні захворювання легенів, серця і нирок), які поширені серед підлітків, що живуть з перинатально набутою ВІЛ-інфекцією.

### **Зростання**

Незважаючи на те, що темп росту відновлюється після початку АРТ, діти з більш глибокою затримкою, які починають АРТ у пізньому дитинстві, зростають уповільнено і зазвичай не можуть досягти показників свого потенціального зросту (337–339). Вік на початку АРТ є важливим предиктором щільності кісткової тканини. У Зімбабве ВІЛ-інфіковані діти, які починали АРТ після досягнення віку восьми років, мали в середньому щонайменше на 1 стандартне відхилення нижчий показник щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта з поправкою на розмір (340). Цей рівень зниження щільності кісткової тканини подвоює ризик переломів у дорослому віці (341).

### **Хронічні супутні захворювання**

Серед підлітків, які пізно почали АРТ за схемою, що виявилася неефективною, було описано випадки виникнення супутніх захворювань серця, нирок та порушення обміну речовин. Кількість виникнення таких випадків має знизитися у міру того, як менш токсичні схеми АРТ стануть більш доступними. Проте ці нові схеми можуть потребувати проведення спеціального моніторингу щодо виникнення інших потенційних супутніх захворювань, зокрема ризику підвищення маси тіла через прийом DTG. Медичний нагляд та спостереження за показниками росту має вирішальне значення.

### **Хронічне захворювання легенів**

Повідомлення про хронічні захворювання легенів, пов'язані з ВІЛ, здебільшого було отримано серед дітей із сімей з низьким рівнем доходу. Це може бути обумовлено високою поширеністю факторів ризику за цих умов, зокрема наявністю рецидивуючої інфекції легенів у ранньому дитинстві, пізнім початком АРТ, забрудненням повітря у домашніх господарствах, недостатністю харчування і затримкою росту (342). Недоїдання протягом першого року життя може призводити до зниження функції легенів у віці одного року, а затримка росту є маркером затримки соматичного розвитку.

Тому у дітей із затримкою росту можуть бути менші легені і зменшена ємність легенів (343).

Патологічний розвиток легенів та зниження їх функції у дитинстві призводить до наслідків у дорослому віці, тобто ураження легенів у дитинстві не тільки заважають людині повністю розвинути легені, але й підвищують ризик виникнення хронічних захворювань легенів у дорослому віці. За даними дослідження, проведеного у Південній Африці, серед ВІЛ-інфікованих підлітків (9–16 років), які стабільно отримували АРТ, було відзначено зниження функції легенів протягом двох років (344).

Доступність методів діагностування хронічних захворювань легенів, як-от проведення спірометрії і комп'ютерної томографії високої роздільної здатності, є рідкістю у країнах з низьким рівнем доходу. Тому у країнах з високим рівнем поширеності ВІЛ і ТБ за наявності хронічних респіраторних симптомів часто емпірично призначають повторний курс лікування антибіотиками та протитуберкульозну терапію. Конкретних рекомендацій щодо лікування хронічних захворювань легенів, пов'язаних з ВІЛ, не існує. Проте профілактика легеневої інфекції може знизити поширеність хронічних захворювань легенів у дітей, які живуть з ВІЛ, і забезпечити оптимальний стан здоров'я легенів. Виникненню легеневої інфекції можна запобігти шляхом проведення планової вакцинації (зокрема введення пневмококової кон'югованої вакцини і щорічного щеплення від грипу), завчасного початку АРТ, продовження профілактики ко-тримоксазолом і застосування профілактичної терапії ізоніазидом, уникнення впливу тютюнового диму та попередження забруднення повітря у приміщеннях, а також оптимізації раціону харчування.

### **Затримка нервово-психічного розвитку, нейрокогнітивні захворювання і психічне здоров'я**

ВІЛ-інфіковані діти, які починають АРТ у ранньому дитинстві, можуть мати нейрокогнітивний дефіцит легкого або важкого ступеня. У проспективному дослідженні серед дітей віком 5–11 років з чотирьох країн Африки на південь від Сахари порівнювали показники нервової системи і психічні показники у дітей, які живуть з ВІЛ, ВІЛ-контактних, але не інфікованих дітей, і дітей, які не контактували з ВІЛ-інфекцією. У дітей, які живуть з ВІЛ, було відзначено нижчі показники в усіх доменах когнітивних функцій, на відміну від інших груп. Понад 95% (239 з 246) дітей, які живуть з ВІЛ, досягли пригнічення вірусного навантаження ВІЛ і мали хороший стан імунітету (кількість клітин CD4 – понад 25%), але тільки в 1% (3 з 246) дітей було розпочато АРТ протягом перших шести місяців життя (335).

Причини нейрокогнітивних порушень, незважаючи на ефективну АРТ, ймовірно, будуть багатофакторними, враховуючи збереження реплікації вірусу в ЦНС, що призводитиме до нейрозапалення, незворотного погіршення стану ЦНС перед початком АРТ і нейротоксичних наслідків АРТ, що також може посилюватися соціально-економічними та психосоціальними факторами (345). Нейрокогнітивні розлади у дітей можуть бути безсимптомними, водночас порушення когнітивних функцій не виявляють при звичайному тестуванні. Інструментів скринінгу та стандартизованих визначень із врахуванням контексту культурних особливостей недостатньо. Проте за

даними дослідження, проведеного в Південній Африці у 2019 р., було підтверджено ефективність міжнародного інструменту скринінгу на ВІЛ-деменцію у молоді (346).

У декількох дослідженнях повідомляли про високий рівень поширеності психічних розладів серед дітей та підлітків, які живуть з ВІЛ. За даними великого дослідження, проведеного в Уганді (347), за участі понад 1300 дітей і підлітків, які живуть з ВІЛ, було відзначено 17% (233 з 1339) випадків будь-яких психічних розладів і 10% (128 з 1339) випадків будь-яких поведінкових розладів, проте найчастіше відзначали синдром дефіциту уваги/гіперактивність. Такі розлади були здебільшого поширені серед підлітків, ніж серед дітей, і зазвичай виникали одночасно один з одним. Подібні результати було отримано при проведенні дослідження у Південній Африці (348), де підлітки, які живуть з ВІЛ, мали більш низьку функціональну здатність, самооцінку і мотивацію, а також більш високий рівень депресії, деструктивної поведінки, виникнення симптомів дефіциту уваги/гіперактивності і більш клінічно значущих проявів гніву, як порівняти з їх ВІЛ-негативними однолітками. Діти, які живуть з ВІЛ, стикаються з рецидивними і кумулятивними психосоціальними стресорами, які відрізняються від інших хронічних дитячих захворювань, як-от стигматизація і дискримінація, відповідальність за благополуччя братів і сестер або інших хворих членів сім'ї, хвороба і смерть їх батьків та недостатній рівень опіки. Ці стресори можуть перешкоджати розвитку захисних механізмів і робити дітей психічно вразливими та погано підготовленими до вирішення проблем, що, ймовірно, підвищує ризик розвитку психічних розладів. Розлади психічного здоров'я впливають на дотримання людиною схеми АРТ, призводячи до погіршення якості життя, але зазвичай їм приділяють менше уваги порівняно до проблем фізичного здоров'я.

Майже половина проблем із психічним здоров'ям у дорослих починаються в дитячому та підлітковому віці (349). Тому важливим є проведення скринінгу в підлітковому віці. Дедалі більшу увагу приділяють зміцненню психічного здоров'я і профілактиці психічних розладів, інтегруючи психосоціальну допомогу і надаючи послуги охорони психічного здоров'я на ключових етапах, наприклад, у момент розкриття ВІЛ-статусу.

### **Рак**

ВІЛ-інфіковані діти з прогресуючою імуносупресією перед АРТ або після початку АРТ у більш старшому віці мають підвищений ризик розвитку раку, як порівняти з дітьми із помірною імуносупресією або дітьми, що почали АРТ ще у дитинстві (350). За об'єднаними даними п'яти програм АРТ для дітей та чотирьох відділень дитячої онкології у Південній Африці, загальна захворюваність на рак становить 82 на 100 000 людино-років. Найбільш поширеними типами були саркома Капоші (захворюваність становить 34 на 100 000 людино-років) і неходжкінська лімфома (31 на 100 000 людино-років) (351).

За даними дослідження, проведеного у США, в якому спостерігали дітей протягом 10 років, було встановлено, що хоча рівень захворюваності на саркому Капоші і неходжкінську лімфому знизився із впровадженням АРТ,

ризик розвитку раку, неасоційованого зі СНІДом, не знизився (352). Наявність такого підвищеного ризику розвитку раку, неасоційованого зі СНІДом, свідчить про необхідність постійного спостереження дітей, які живуть із ВІЛ.

### **Мультиморбідність**

За даними дослідження, проведеного у Південній Африці (353), у більшості дорослих, які живуть з ВІЛ і проходять АРТ, було виявлено мультиморбідність у молодших вікових групах (18–35 і 36–45 років), тобто у 26% осіб віком від 18 до 35 років і у 30% осіб віком від 36 до 45 років, на відміну від старшої вікової групи (46–55 років). Оскільки фактори ризику розвитку мультиморбідності залежать від тривалості АРТ, у підлітків, які живуть з перинатально набутим ВІЛ, ризик може постійно зростати у міру проходження ними курсу лікування протягом життя. Підлітки у країнах з обмеженими ресурсами можуть бути особливо вразливі через відсутність первинної профілактики поширених неінфекційних захворювань і високої поширеності запальних коінфекцій.

### **Надання послуг**

Вже створені різноманітні платформи з надання медичних послуг можна використовувати для виявлення і лікування у дітей неінфекційних захворювань на різних етапах їх життя. Прикладами впровадження таких послуг для дітей віком до п'яти років є допомога з раннього розвитку дітей молодшого віку, клініки для дітей віком до п'яти років та послуги з лікування і догляду при ВІЛ. Для дітей віком 5–9 років прикладами є комплексне санітарне обслуговування шкіл та послуги з лікування та догляду при ВІЛ. Для підлітків віком 10–19 років існують послуги, орієнтовані на цю вікову групу. Хоча впровадження скринінгу та профілактики неінфекційних захворювань або супутніх захворювань пов'язане з безліччю проблем, можливості для інтеграції цього виду допомоги до вже наявного комплексу заходів, спрямованих на підлітків, також численні. У деяких клініках вже створено підліткові групи для вирішення різних проблем зі здоров'ям (354). ВІЛ є одним з небагатьох захворювань, яке призводить до регулярної взаємодії підлітків із системою охорони здоров'я. Цей факт слід використовувати для інтеграції більш комплексного підходу до медичних послуг. У таблиці 6.7 узагальнено платформи, підходи до скринінгу, необхідні засоби та заходи, які спрямовані на дітей молодшої вікової групи, дітей шкільного віку та підлітків.

Комплексна допомога для дітей та підлітків з позитивним ВІЛ-статусом складається із:

- завчасного початку АРТ для попередження ускладнень;
- контролю показників росту, розвитку опорно-рухового апарату та спостереження за нейрокогнітивною функцією;
- скринінгу на серцеві, легеневі, ниркові та нейрокогнітивні захворювання;
- оцінювання психосоціального стану (навчання та опіка) та психічного здоров'я;
- лікування поширених психічних розладів і надання психосоціальної підтримки;



- оптимізації раціону харчування;
- турової вакцинації або повторної вакцинації відповідно до рекомендацій ВООЗ, як-от вакцинації від пневмококу і грипу;
- вакцинації від ПВЛ для підлітків;
- скринінгу на рак шийки матки після початку статевого життя;
- направлення до лікарів-спеціалістів для подальшого лікування, за можливості;
- взаємодії зі службами з питань інвалідності та реабілітації;
- впровадження шкільних програм для надання освітньої підтримки;
- використання наявних платформ з раннього розвитку для надання допомоги дітям, які живуть з ВІЛ;
- взяття під нагляд громадськими службами з надання психосоціальної допомоги.

**Таблиця 6.7. Надання послуг: потенційні можливості інтеграції скринінгу та інших медичних заходів**

	<b>Діти (0–5 років)</b>	<b>Діти шкільного віку (5–10 років)</b>	<b>Підлітки (10–19 років)</b>
Платформа	Послуги з охорони здоров'я матері і дитини	На базі школи/ на базі послуг з лікування та догляду при ВІЛ	На базі школи/ на базі послуг з лікування та догляду при ВІЛ
Скринінг	Антропометрія, скринінг для виявлення розладів розвитку нервової системи, зокрема слуху і зору, дослідження сечі для виявлення захворювань нирок	Маса тіла, зріст, дослідження сечі за допомогою тест-смужки, перевірка слуху, зору, виявлення симптомів депресії, спостереження за нейрокогнітивною функцією	Маса тіла, зріст, дослідження сечі за допомогою тест-смужки, вимірювання артеріального тиску, визначення рівня глюкози, виявлення симптомів депресії, нейрокогнітивних порушень, зловживання психоактивними речовинами
Засоби	«Десять запитань» <sup>a</sup> , дослідження сечі для визначення рівня цукру і білку з використанням тест-смужки	«Десять запитань», дослідження сечі для визначення рівня цукру і білку з використанням тест-смужки	у-ІHDS <sup>b</sup> , дослідження сечі для визначення рівня цукру і білку з використанням тест-смужки
Медичні заходи	Направлення до спеціаліста для оцінювання рівня слуху, завчасного виявлення	Направлення до спеціаліста для оцінювання рівня слуху, завчасного виявлення	Впровадження програми НАТ <sup>b</sup> , надання допомоги при цукровому діабеті та

	Діти (0–5 років)	Діти шкільного віку (5–10 років)	Підлітки (10–19 років)
	захворювань нирок, відстеження недостатності харчування, проведення нагляду за показниками загального розвитку	захворювань нирок, відстеження недостатності харчування, проведення нагляду за показниками психічного здоров'я	артеріальній гіпертензії, просвітництво щодо здорового способу життя (здорове харчування та фізична активність)

**Примітка.** <sup>a</sup>«Десять запитань»: визначення медичного анамнезу та фізичне обстеження лікарем, проведення скринінгу слуху та зору, психологічне оцінювання та виявлення затримки розвитку мовлення, добровільне тестування на ВІЛ.

<sup>b</sup>y-IHDS (youth international HIV dementia scale): Міжнародна шкала для оцінювання ВІЛ-деменції серед молоді.

<sup>b</sup>NAT (Helping Adolescents Thrive): програма допомоги розвитку підлітків (рекомендації щодо проведення просвітницьких та профілактичних заходів для підлітків).

### Пріоритетні напрямки досліджень

Епідеміологія та визначення клінічного патогенезу спектру неінфекційних захворювань у дітей та підлітків, які живуть з ВІЛ, потребують проведення подальших досліджень. Необхідним є прийняття стандартизованих визначень у нормі щодо супутніх захворювань для відповідних груп населення. Оптимальний метод скринінгу, термін його початку та стратегії ведення хворих також недостатньо чітко визначені і потребують подальшого вивчення. Необхідно визначити перевірені, відповідні віку та культурним особливостям засоби скринінгу, спеціально розроблені для виявлення психічних розладів та нейрокогнітивних порушень. Існує потреба у проведенні подальших досліджень щодо методів профілактики і терапії, зокрема із визначенням антибіотиків, противірусних засобів, протизапальних препаратів та вітаміну D, а також здійснення та ефективних заходів просвітництва і охорони психічного здоров'я. Необхідним є подальше вивчення впливу АРВ-препаратів при застосуванні для профілактики і лікування у дітей.

### Додаткові джерела до розділу 6

Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/144785>).

WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma in situ: cryotherapy, large loop excision of the transformation zone, and cold knife conization. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/104174>).

Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92:241–268 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255354>).

WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/78128>).

Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia: evidence base. Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/70855>).

Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings. Geneva: World Health Organization; 2010 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44260>).

Prevention and control of noncommunicable diseases: guidelines for primary health care in low-resource settings. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/76173>).

Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations, 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246200>).

WHO, UNODC, UNAIDS. WHO, UNODC and UNAIDS technical guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44068>).

Community management of opioid overdose. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/137462>).

Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: World Health Organization; 2009 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43948>).

Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/75357>).

Integrating collaborative TB and HIV services within a comprehensive package of care for people who inject drugs: consolidated guidelines. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/204484>).

HIV prevention, treatment, care and support for people who use stimulant drugs. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; 2019 ([https://www.unodc.org/documents/hiv-aids/publications/People\\_who\\_use\\_drugs/19-04568\\_HIV\\_Prevention\\_Guide\\_ebook.pdf](https://www.unodc.org/documents/hiv-aids/publications/People_who_use_drugs/19-04568_HIV_Prevention_Guide_ebook.pdf)).

Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization; in press.

WHO guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246114>).

WHO guidelines for the treatment of *Chlamydia trachomatis*. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246165>).

WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/249572>).

WHO guidelines for the treatment of genital herpes simplex virus. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250693>).

WHO guidelines on syphilis screening and treatment for pregnant women. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/259003>).

Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender people: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2011 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44619/9789241501750\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44619/9789241501750_eng.pdf)).

Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/77745>).

Consolidated guidelines on HIV testing services, 2019. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336323>).

Dual HIV/syphilis rapid diagnostic tests can be used as the first test in antenatal care: policy brief. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/329965>).

Brief sexuality-related communication: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/170251>).

## **Насильство щодо жінок**

Responding to children and adolescents who have been sexually abused: WHO clinical guidelines. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/259270>).

Strengthening health systems to respond to women subjected to intimate partner violence or sexual violence: a manual for health managers. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/259489>).

Responding to intimate partner violence and sexual violence against women: WHO clinical and policy guidelines. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/85240>).

## **Настанови щодо сексуального та репродуктивного здоров'я жінок, які живуть з ВІЛ**

WHO, UNFPA. Sexual and reproductive health of women living with HIV/AIDS. Guidelines on care, treatment and support for women living with HIV/AIDS and their children in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2006 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43473>).

Consolidated guideline on sexual and reproductive health and rights of women living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/254885>).

## **Харчування та ВІЛ**

Essential nutrition actions: mainstreaming nutrition through the life-course. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/32626>).

HIV and infant feeding in emergencies: operational guidance: the duration of breastfeeding and support from health services to improve feeding practices among mothers living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/272862>).

Updates on HIV and infant feeding: the duration of breastfeeding, and support from health services to improve feeding practices among mothers living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44384>).

## **Література**

1. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336656>, accessed 1 June 2021).
2. Every move counts towards better health says WHO. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/news/item/25-11-2020-every-move-counts-towards-better-health-says-who>, accessed 1 June 2021).

3. Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings. Geneva: World Health Organization; 2008 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44033>, accessed 1 June 2021).
4. Priority interventions: HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector version 2.0. Geneva: World Health Organization; 2010 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44418>, accessed 1 June 2021).
5. IMAI district clinician manual: hospital care for adolescents and adults – guidelines for the management of illnesses with limited resources. Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/77751>, accessed 1 June 2021).
6. Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach – December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/145719>, accessed 1 June 2021).
7. Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2006 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43557>, accessed 1 June 2021).
8. Alemu AW, Sebastian MS. Determinants of survival in adult HIV patients on antiretroviral therapy in Oromiyaa, Ethiopia. *Glob Health Action*. 2010;3.
9. Amuron B, Levin J, Birunghi J, Namara G, Coutinho A, Grosskurth H, et al. Mortality in an antiretroviral therapy programme in Jinja, south-east Uganda: a prospective cohort study. *AIDS Res Ther*. 2011;8:39.
10. Auld AF, Mbofana F, Shiraishi RW, Sanchez M, Alfredo C, Nelson LJ, et al. Four-year treatment outcomes of adult patients enrolled in Mozambique's rapidly expanding antiretroviral therapy program. *PLoS One*. 2011;6:e18453.
11. Hoffmann CJ, Fielding KL, Charalambous S, Innes C, Chaisson RE, Grant AD, et al. Reducing mortality with co-trimoxazole preventive therapy at initiation of antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS*. 2010;24:1709–16.
12. Lim PL, Zhou J, Ditangco RA, Law MG, Sirisanthana T, Kumarasamy N, et al. Failure to prescribe pneumocystis prophylaxis is associated with increased mortality, even in the cART era: results from the Treat Asia HIV observational database. *J Int AIDS Soc*. 2012;15:1.
13. Lowrance D, Makombe S, Harries A, Yu J, Aberle-Grasse J, Eiger O, et al. Lower early mortality rates among patients receiving antiretroviral treatment at clinics offering co-trimoxazole prophylaxis in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:56–61.
14. Madec Y, Laureillard D, Pinoges L, Fernandez M, Prak N, Ngeth C, et al. Response to highly active antiretroviral therapy among severely immuno-compromised HIV-infected patients in Cambodia. *AIDS*. 2007;21:351–9.
15. van Oosterhout JJ, Ndekha M, Moore E, Kumwenda JJ, Zijlstra EE, Manary M. The benefit of supplementary feeding for wasted Malawian adults initiating ART. *AIDS Care*. 2010;22:737–42.
16. Walker AS, Ford D, Gilks CF, Munderi P, Ssali F, Reid A, et al. Daily co-trimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV-infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy: an observational analysis of the DART cohort. *Lancet*. 2010;375:1278–86.

17. Suthar AB, Vitoria MA, Nagata JM, Anglaret X, Mbori-Ngacha D, Sued O, et al. Co-trimoxazole prophylaxis in adults, including pregnant women, with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2015;2:e137–50.
18. Walker AS, Mulenga V, Ford D, Kabamba D, Sinyinza F, Kankasa C, et al. The impact of daily co-trimoxazole prophylaxis and antiretroviral therapy on mortality and hospital admissions in HIV-infected Zambian children. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1361–7.
19. Mulenga V, Ford D, Walker AS, Mwenya D, Mwansa J, Sinyinza F, et al. Effect of co-trimoxazole on causes of death, hospital admissions and antibiotic use in HIV-infected children. *AIDS*. 2007;21:77–84.
20. Campbell JD, Moore D, Degerman R, Kaharuza F, Were W, Muramuzi E, et al. HIV-infected ugandan adults taking antiretroviral therapy with CD4 counts >200 cells/μL who discontinue co-trimoxazole prophylaxis have increased risk of malaria and diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1204–11.
21. Polyak CS, Yuhas K, Singa B, Khaemba M, Walson J, Richardson BA, et al. Co-trimoxazole prophylaxis discontinuation among antiretroviral-treated HIV-1-infected adults in Kenya: a randomized non-inferiority trial. *PLoS Med*. 2016;13:e1001934.
22. Bwakura-Dangarembizi M, Kendall L, Bakeera-Kitaka S, Nahiry-Ntege P, Keishanyu R, Nathoo K, et al. A randomized trial of prolonged co-trimoxazole in HIV-infected children in Africa. *N Engl J Med*. 2014;370:41–53.
23. Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIVERiE; Mocroft A, Reiss P, Kirk O, Mussini C, Girardi E, et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/μL? *Clin Infect Dis*. 2010;51:611–9.
24. Ford N, Shubber Z, Jao J, Abrams EJ, Frigati L, Mofenson L. Safety of co-trimoxazole in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66:512–21.
25. Co-trimoxazole prophylaxis for infants who are HIV-exposed and uninfected. York: PROSPERO – international prospective register of systematic reviews; 2021 ([https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display\\_record.php?ID=CRD42021215059](https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42021215059)).
26. Lockman S, Hughes M, Powis K, Ajibola G, Bennett K, Moyo S, et al. Effect of co-trimoxazole on mortality in HIV-exposed but uninfected children in Botswana (the Mpepu Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Global Health*. 2017;5:e491–500.
27. Daniels B, Coutsooudis A, Moodley-Govender E, Mulol H, Spooner E, Kiepiela P, et al. Effect of co-trimoxazole prophylaxis on morbidity and mortality of HIV-exposed, HIV-uninfected infants in South Africa: a randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Global Health*. 2019;7:e1717–27.
28. Powis KM, Souda S, Lockman S, Ajibola G, Bennett K, Leidner J, et al. Co-trimoxazole prophylaxis was associated with enteric commensal bacterial resistance among HIV-exposed infants in a randomized controlled trial, Botswana. *J Int AIDS Soc*. 2017;20:11.
29. D'Souza AW, Moodley-Govender E, Berla B, Kelkar T, Wang B, Sun X, et al. Co-trimoxazole prophylaxis increases resistance gene prevalence and alpha-diversity but decreases beta-diversity in the gut microbiome of human immunodeficiency virus-exposed, uninfected infants. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2858–68.
30. Sandison TG, Homsy J, Arinaitwe E, Wanzira H, Kakuru A, Bigira V, et al. Protective efficacy of co-trimoxazole prophylaxis against malaria in HIV exposed children in rural Uganda: a randomised clinical trial. *BMJ*. 2011;342:d1617.

31. Homsy J, Dorsey G, Arinaitwe E, Wanzira H, Kakuru A, Bigira V, et al. Protective efficacy of prolonged co-trimoxazole prophylaxis in HIV-exposed children up to age 4 years for the prevention of malaria in Uganda: a randomised controlled open-label trial. *Lancet Global Health*. 2014;2:e727–36.
32. Kanya MR, Kapisi J, Bigira V, Clark TD, Kinara S, Mwangwa F, et al. Efficacy and safety of three regimens for the prevention of malaria in young HIV-exposed Ugandan children: a randomized controlled trial. *AIDS*. 2014;28:2701–9.
33. Zar H, Moore DP, Andronikou S, Argent AC, Avenant T, Cohen C, et al. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in children: South African Thoracic Society guidelines. *Afr J Thoracic Crit Care Med*. 2020;26:AJTCCM.2020.v26i3.104.
34. Smith C, Penazzato M, Gibb D, Slogrove A, Evans C, Prendergast A. Co-trimoxazole prophylaxis for children born to mothers with HIV: predicted impact of different strategies on mortality up to the age of two years. *International Workshop on HIV Pediatrics 2021, virtual, 16–17 July 2021*.
35. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/85321>, accessed 1 June 2021).
36. Child mortality and causes of death. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/child-mortality-and-causes-of-death>, accessed 1 June 2021).
37. WHO policy on collaborative TB/HIV policy activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44789>, accessed 1 June 2021).
38. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331170>, accessed 1 June 2021).
39. Bares S, Swindells S. Latent tuberculosis and HIV infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2020;22:17.
40. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336069>, accessed 1 June 2021).
41. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening: systematic screening for tuberculosis disease (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340255>, accessed 1 June 2021).
42. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332862>, accessed 1 June 2021).
43. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332397>, accessed 1 June 2021).
44. 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://apps.who.int/iris/handle/10665/44472>, accessed 1 June 2021).
45. Operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332864>, accessed 1 June 2021).

46. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255052>, accessed 1 June 2021).
47. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2007 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/69463>, accessed 1 June 2021).
48. Hosseinipour MC, Bisson GP, Miyahara S, Sun X, Moses A, Riviere, C et al. Empirical tuberculosis therapy versus isoniazid in adult outpatients with advanced HIV initiating antiretroviral therapy (REMEMBER): a multicountry open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1198–209.
49. Manabe YC, Worodria W, van Leth F, Mayanja-Kizza H, Traore AN, Ferro J, et al. Prevention of early mortality by presumptive tuberculosis therapy study: an open label, randomized controlled trial. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95:1265–71.
50. Blanc FX, Badje AD, Bonnet M, Gabillard D, Messou E, Muzoora C, et al. Systematic or test-guided treatment for tuberculosis in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2020;382:2397–410.
51. 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://apps.who.int/iris/handle/10665/208825>, accessed 1 June 2021).
52. WHO operational handbook on tuberculosis – Module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332398>, accessed 1 June 2021).
53. Post FA, Grint D, Werlinrud AM, Panteleev A, Riekstina V, Malashenkov EA, et al. Multi-drug-resistant tuberculosis in HIV positive patients in eastern Europe. *J Infect*. 2014;68:259–63.
54. Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS One*. 2009;4:e5561.
55. Mesfin YM, Hailemariam D, Biadgilign S, Kibret KT. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e82235.
56. Dean AS, Zignol M, Falzon D, Getahun H, Floyd K. HIV and multidrug-resistant tuberculosis: overlapping epidemics. *Eur Respir J*. 2014;44:251–4.
57. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:682–90.
58. Schechter M. Prioritization of antiretroviral therapy in patients with high CD4 counts, and retention in care: lessons from the START and Temprano trials. *J Int AIDS Soc*. 2018;21:e25077.
59. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guehi C, Kabran M, Ntakpe JB, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e1080–9.



60. 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://apps.who.int/iris/handle/10665/44472>, accessed 1 June 2021).
61. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD000171.
62. Kwizera A, Nabukenya M, Agaba P, Semogerere L, Ayebale E, Katabira C, et al. Clinical characteristics and short-term outcomes of HIV patients admitted to an African intensive care unit. *Crit Care Res Pract*. 2016;2016:2610873.
63. Dolutegravir (DTG) and the fixed-dose combination (FDC) of tenofovir/lamivudine/dolutegravir (TLD). Geneva: World Health Organization; 2018 ([https://www.who.int/hiv/pub/arv/DTG-TLD-arv\\_briefing\\_2018.pdf](https://www.who.int/hiv/pub/arv/DTG-TLD-arv_briefing_2018.pdf), accessed 1 June 2021).
64. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control: 2019 update. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/311259>, accessed 1 June 2021).
65. Global hepatitis report. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>, accessed 1 June 2021).
66. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021: towards ending viral hepatitis. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>, accessed 1 June 2021).
67. Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2019: accountability for the global health sector strategies, 2016–2021. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/324797>, accessed 1 June 2021).
68. Grebely J, Larney S, Peacock A, Colledge S, Leung J, Hickman M, et al. Global, regional, and country-level estimates of hepatitis C infection among people who have recently injected drugs. *Addiction*. 2019;114:150–66.
69. Trickey A, Fraser H, Lim AG, Peacock A, Colledge S, Walker JG, et al. The contribution of injection drug use to hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:435–44.
70. Guidelines on hepatitis B and C testing: policy brief. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/251330>, accessed 1 June 2021).
71. Easterbrook PJ, WHO Guideline Development Group. Who to test and how to test for chronic hepatitis C infection – 2016 WHO testing guidance for low- and middle-income countries. *J Hepatol*. 2016;65(1 Suppl.):S46–66.
72. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV coinfection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:797–808.
73. Jin F, Dore GJ, Matthews G, Luhmann N, Macdonald V, Bajis S, et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:39–56.
74. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/273174>, accessed 1 June 2021).
75. Sikavi C, Chen PH, Lee AD, Saab EG, Choi G, Saab S. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection in the era of direct-acting antiviral agents: no longer a difficult-to-treat population. *Hepatology*. 2018;67:847–57.

76. Prevention of mother to child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy: policy brief. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/333453>, accessed 1 June 2021).
77. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/154590>, accessed 1 June 2021).
78. Hepatitis [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://www.who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab_1), accessed 1 June 2021).
79. WHO prequalification programme [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://www.who.int/rhem/prequalifi ation/prequalifi ation\\_of\\_medicines/en](https://www.who.int/rhem/prequalifi ation/prequalifi ation_of_medicines/en), accessed 1 June 2021).
80. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:369–92 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255873>, accessed 1 June 2021).
81. HEP drug interactions [online database]. Liverpool: University of Liverpool; 2021 (<http://www.hep-druginteractions.org>, accessed 1 June 2021).
82. Screening donated blood for transfusion-transmissible infections: recommendations. Geneva: World Health Organization; 2010 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44202>, accessed 1 June 2021).
83. World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/337660>, accessed 1 June 2021).
84. WHO guidelines for Malaria. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria>, accessed 1 June 2021).
85. Kawuma AN, Walimbwa SI, Pillai GC, Khoo S, Lamorde M, Wasmann RE, et al. Dolutegravir pharmacokinetics during co-administration with either artemether/lumefantrine or artesunate/amodiaquine. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76:1269–72.
86. Treatment of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer): guidance for health-care workers. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/77771>, accessed 1 June 2021).
87. O'Brien DP, Ford N, Vitoria M, Christinet V, Comte E, Calmy A, et al. Management of Buruli ulcer-HIV coinfection. *Trop Med Int Health.* 2014;19:1040–7.
88. Asiedu K, Scherpbier R, Raviglione M, editors. Buruli ulcer: *Mycobacterium ulcerans* infection. Geneva: World Health Organization; 2000 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/66164>, accessed 1 June 2021).
89. Haas AD, Ruffieux Y, van den Heuvel LL, Lund C, Boule A, Euvrard J, et al. Excess mortality associated with mental illness in people living with HIV in Cape Town, South Africa: a cohort study using linked electronic health records. *Lancet Global Health.* 2020;8:e1326–34.
90. Johnson RC, Nackers F, Glynn JR, de Biurrun Bakedano E, Zinsou C, Aguiar J, et al. Association of HIV infection and *Mycobacterium ulcerans* disease in Benin. *AIDS.* 2008;22:901–3.
91. Christinet V, Comte E, Ciaffi L, Odermatt P, Serafini M, Antierens A, et al. Impact of human immunodeficiency virus on the severity of Buruli ulcer disease: results of a retrospective study in Cameroon. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1:ofu021.

92. Tuffour J, Owusu-Mireku E, Ruf MT, Aboagye S, Kpeli G, Akuoku V, et al. Challenges associated with management of Buruli ulcer/human immunodeficiency virus coinfection in a treatment center in Ghana: a case series study. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93:216–23.
93. Kibadi K, Colebunders R, Muyembe-Tamfum JJ, Meyers WM, Portaels F. Buruli ulcer lesions in HIV-positive patient. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:738–9.
94. Johnson RC, Ifebe D, Hans-Moevi A, Kestens L, Houessou R, Guedenon A, et al. Disseminated *Mycobacterium ulcerans* disease in an HIV-positive patient: a case study. *AIDS.* 2002;16:1704–5.
95. Toll A, Gallardo F, Ferran M, Gilaberte M, Iglesias M, Gimeno JL, et al. Aggressive multifocal Buruli ulcer with associated osteomyelitis in an HIV-positive patient. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:649–51.
96. Bayonne Manou LS, Portaels F, Eddyani M, Book AU, Vandelannoote K, De Jong BC. [*Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) in Gabon: 2005–2011.] *Med Sante Trop.* 2013;23:450–7.
97. Amerson EH, Maurer TA. Immune reconstitution inflammatory syndrome and tropical dermatoses. *Dermatol Clin.* 2011;29:39–43.
98. Buruli ulcer laboratory network and new external quality assessment programme for PCR-based diagnosis in the WHO African Region: terms of reference. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/333593>, accessed 1 June 2021).
99. Guidance on sampling techniques for laboratory-confirmation of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer disease). Geneva: World Health Organization (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/329317>, accessed 1 June 2021).
100. Management of Buruli ulcer–HIV coinfection: technical update. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/154241>, accessed 1 June 2021).
101. Davy-Mendez T, Napravnik S, Wohl DA, Durr AL, Zakharova O, Farel CE, et al. Hospitalization rates and outcomes among persons living with human immunodeficiency virus in the southeastern United States, 1996–2016. *Clin Infect Dis.* 2020;71:1616–23.
102. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet.* 2018;392:951–70.
103. WHO guidelines for the treatment of visceral leishmaniasis in HIV-coinfected persons in east Africa and South-East Asia. Geneva: World Health Organization. In press.
104. Guedes DL, Justo AM, Barbosa Junior WL, Silva EDD, Aquino SR, Lima Junior M, et al. Asymptomatic *Leishmania* infection in HIV-positive outpatients on antiretroviral therapy in Pernambuco, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15:e0009067.
105. Global leishmaniasis surveillance, 2017–2018, and first report on 5 additional indicators. *Wkly Epidemiol Rec.* 2020;95:265–79 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332487>, accessed 1 June 2021).
106. Diro E, Lynen L, Ritmeijer K, Boelaert M, Hailu A, van Griensven J. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in east Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e2869.
107. Burza S, Mahajan R, Sanz MG, Sunyoto T, Kumar R, Mitra G, et al. HIV and visceral leishmaniasis coinfection in Bihar, India: an underrecognized and underdiagnosed threat against elimination. *Clin Infect Dis.* 2014;59:552–5.
108. Monge-Maillo B, Lopez-Velez R. Treatment options for visceral leishmaniasis and HIV coinfection. *AIDS Rev.* 2016;18:32–43.

109. Sunyoto T, Potet J, den Boer M, Ritmeijer K, Postigo JAR, Ravinetto R, et al. Exploring global and country-level barriers to an effective supply of leishmaniasis medicines and diagnostics in eastern Africa: a qualitative study. *BMJ Open*. 2019;9:e029141.
110. WHO Model Lists of Essential Medicines [website]. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>, accessed 1 June 2021).
111. van Griensven J, Zijlstra EE, Hailu A. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection: time for concerted action. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3023.
112. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Global Health*. 2020;8:e191–203.
113. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Khalil AI, Baussano I, Shah AS, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Global Health*. 2021;9:e161–9.
114. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva: World Health Organization; 2007 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43699>, accessed 1 June 2021).
115. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas RV. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS*. 2018;32:795–808.
116. Massad LS, Xie X, Burk R, Keller MJ, Minkoff H, D’Souza G, et al. Long-term cumulative detection of human papillomavirus among HIV seropositive women. *AIDS*. 2014;28:2601.
117. Debeaudrap P, Sobngwi J, Tebeu P-M, Clifford GM. Residual or recurrent precancerous lesions after treatment of cervical lesions in human immunodeficiency virus-infected women: a systematic review and meta-analysis of treatment failure. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1555–65.
118. AIDSinfo [online database]. Geneva: UNAIDS; 2021 (<https://aidsinfo.unaids.org>, accessed 1 June 2021).
119. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336583>, accessed 1 June 2021).
120. Draft: global strategy towards eliminating cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/cervical-cancer/cervical-cancer-elimination-strategy-20200508b99e1a91e6ac490a9ec29e3706bdfacf\\_c2ff5d7a-7013-4df1-a690-2a35d88434c5.pdf?sfvrsn=b8690d1a\\_22&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/cervical-cancer/cervical-cancer-elimination-strategy-20200508b99e1a91e6ac490a9ec29e3706bdfacf_c2ff5d7a-7013-4df1-a690-2a35d88434c5.pdf?sfvrsn=b8690d1a_22&download=true), accessed 1 June 2021).
121. Update of WHO screening and treatment recommendations to prevent cervical cancer. Geneva: World Health Organization. In press.
122. Canfell K, Kim JJ, Brisson M, Keane A, Simms KT, Caruana M, et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395:591–603.
123. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395:575–90.
124. Simms KT, Steinberg J, Caruana M, Smith MA, Lew J-B, Soerjomataram I, et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for

- global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020-99: a modelling study. *Lancet Oncol.* 2019;20:394–407.
125. Hall MT, Smith MA, Simms KT, Barnabas R, Murray JM, Canfell K. Elimination of cervical cancer in Tanzania: modelled analysis of elimination in the context of endemic HIV infection and active HIV control. *Int J Cancer.* 2021;149:297–306.
  126. Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/94830>, accessed 1 June 2021).
  127. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:241–68 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255354>, accessed 1 June 2021).
  128. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/334186>, accessed 1 June 2021).
  129. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/94384>, accessed 1 June 2021).
  130. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet.* 2014;384:241–8.
  131. Haregu TN, Oldenburg BF, Sestwe G, Elliott J, Nanayakkara V. Epidemiology of comorbidity of HIV/AIDS and non-communicable diseases in developing countries: a systematic review. *J Glob Health Care Syst.* 2012;2:1–12.
  132. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC, et al. Increased chronic obstructive pulmonary disease among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest.* 2006;130:1326–33.
  133. Peck RN, Shedafa R, Kalluvya S, Downs JA, Todd J, Suthanthiran M, et al. Hypertension, kidney disease, HIV and antiretroviral therapy among Tanzanian adults: a cross-sectional study. *BMC Med.* 2014;12:125.
  134. Johnson LF, Mossong J, Dorrington RE, Schomaker M, Hoffmann CJ, Keiser O, et al. Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies. *PLoS Med.* 2013;10:e1001418.
  135. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS.* 2009;23:41–50.
  136. Reiss P. HIV, comorbidity and ageing. *J Int AIDS Soc.* 2012;15(Suppl. 4) (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.7448/IAS.15.6.18073>, accessed 1 June 2021).
  137. Negin J, Barnighausen T, Lundgren JD, Mills EJ. Aging with HIV in Africa: the challenges of living longer. *AIDS.* 2012;26(Suppl. 1):S1–5.
  138. Nigatu T. Integration of HIV and noncommunicable diseases in health care delivery in low- and middle-income countries. *Prev Chronic Dis.* 2012;9:E93.
  139. Rabkin M, Nishtar S. Scaling up chronic care systems: leveraging HIV programs to support noncommunicable disease services. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57(Suppl. 2):S87–90.

140. Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:506–12.
141. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012;13:453–68.
142. Paisible AL, Chang CC, So-Armah KA, Butt AA, Leaf DA, Budoff M, et al. HIV infection, cardiovascular disease risk factor profile, and risk for acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68:209–16.
143. Chow FC, Regan S, Feske S, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Comparison of ischemic stroke incidence in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a US health care system. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:351–8.
144. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2506–12.
145. Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, Chow FC, Horberg MA, Hurley LB, et al. HIV infection and incidence of ischemic stroke. *AIDS*. 2014;28:1911–9.
146. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173:614–22.
147. Patel K, Wang J, Jacobson DL, Lipshultz SE, Landy DC, Geffner ME, et al. Aggregate risk of cardiovascular disease among adolescents perinatally infected with the human immunodeficiency virus. *Circulation*. 2014;129:1204–12.
148. Cerrato E, Calcagno A, D’Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Mancone M, Grosso Marra W, et al. Cardiovascular disease in HIV patients: from bench to bedside and backwards. *Open Heart*. 2015;2:e000174.
149. Brenchley JM PD, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006;12:1365–71.
150. Zanni MV, Schouten J, Grinspoon SK, Reiss P. Risk of coronary heart disease in patients with HIV infection. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:728–41.
151. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, McCune JM, Roland M, Page-Shafer K, et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T-cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis*. 2008;197:126–33.
152. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One*. 2012;7:e44454.
153. Iloeje UH, Yuan Y, L’Italien G, Mauskopf J, Holmberg SD, Moorman AC, et al. Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *HIV Med*. 2005;6:37–44.
154. Rhew DC, Bernal M, Aguilar D, Iloeje U, Goetz MB. Association between protease inhibitor use and increased cardiovascular risk in patients infected with human immunodeficiency virus: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2003;37:959–72.
155. D’Ascenzo F, Cerrato E, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Omede P, Sciuto F, et al. Acute coronary syndromes in human immunodeficiency virus patients: a meta-analysis investigating adverse event rates and the role of antiretroviral therapy. *Eur Heart J*. 2012;33:875–80.

156. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e59551.
157. Group DADS, Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723–35.
158. Young J, Xiao Y, Moodie EE, Abrahamowicz M, Klein MB, Bernasconi E, et al. Effect of cumulating exposure to abacavir on the risk of cardiovascular disease events in patients from the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69:413–21.
159. Group DADS, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371:1417–26.
160. Sabin CA, Reiss P, Ryom L, Phillips AN, Weber R, Law M, et al. Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration. *BMC Med*. 2016;14:61.
161. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS*. 2011;25:1993–2004.
162. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:441–7.
163. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study G, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355:2283–96.
164. Krikke M, Hoogeveen RC, Hoepelman AI, Visseren FL, Arends JE. Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) risk prediction models. *HIV Med*. 2016;17:289–97.
165. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Sr., Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935–59.
166. Edward AO, Oladayo AA, Omolola AS, Adetiloye AA, Adedayo PA. Prevalence of traditional cardiovascular risk factors and evaluation of cardiovascular risk using three risk equations in Nigerians living with human immunodeficiency virus. *N Am J Med Sci*. 2013;5:680–8.
167. Edwards-Jackson N, Kerr S, Tieu H, Ananworanich J, Hammer S, Ruxrungtham K, et al. Cardiovascular risk assessment in persons with HIV infection in the developing world: comparing three risk equations in a cohort of HIV-infected Thais. *HIV Med*. 2011;12:510–5.
168. Nery MW, Martelli CM, Silveira EA, de Sousa CA, Falco Mde O, de Castro Ade C, et al. Cardiovascular risk assessment: a comparison of the Framingham, PROCAM, and DAD equations in HIV-infected persons. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:969281.
169. Hsue PY, Squires K, Bolger AF, Capili B, Mensah GA, Temesgen Z, et al. Screening and assessment of coronary heart disease in HIV-infected patients. *Circulation*. 2008;118:e41–7.

170. Nolte JE, Neumann T, Manne JM, Lo J, Neumann A, Mostardt S, et al. Cost-effectiveness analysis of coronary artery disease screening in HIV-infected men. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:972–9.
171. Adeyemi O. Cardiovascular risk and risk management in HIV-infected patients. *Top HIV Med.* 2007;15:159–62.
172. Willis A, Davies M, Yates T, Khunti K. Primary prevention of cardiovascular disease using validated risk scores: a systematic review. *J R Soc Med.* 2012;105:348–56.
173. Friis-Moller N, Worm SW. Can the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients be estimated from conventional risk prediction tools? *Clin Infect Dis.* 2007;45:1082–4.
174. Knobel H, Jerico C, Montero M, Sorli ML, Velat M, Guelar A, et al. Global cardiovascular risk in patients with HIV infection: concordance and differences in estimates according to three risk equations (Framingham, SCORE, and PROCAM). *AIDS Patient Care STDs.* 2007;21:452–7.
175. Parra S, Coll B, Aragonés G, Marsillach J, Beltran R, Rull A, et al. Nonconcordance between subclinical atherosclerosis and the calculated Framingham risk score in HIV-infected patients: relationships with serum markers of oxidation and inflammation. *HIV Med.* 2010;11:225–31.
176. Pirs M, Jug B, Erzen B, Sabovic M, Karner P, Poljak M, et al. Cardiovascular risk assessment in HIV-infected male patients: a comparison of Framingham, SCORE, PROCAM and DAD risk equations. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2014;23:43–7.
177. Regan S, Meigs J, Grinspoon SK, Triant VA, Massaro J, D’Agostino R, et al. Evaluation of the ACC/AHA CVD risk prediction algorithm among HIV-infected patients. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 23–26 February 2015, Seattle, WA, USA (<https://www.croiconference.org/abstract/evaluation-accaha-cvd-risk-prediction-algorithm-among-hiv-infected-patients-0>, accessed 1 June 2021).
178. Thompson-Paul AM, Lichtenstein KA, Armon C, Palella FJ, Jr., Skarbinski J, Chmiel JS, et al. Cardiovascular disease risk prediction in the HIV Outpatient Study. *Clin Infect Dis.* 2016;63:1508–16.
179. Markowicz S, Delforge M, Necsoi C, De Wit S. Cardiovascular risk evaluation of HIV-positive patients in a case-control study: comparison of the D:A:D and Framingham equations. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl. 3):19515.
180. Begovac J, Dragovic G, Viskovic K, Kusic J, Perovic Mihanovic M, Lukas D, et al. Comparison of four international cardiovascular disease prediction models and the prevalence of eligibility for lipid lowering therapy in HIV infected patients on antiretroviral therapy. *Croat Med J.* 2015;56:14–23.
181. Friis-Moller N, Thiebaut R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:491–501.
182. Friis-Moller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: the Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:214–23.
183. Serrano-Villar S, Estrada V, Gomez-Garre D, Avila M, Fuentes-Ferrer M, San RJ, et al. Diagnosis of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients: higher accuracy of the D:A:D risk equation over Framingham and SCORE algorithms. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:739–48.



184. Wangchuk D, Viridi NK, Garg R, Mendis S, Nair N, Wangchuk D, et al. Package of essential noncommunicable disease (PEN) interventions in primary health-care settings of Bhutan: a performance assessment study. *WHO South East Asia J Public Health*. 2014;3:154–60.
185. Wei X, Zou G, Gong W, Yin J, Yu Y, Walley J, et al. Cardiovascular disease risk reduction in rural China: a clustered randomized controlled trial in Zhejiang. *Trials*. 2013;14:354.
186. Zou G, Zhang Z, Walley J, Gong W, Yu Y, Hu R, et al. Use of medications and lifestyles of hypertensive patients with high risk of cardiovascular disease in rural China. *PLoS One*. 2015;10:e0124484.
187. Burkholder GA, Tamhane AR, Salinas JL, Mugavero MJ, Raper JL, Westfall AO, et al. Underutilization of aspirin for primary prevention of cardiovascular disease among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1550–7.
188. Suchindran S, Regan S, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Aspirin use for primary and secondary prevention in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected patients. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1:ofu076.
189. Pearce D, Ani C, Espinosa-Silva Y, Clark R, Fatima K, Rahman M, et al. Comparison of in-hospital mortality from acute myocardial infarction in HIV sero-positive versus sero-negative individuals. *Am J Cardiol*. 2012;110:1078–84.
190. Feinstein MJ, Achenbach CJ, Stone NJ, Lloyd-Jones DM. A systematic review of the usefulness of statin therapy in HIV-infected patients. *Am J Cardiol*. 2015;115:1760–6.
191. Tiam A, Khonyana J, Oyebanji O, Ahimbisibwe A, Pakela R, Isavwa A, et al. Family health days: an innovative approach to providing integrated health services for HIV and non-communicable diseases among adults and children in hard-to-reach areas of Lesotho. *J Int AIDS Soc*. 2012;15(Suppl. 3):18443–01.
192. Chamie G, Kwarisiima D, Clark TD, Kabami J, Jain V, Geng E, et al. Leveraging rapid community-based HIV testing campaigns for non-communicable diseases in rural Uganda. *PLoS One*. 2012;7:e43400.
193. Kotwani P, Balzer L, Kwarisiima D, Clark TD, Kabami J, Byonanebye D, et al. Evaluating linkage to care for hypertension after community-based screening in rural Uganda. *Trop Med Int Health*. 2014;19:459–68.
194. FHI360 fact sheet. Integration of HIV and noncommunicable disease care. Arlington (VA): FHI360; 2014.
195. O'Halloran JA, Sahrman J, Butler AM, Olsen MA, Powderly WG. Integrase strand transfer inhibitors are associated with lower risk of incident cardiovascular disease in people living with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;84:396–9.
196. Eckard AR, McComsey GA. Weight gain and integrase inhibitors. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33:10–9.
197. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, Fleishman JA, Sherbourne CD, London AS, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:721–8.
198. Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry*. 2001;158:725–30.
199. Rabkin JG. HIV and depression: 2008 review and update. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008;5:163–71.

200. Bigna JJ, Tounouga DN, Kenne AM, Djikeussi TK, Foka AJ, Um LN, et al. Epidemiology of depressive disorders in people living with HIV in Africa: a systematic review and meta-analysis: burden of depression in HIV in Africa. *Gen Hosp Psychiatry*. 2019;57:13–22.
201. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58:181–7.
202. Brandt R. The mental health of people living with HIV/AIDS in Africa: a systematic review. *Afr J AIDS Res*. 2009;8:123–33.
203. Nakimuli-Mpungu E, Bass JK, Alexandre P, Mills EJ, Musisi S, Ram M, et al. Depression, alcohol use and adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *AIDS Behav*. 2012;16:2101–18.
204. Berg CJ, Michelson SE, Safren SA. Behavioral aspects of HIV care: adherence, depression, substance use, and HIV-transmission behaviors. *Infect Dis Clin North Am*. 2007;21:181–200.
205. Springer SA, Dushaj A, Azar MM. The impact of DSM-IV mental disorders on adherence to combination antiretroviral therapy among adult persons living with HIV/AIDS: a systematic review. *AIDS Behav*. 2012;16:2119–43.
206. Cook JA, Grey D, Burke J, Cohen MH, Gurtman AC, Richardson JL, et al. Depressive symptoms and AIDS-related mortality among a multisite cohort of HIV-positive women. *Am J Public Health*. 2004;94:1133–40.
207. Sin NL, DiMatteo MR. Depression treatment enhances adherence to antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2014;47:259–69.
208. mhGAP Intervention Guide Mental Health Gap Action Programme Version 2.0. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250239>, accessed 1 June 2021).
209. Patel V, Weiss HA, Chowdhary N, Naik S, Pednekar S, Chatterjee S, et al. Effectiveness of an intervention led by lay health counsellors for depressive and anxiety disorders in primary care in Goa, India (MANAS): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:2086–95.
210. Jack H, Wagner RG, Petersen I, Thom R, Newton CR, Stein A, et al. Closing the mental health treatment gap in South Africa: a review of costs and cost-effectiveness. *Glob Health Action*. 2014;7:23431.
211. Wagner GJ, Ngo V, Glick P, Obuku EA, Musisi S, Akena D. Integration of depression treatment into HIV care in Uganda (INDEPTH-Uganda): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:248.
212. Weaver MR, Conover CJ, Proescholdbell RJ, Arno PS, Ang A, Uldall KK, et al. Cost-effectiveness analysis of integrated care for people with HIV, chronic mental illness and substance abuse disorders. *J Ment Health Policy Econ*. 2009;12:33–46.
213. Mental health action plan 2013–2020. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/89966>, accessed 1 June 2021).
214. UNODC, WHO, UNAIDS. HIV prevention, treatment, care and support for people who use stimulant drugs. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; 2019 (<https://www.unodc.org/unodc/en/hiv-aids/hiv-among-people-who-use-stimulant-drugs.html>, accessed 1 June 2021).
215. Guidelines: prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender populations: recommendations for

- a public health approach. World Health Organization: 2011 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44619>, accessed 1 June 2021).
216. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries: recommendations for a public health approach Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/77745>, accessed 1 June 2021).
  217. WHO guidelines on syphilis screening and treatment for pregnant women. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/259003>, accessed 1 June 2021).
  218. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization. In press.
  219. Singer M, Bulled N, Ostrach B, Mendenhall E. Syndemics and the biosocial conception of health. *Lancet*. 2017;389:941–50.
  220. Detels R, Green AM, Klausner JD, Katzenstein D, Gaydos C, Handsfield H, et al. The incidence and correlates of symptomatic and asymptomatic *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections in selected populations in five countries. *Sex Transm Dis*. 2011;38:503–9.
  221. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect*. 1999;75:3–17.
  222. Sexton J, Garnett G, Rottingen JA. Metaanalysis and metaregression in interpreting study variability in the impact of sexually transmitted diseases on susceptibility to HIV infection. *Sex Transm Dis*. 2005;32:351–7.
  223. Cohen MS. Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission: no longer a hypothesis. *Lancet*. 1998;351(Suppl. 3):5–7.
  224. Looker KJ, Elmes JAR, Gottlieb SL, Schiffer JT, Vickerman P, Turner KME, et al. Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1303–16.
  225. Glynn JR, Biraro S, Weiss HA. Herpes simplex virus type 2: a key role in HIV incidence. *AIDS*. 2009;23:1595–8.
  226. Naresh A, Beigi R, Woc-Colburn L, Salata RA. The bidirectional interactions of human immunodeficiency virus-1 and sexually transmitted infections: a review. *Infect Dis Clin Pract*. 2009;17:362–73.
  227. Massad LS, Xie X, Burk RD, D’Souza G, Darragh TM, Minkoff H, et al. Association of cervical precancer with human papillomavirus types other than 16 among HIV coinfecting women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:354 e1–6.
  228. Cohen MS. Classical sexually transmitted diseases drive the spread of HIV-1: back to the future. *J Infect Dis*. 2012;206:1–2.
  229. Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted coinfections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. *Sex Transm Infect*. 2011;87:183–90.
  230. Jones J, Weiss K, Mermin J, Dietz P, Rosenberg ES, Gift TL, et al. Proportion of incident human immunodeficiency virus cases among men who have sex with men attributable to gonorrhea and chlamydia: a modeling analysis. *Sex Transm Dis*. 2019;46:357–63.

231. Ong JJ, Baggaley RC, Wi TE, Tucker JD, Fu H, Smith MK, et al. Global epidemiologic characteristics of sexually transmitted infections among individuals using preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e1917134.
232. Bertagnolio S, Hermans L, Jordan MR, Avila-Rios S, Iwuji C, Derache A, et al. Clinical impact of pretreatment human immunodeficiency virus drug resistance in people initiating nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2021;224(3):377–88.
233. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/249572>, accessed 1 June 2021).
234. Sexual health and its linkages to reproductive health: an operational approach. Geneva: World Health Organization 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/258738>, accessed 1 June 2021).
235. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Atlanta: United States Centers for Disease Control and Prevention; 2021 ([http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf), accessed 1 June 2021).
236. Siberry GK, Abzug MJ, Nachman S, Brady MT, Dominguez KL, Handelsman E, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(Suppl. 2):i-KK4.
237. Geretti AM, Committee BIW, Brook G, Cameron C, Chadwick D, Heyderman RS, et al. British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. *HIV Med*. 2008;9:795–848.
238. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, Glock JA, Jayaweera D, Miller N, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS*. 2002;16:537–42.
239. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:803–5.
240. Priority interventions: HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector. Geneva: World Health Organization; 2009 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44418>, accessed 1 June 2021).
241. Manual on paediatric HIV care and treatment for district hospitals: addendum to the Pocket book of hospital care of children. Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44511>, accessed 1 June 2021).
242. Coronavirus disease (COVID-19): COVID-19 vaccines and people living with HIV. Geneva: World Health Organization, 2021 ([https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-covid-19-vaccines-and-people-living-with-hiv](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-covid-19-vaccines-and-people-living-with-hiv), accessed 1 June 2021).
243. Vaccine position papers [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers>, accessed 1 June 2021).

244. World Health Organization. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. *Wkly Epidemiol Rec.* 2018;93:73–96 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/260307>, accessed 1 June 2021).
245. World Health Organization. Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:417–35 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/258683>, accessed 1 June 2021).
246. World Health Organization. Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:53–76 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/254583>, accessed 1 June 2021).
247. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:433–58 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/242413>, accessed 1 June 2021).
248. World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper – April 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:205–27 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255705>, accessed 1 June 2021).
249. World Health Organization. Cholera vaccines: WHO position paper – August 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:477–500 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/258763>, accessed 1 June 2021).
250. World Health Organization. Dengue vaccine: WHO position paper – September 2018. *Wkly Epidemiol Rec.* 2016;93:457–76 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/274316>, accessed 1 June 2021).
251. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019. *Wkly Epidemiol Rec.* 2019;94:85–104 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/310968>, accessed 1 June 2021).
252. World Health Organization. Rubella vaccines: WHO position paper – July 2020. *Wkly Epidemiol Rec.* 2020;95:306–24 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332952>, accessed 1 June 2021).
253. World Health Organization. Rubella vaccines: WHO position paper – March 2018. *Wkly Epidemiol Rec.* 2018;93:153–72 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/272272>, accessed 1 June 2021).
254. WHO recommendations for routine immunization – summary tables Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/who-recommendations-for-routine-immunization---summary-tables>, accessed 1 June 2021).
255. Kampiire L, Archary M, Elias L, Marti M, Penazzato M, Brusamento S. Immunization for children living with HIV: a scoping review. In preparation.
256. Osei-Sekyere B, Karstaedt AS. Immune reconstitution inflammatory syndrome involving the skin. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:477–81.
257. Guidelines on the treatment of skin and oral HIV-associated conditions in children and adults. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/136863>, accessed 1 June 2021).
258. Executive summary of a scientific review – Consultation on Nutrition and HIV/AIDS in Africa: evidence, lessons and recommendations for action, Durban, South Africa. Geneva: World Health Organization; 2005 (<https://www.who.int/news-room/events/detail/2005/04/10/default-calendar/consultation-on-nutrition-and-hiv-aids-in-africa>, accessed 1 June 2021).

259. Nutrition counselling, care and support for HIV-infected women: guidelines on HIV-related care, treatment and support for HIV-infected women and their children in resource- limited settings. Geneva: World Health Organization; 2005 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43023>, accessed 1 June 2021).
260. Participants' statement – Consultation on Nutrition and HIV/AIDS in Africa: evidence, lessons and recommendations for action, Durban, South Africa. Geneva: World Health Organization; 2005 (<https://www.who.int/news-room/events/detail/2005/04/10/default-calendar/consultation-on-nutrition-and-hiv-aids-in-africa>, accessed 1 June 2021).
261. Paton NI, Sangeetha S, Earnest A, Bellamy R. The impact of malnutrition on survival and the CD4 count response in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2006;7:323–30.
262. van der Sande MA, Schim van der Loeff MF, Aveika AA, Sabally S, Togun T, Sarge-Njie R, et al. Body mass index at time of HIV diagnosis: a strong and independent predictor of survival. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37:1288–94.
263. Essential nutrition actions: mainstreaming nutrition through the life-course. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/32626>, accessed 1 June 2021).
264. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43413>, accessed 1 June 2021).
265. Guidelines for an integrated approach to the nutritional care of HIV-infected children (6 months – 14 years). Geneva: World Health Organization; 2009 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44043>, accessed 1 June 2021).
266. Guideline: updates on HIV and infant feeding: the duration of breastfeeding, and support from health services to improve feeding practices among mothers living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246260>, accessed 1 June 2021).
267. Guidelines on HIV and infant feeding 2010: principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. Geneva: World Health Organization; 2010 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44345>, accessed 1 June 2021).
268. WHO, FAO. Safe preparation, storage and handling of powdered infant formula: guidelines. Geneva: World Health Organization; 2007 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43659>, accessed 1 June 2021).
269. Harding R. Palliative care as an essential component of the HIV care continuum. *Lancet HIV.* 2018;5:e524–30.
270. Giusti A, Nkhoma K, Petrus R, Petersen I, Gwyther L, Farrant L, et al. The empirical evidence underpinning the concept and practice of person-centred care for serious illness: a systematic review. *BMJ Glob Health.* 2020;5.
271. Global atlas of palliative care. London: WHPCA/WHO: 2020.
272. Global HIV & AIDS statistics – 2021 fact sheet. Geneva: UNAIDS; 2021 ([https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf), accessed 1 June 2021).
273. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, De Lima L, Bhadelia A, Jiang Kwete X, et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief – an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet.* 2018;391:1391–454.

274. Lowther K, Selman L, Harding R, Higginson IJ. Experience of persistent psychological symptoms and perceived stigma among people with HIV on antiretroviral therapy (ART): a systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2014;51:1171–89.
275. Miners A, Phillips A, Kreif N, Rodger A, Speakman A, Fisher M, et al. Health-related quality-of-life of people with HIV in the era of combination antiretroviral treatment: a cross-sectional comparison with the general population. *Lancet HIV*. 2014;1:e32–40.
276. Moens K, Higginson IJ, Harding R, EURO IMPACT. Are there differences in the prevalence of palliative care-related problems in people living with advanced cancer and eight non-cancer conditions? A systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48:18.
277. Baker V, Nkhoma K, Trevelion R, Roach A, Winston A, Sabin C, et al. «I have failed to separate my HIV from this pain»: the challenge of managing chronic pain among people with HIV. *AIDS Care*. 2021:1–9.
278. Sherr L, Lampe F, Norwood S, Date HL, Harding R, Johnson M, et al. Adherence to antiretroviral treatment in patients with HIV in the UK: a study of complexity. *AIDS Care*. 2008;20:442–8.
279. Clucas C, Harding R, Lampe FC, Anderson J, Date HL, Johnson M, et al. Doctor-patient concordance during HIV treatment switching decision-making. *HIV Med*. 2011;12:87–96.
280. Lampe FC, Harding R, Smith CJ, Phillips AN, Johnson M, Sherr L. Physical and psychological symptoms and risk of virologic rebound among patients with virologic suppression on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54:500–5.
281. Harding R, Clucas C, Lampe FC, Leake-Date H, Fisher M, Johnson M, et al. What factors are associated with patient self-reported health status among HIV outpatients? A multicentre UK study of biomedical and psychosocial factors. *AIDS Care*. 2012;24:963–71.
282. Sabin CA, Harding R, Bagkeris E, Nkhoma K, Post FA, Sachikonye M, et al. Pain in people living with HIV and its association with healthcare resource use, well being and functional status. *AIDS*. 2018;32:2697–706.
283. Selman LE, Higginson IJ, Agupio G, Dinat N, Downing J, Gwyther L, et al. Quality of life among patients receiving palliative care in South Africa and Uganda: a multi-centred study. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:21.
284. Selman L, Harding R, Higginson I, Gysels M, Speck P, Encompass-Collaborative. Spiritual wellbeing in sub-Saharan Africa: the meaning and prevalence of «feeling at peace». *BMJ Support Palliat Care*. 2011;1(Suppl. 1):A22.
285. Higginson I, Wade A, McCarthy M. Palliative care: views of patients and their families. *BMJ*. 1990;301:277–81.
286. Namisango E, Bristowe K, Allsop MJ, Murtagh FEM, Abas M, Higginson IJ, et al. Symptoms and concerns among children and young people with life-limiting and life-threatening conditions: a systematic review highlighting meaningful health outcomes. *Patient*. 2019;12:15–55.
287. Afolabi O, Abboah-Offei M, Namisango E, Chukwusa E, Oluyase A, Luyirika E, et al. Do the clinical management guidelines for Covid-19 in African countries reflect the African quality palliative care standards? A review of current guidelines. *J Pain Symptom Manage*. 2021;61:e17–23.
288. Namisango E, Bristowe K, Allsop MJ, Murtagh FEM, Abas M, Higginson IJ, et al. Symptoms and concerns among children and young people with life-limiting and life-threatening conditions: a systematic review highlighting meaningful health outcomes. *Patient*. 2019;12:15–55.

289. Frigati LJ, Ameyan W, Cotton MF, Gregson CL, Hoare J, Jao J, et al. Chronic comorbidities in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection in sub-Saharan Africa in the era of antiretroviral therapy. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:688–98.
290. Sleeman KE, de Brito M, Etkind S, Nkhoma K, Guo P, Higginson IJ, et al. The escalating global burden of serious health-related suffering: projections to 2060 by world regions, age groups, and health conditions. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e883–92.
291. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:810–8.
292. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health*. 2017;2:e35–46.
293. Sohn AH, Lumbiganon P, Kurniati N, Lapphra K, Law M, Do VC, et al. Determining standardized causes of death of infants, children, and adolescents living with HIV in Asia. *AIDS*. 2020;34:152737.
294. Palliative care. Geneva: World Health Organization, 2020 (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>, accessed 1 June 2021).
295. Gwyther L, Brennan F, Harding R. Advancing palliative care as a human right. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38:767–74.
296. Strengthening of palliative care as a component of comprehensive care throughout the life course. Geneva: World Health Organization; 2014 ([http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA67/A67\\_R19-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R19-en.pdf), accessed 1 June 2021).
297. Universal health coverage. Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/universal-health-coverage-\(uhc\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/universal-health-coverage-(uhc)), accessed 1 June 2021).
298. Downing J, Gomes B, Gikaara N, Munene G, Daveson BA, Powell RA, et al. Public preferences and priorities for end-of-life care in Kenya: a population-based street survey. *BMC Palliat Care*. 2014;13:4.
299. Powell RA, Namisango E, Gikaara N, Moyo S, Mwangi-Powell FN, Gomes B, et al. Public priorities and preferences for end-of-life care in Namibia. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47:620–30.
300. Gomes B, Higginson IJ, Calanzani N, Cohen J, Deliens L, Daveson BA, et al. Preferences for place of death if faced with advanced cancer: a population survey in England, Flanders, Germany, Italy, the Netherlands, Portugal and Spain. *Ann Oncol*. 2012;23:2006–15.
301. Harding R, Marchetti S, Onwuteaka-Philipsen BD, Wilson DM, Ruiz-Ramos M, Cardenas-Turanzas M, et al. Place of death for people with HIV: a population-level comparison of eleven countries across three continents using death certificate data. *BMC Infect Dis*. 2018;18:55.
302. Harding R, Epiphaniou E, Chidgey-Clark J. Needs, experiences, and preferences of sexual minorities for end-of-life care and palliative care: a systematic review. *J Palliat Med*. 2012;15:602–11.
303. Bristowe K, Hodson M, Wee B, Almack K, Johnson K, Daveson BA, et al. Recommendations to reduce inequalities for LGBT people facing advanced illness: ACCESSCare national qualitative interview study. *Palliat Med*. 2018;32:23–35.



304. Bristowe K, Marshall S, Harding R. The bereavement experiences of lesbian, gay, bisexual and/or trans people who have lost a partner: a systematic review, thematic synthesis and modelling of the literature. *Palliat Med.* 2016;30:730–44.
305. Hunt J, Bristowe K, Chidyamatara S, Harding R. «So isolation comes in, discrimination and you find many people dying quietly without any family support»: accessing palliative care for key populations – an in-depth qualitative study. *Palliat Med.* 2019;33:685–92.
306. Hunt J, Bristowe K, Chidyamatara S, Harding R. «They will be afraid to touch you»: LGBTI people and sex workers’ experiences of accessing healthcare in Zimbabwe-an in-depth qualitative study. *BMJ Glob Health.* 2017;2:e000168.
307. Namisango E, Bristowe K, Murtagh FE, Downing J, Powell RA, Abas M, et al. Towards person-centred quality care for children with life-limiting and life-threatening illness: self-reported symptoms, concerns and priority outcomes from a multi-country qualitative study. *Palliat Med.* 2020;34:319–35.
308. Harding R, Karus D, Easterbrook P, Raveis V, Higginson I, Marconi K. Does palliative care improve outcomes for patients with HIV/AIDS? A systematic review of the evidence. *Sex Transm Infect.* 2005;81:5–14.
309. Lowther K, Harding R, Simms V, Ahmed A, Ali Z, Gikaara N, et al. Active ingredients of a person-centred intervention for people on HIV treatment: analysis of mixed methods trial data. *BMC Infect Dis.* 2018;18:27.
310. Lowther K, Harding R, Simms V, Gikaara N, Ahmed A, Ali Z, et al. Effect of participation in a randomised controlled trial of an integrated palliative care intervention on HIV-associated stigma. *AIDS Care.* 2018;30:1180–8.
311. Lowther K, Harding R, Ahmed A, Gikaara N, Ali Z, Kariuki H, et al. Conducting experimental research in marginalised populations: clinical and methodological implications from a mixed-methods randomised controlled trial in Kenya. *AIDS Care.* 2016;28(Suppl. 1):60–3.
312. Lowther K, Selman L, Simms V, Gikaara N, Ahmed A, Ali Z, et al. Nurse-led palliative care for HIV-positive patients taking antiretroviral therapy in Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet HIV.* 2015;2:e328–34.
313. Planning and implementing palliative care services: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250584>, accessed 1 June 2021).
314. Reid EA, Kovalerchik O, Jubanyik K, Brown S, Hersey D, Grant L. Is palliative care cost-effective in low-income and middle-income countries? A mixed-methods systematic review. *BMJ Support Palliat Care.* 2019;9:120–9.
315. Desrosiers T, Cupido C, Pitout E, van Niekerk L, Badri M, Gwyther L, et al. A hospital-based palliative care service for patients with advanced organ failure in sub-Saharan Africa reduces admissions and increases home death rates. *J Pain Symptom Manage.* 2014;47:786–92.
316. Integrating palliative care and symptom relief into primary health care: a WHO guide for planners, implementers and managers. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/274559>, accessed 1 June 2021).
317. Krakauer EL, Kwete X, Verguet S, Arreola-Ornelas H, Bhadelia A, Mendez O, et al. Palliative care and pain control. In: Jamison DT, Gelband H, Horton S, Jha P, Laxminarayan R, Mock CN, et al. (editors). *Disease control priorities: improving health and reducing poverty.* Washington (DC): World Bank; 2017;9:235–46.

318. WHO Model List of Essential Medicines for Children (7th list). Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>, accessed 1 June 2021).
319. Strengthening integrated, people-centred health services. In: Proceedings. Sixty-ninth World Health Assembly. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/252804>, accessed 1 June 2021).
320. Strengthening of palliative care as a component of comprehensive care throughout the life course: report by the Secretariat. Sixty-Seventh World Health Assembly. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/158962>, accessed 1 June 2021).
321. Guidelines on the management of chronic pain in children. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/337999>, accessed 1 June 2021).
322. Nkhoma K, Norton C, Sabin C, Winston A, Merlin J, Harding R. Self-management interventions for pain and physical symptoms among people living with HIV: a systematic review of the evidence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79:206–25.
323. Harding R, Carrasco JM, Serrano-Pons J, Lemaire J, Namisango E, Luyirika E, et al. Design and evaluation of a novel mobile phone application to improve palliative home-care in resource-limited settings. *J Pain Symptom Manage*. 2021;62:1–9.
324. Abboah-Offei M, Bristowe K, Harding R. Are patient outcomes improved by models of professionally-led community HIV management which aim to be person-centred? A systematic review of the evidence. *AIDS Care*. 2020:1–11.
325. Bamberger J. Reducing homelessness by embracing housing as a Medicaid benefit. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1051–2.
326. Carrillo JE, Carrillo VA, Perez HR, Salas-Lopez D, Natale-Pereira A, Byron AT. Defining and targeting health care access barriers. *J Health Care Poor Underserved*. 2011;22:562–75.
327. Syed ST, Gerber BS, Sharp LK. Traveling towards disease: transportation barriers to health care access. *J Community Health*. 2013;38:976–93.
328. Slogrove AL, Powis KM, Johnson LF, Stover J, Mahy M. Estimates of the global population of children who are HIV-exposed and uninfected, 2000–18: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e67–75.
329. Black MM, Walker SP, Fernald LCH, Andersen CT, DiGirolamo AM, Lu C, et al. Early childhood development coming of age: science through the life course. *Lancet*. 2017;389:77–90.
330. le Roux SM, Abrams EJ, Donald KA, Brittain K, Phillips TK, Nguyen KK, et al. Growth trajectories of breastfed HIV-exposed uninfected and HIV-unexposed children under conditions of universal maternal antiretroviral therapy: a prospective study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3:234–44.
331. le Roux SM, Abrams EJ, Donald KA, Brittain K, Phillips TK, Zerbe A, et al. Infectious morbidity of breastfed, HIV-exposed uninfected infants under conditions of universal antiretroviral therapy in South Africa: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:220–31.
332. Improving early childhood development: WHO guideline. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331306>, accessed 1 June 2021).
333. Nurturing care for children affected by HIV. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332904>, accessed 1 June 2021).

334. Nurturing care for early childhood development (<http://www.childrenandaids.org/sites/default/files/2021-01/nurturing%20care%20framework%20children%20hiv.pdf>). Geneva: Partnership for Maternal, Newborn and Child Health; 2021 (<https://nurturing-care.org>, accessed 1 June 2021).
335. Frigati LJ, Ameyan W, Cotton MF, Gregson CL, Hoare J, Jao J, et al. Chronic comorbidities in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection in sub-Saharan Africa in the era of antiretroviral therapy. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:688–98.
336. Bartlett AW, Mohamed TJ, Sudjaritruk T, Kurniati N, Nallusamy R, Hansudewechakul R, et al. Disease-and treatment-related morbidity in adolescents with perinatal HIV infection in Asia. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38:287–92.
337. Feucht UD, Van Bruwaene L, Becker PJ, Kruger M. Growth in HIV-infected children on long-term antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health*. 2016;21:619–29.
338. Jesson J, Koumakpaï S, Diagne NR, Amorissani-Folquet M, Aka A, Lawson-Evi K, et al. Effect of age at antiretroviral therapy initiation on catch-up growth within the first 24 months among HIV-infected children in the IeDEA West African Pediatric Cohort. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:e159.
339. Height and timing of growth spurt during puberty in young people living with vertically acquired HIV in Europe and Thailand. *AIDS*. 2019;33:1897–910.
340. Gregson CL, Hartley A, Majonga E, McHugh G, Crabtree N, Rukuni R, et al. Older age at initiation of antiretroviral therapy predicts low bone mineral density in children with perinatally-infected HIV in Zimbabwe. *Bone*. 2019;125:96–102.
341. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312:1254–9.
342. Attia EF, Obimbo EM, West TE, Ndukwe-Wambutsi L, Kiptinness C, Cagle A, et al. Adolescent age is an independent risk factor for abnormal spirometry among people living with HIV in Kenya. *AIDS*. 2018;32:1353.
343. Arigliani M, Canciani MC, Mottini G, Altomare M, Magnolato A, Loa Clemente SV, et al. Evaluation of the Global Lung Initiative 2012 reference values for spirometry in African children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:229–36.
344. Githinji LN, Gray DM, Hlengwa S, Myer L, Zar HJ. Lung function in South African adolescents infected perinatally with HIV and treated long-term with antiretroviral therapy. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:722–9.
345. Crowell CS, Malee KM, Yogev R, Muller WJ. Neurologic disease in HIV-infected children and the impact of combination antiretroviral therapy. *Rev Med Virol*. 2014;24:316–31.
346. Phillips NJ, Thomas KG, Myer L, Sacktor N, Zar HJ, Stein DJ, et al. Screening for HIV-associated neurocognitive disorders in perinatally infected adolescents: youth-International HIV Dementia Scale validation. *AIDS*. 2019;33:815–24.
347. Kinyanda E, Salisbury TT, Levin J, Nakasujja N, Mpango RS, Abbo C, et al. Rates, types and co-occurrence of emotional and behavioural disorders among perinatally HIV-infected youth in Uganda: the CHAKA study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2019;54:415–25.
348. Hoare J, Phillips N, Brittain K, Myer L, Zar HJ, Stein DJ. Mental health and functional competence in the Cape Town Adolescent Antiretroviral Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;81:e109–16.
349. Adolescent mental health [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>, accessed 1 June 2021).

350. Singh E, Naidu G, Davies M-A, Bohlius J. HIV-associated malignancies in children. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12:77.
351. Bohlius J, Maxwell N, Spoerri A, Wainwright R, Sawry S, Poole J, et al. Incidence of AIDS-defining and other cancers in HIV-positive children in South Africa: record linkage study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:e164.
352. Simard EP, Shiels MS, Bhatia K, Engels EA. Long-term cancer risk among people diagnosed with AIDS during childhood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:148–54.
353. Oni T, Youngblood E, Boulle A, McGrath N, Wilkinson RJ, Levitt NS. Patterns of HIV, TB, and non-communicable disease multi-morbidity in peri-urban South Africa – a cross sectional study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:20.
354. Njuguna I, Beima-Sofie K, Mburu C, Black D, Evans Y, Guthrie B, et al. What happens at adolescent and young adult HIV clinics? A national survey of models of care, transition and disclosure practices in Kenya. *Trop Med Int Health*. 2020;25:558–65.

## 7. НАДАННЯ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ

### 7.1. Вступ

Впровадження ВООЗ підходу до надання АРТ з позиції громадського здоров'я дозволило розширити доступ до послуг з лікування та догляду для людей із ВІЛ – приблизно 67% (25,4 з 38 млн людей, які живуть із ВІЛ) отримували АРТ у 2020 р. порівняно із 7,8 млн у 2010 р. (1).

Для розширення доступу до АРТ ВООЗ пропагує спрощений та стандартизований підхід, що сприяє децентралізації медичної допомоги, розподілу обов'язків та надання лікування на рівні громади, а також більш ефективному управлінню закупівлями та постачанням (2). До Зведеної настанови ВООЗ від 2016 р. із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції (3) було включено розділ, який містив декілька рекомендацій щодо надання послуг з ведення ВІЛ по всьому каскаду медичної допомоги – від тестування на ВІЛ до досягнення тривалої вірусологічної супресії.

Незважаючи на прогрес у розширенні доступу до лікування, залишаються певні проблеми. За даними досліджень, проведених за останнє десятиліття, багато людей, які живуть з ВІЛ, відмовляються від допомоги після початку лікування. У Центральній Африці близько третини дорослих людей припинили терапію протягом п'яти років від її початку (4). Дотримання схеми лікування протягом тривалого часу є важливим питанням у різних географічних регіонах та вікових групах (5–8), а люди, що припинили АРТ, мають підвищений ризик передачі ВІЛ-інфекції іншим особам, а також прогресування захворювання до стадії СНІДу і смерті.

У цьому розділі наведено оновлені рекомендації та досвід найкращих практик, що стосуються:

- терміну від проведення тестування на ВІЛ до початку лікування;
- диференційованого надання медичних послуг;
- допомоги, орієнтованої на потреби людини;
- початку АРТ за межами закладу охорони здоров'я;
- швидкого початку АРТ, зокрема у день звернення по допомогу;
- дотримання схеми лікування:
  - моніторинг дотримання схеми АРТ в умовах надання стандартної медичної допомоги;
- утримання у системі лікування та догляду при ВІЛ-інфекції;
- відстеження та повторного залучення до лікування;
- частоти відвідувань медичного закладу для отримання препаратів;
- розподілу обов'язків:
  - для початку і продовження АРТ;
  - для взяття зразків і проведення тестування у пункті надання медичної допомоги;
- децентралізації;
- інтеграції послуг та доступу до них:
  - надання АРТ у закладах охорони здоров'я матері та дитини;
  - надання АРТ у туберкульозних диспансерах і лікування ТБ у закладах з лікування ВІЛ-інфекції;

- інтеграція послуг з підтримки статевого та репродуктивного здоров'я, включно із контрацепцією, до послуг з лікування ВІЛ;
- інтеграція лікування цукрового діабету і артеріальної гіпертензії до послуг з лікування ВІЛ;
- АРТ у закладах з надання ЗПТ;
- інтеграція діагностичних послуг;
- переходу між різними рівнями надання медичної допомоги;
- надання високоякісних послуг з ведення ВІЛ-інфекції у підлітків;
- психологічної допомоги для підлітків та молоді, які живуть з ВІЛ.

Також наведено окремі міркування щодо безперервності надання та якості медичних послуг:

- якісного надання медичних послуг;
- забезпечення стабільного ланцюга постачання АРВ-препаратів;
- надання лабораторних та діагностичних послуг із забезпеченням їх доступності.

### **Застосовність рекомендації з надання медичних послуг**

На відміну від більшості клінічних заходів, надання медичних послуг переважно залежить від конкретних умов, врахування відносної ефективності та відносної важливості. Відповідно до показника поширеності захворювання більшість даних, що обґрунтовують рекомендації цього розділу, було отримано з досліджень, проведених у країнах Центральної Африки. Враховуючи важливість спрощення і стандартизації розширення послуг з ВІЛ в умовах обмежених ресурсів, у підході з позиції охорони громадського здоров'я приділено особливої уваги таким стратегіям як розподіл обов'язків, децентралізація та інтеграція послуг з лікування й догляду при ВІЛ до інших програм громадського здоров'я, що забезпечує розширення можливостей для пацієнтів і громад. У країнах з високим рівнем доходу, більшим обсягом ресурсів і нижчими показниками захворюваності на ВІЛ-інфекцію надають перевагу більш індивідуалізованому підходу до лікування ВІЛ-інфекції, хоча загальна схема підходу з позиції охорони громадського здоров'я передбачає більш персоналізоване надання медичних послуг.

Слід зазначити, що певні групи населення стикаються із структурними перешкодами – стигматизацією, дискримінацією, криміналізацією та насильством. Зокрема це стосується жінок, молодих дівчат і підлітків, а також ключових груп населення, які стикаються із цими перешкодами під час лікування ВІЛ-інфекції. Хоча надання медичних послуг насамперед спрямоване на розробку програмних настанов на підтримку впровадження всіх рекомендацій ВООЗ, основні принципи розробки цих рекомендацій узгоджуються з концепцією дбайливого ставлення, підходом з позиції охорони громадського здоров'я та дотриманням прав людини.

Щодо представників ключових груп населення, у поточній Зведеній настанові ВООЗ з ведення ВІЛ-інфекції зазначено основні стратегії створення сприятливого середовища, що передбачає розроблення підтримуючого законодавства, зокрема проведення роботи в напрямку декриміналізації поведінки, виконання фінансових зобов'язань, подолання стигматизації та дискримінації, розширення прав і можливостей громад та протидії насильству проти людей з ключових груп населення. ВООЗ також наголошує на важливості підготовки персоналу з питань протидії стигматизації та дискримінації і значенні впровадження стратегій підтримки жертв насильства для забезпечення усіх груп населення доступними та безпечними медичними послугами.

## 7.2. Прив'язка до послуг з лікування та догляду після проведення тестування на ВІЛ

### Рекомендація (2016 р.)

Після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції рекомендовано пропонувати пакет допоміжних заходів для своєчасного залучення всіх людей, які живуть з ВІЛ, до системи послуг з лікування та догляду (*наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних*).

Наведені нижче заходи підвищують ефективність залучення до послуг з лікування та догляду після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції:

- послідовні заходи для скорочення періоду між встановленням діагнозу та початком лікування, зокрема: 1) прискорення процесу взяття під нагляд; 2) підтримка у розкритті ВІЛ-статусу; 3) супровід; 4) професійна підготовка персоналу до надання різних послуг; 5) послідовне надання послуг (*помірна якість доказових даних*);
- підтримка за принципом «рівний–рівному»<sup>a</sup> та орієнтування на залучення до послуг з лікування та догляду (*помірна якість доказових даних*);
- покращення якості підходів з прив'язки до послуг із лікування та догляду (*низька якість доказових даних*).

<sup>a</sup>Включає консультування за принципом «рівний–рівному».

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (3).

### Досвід найкращих практик (2019 р.)

Початок АРТ має відповідати загальним принципам надання клієнт-орієнтованої допомоги. Допомога, орієнтована на потреби людини, має бути зосереджена на врахуванні вподобань та очікувань людей і громад, дозволяючи підтримувати гідність та повагу особистості, зокрема вразливих груп населення. Дотримання таких принципів має сприяти залученню і підтримці людей та їхніх сімей, надаючи їм можливості відігравати активну роль у своєму лікуванні шляхом прийняття обґрунтованих рішень.

Перед початком АРТ всі люди з нещодавно діагностованою ВІЛ-інфекцією мають пройти повторне тестування для підтвердження особистого ВІЛ-статусу з використанням тієї ж стратегії та алгоритму, що і при початковому тестуванні. Щоб звести до мінімуму ризик встановлення помилкового діагнозу, цей підхід слід використовувати в умовах, що дозволяють негайно розпочати АРТ.

Впровадження рекомендації «лікувати всіх» (АРТ для всіх людей, які живуть з ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4) сприяє швидкому початку АРТ, зокрема із пропозицією про початок лікування у той самий день за відсутності клінічних протипоказань.

Люди, які не мають протипоказань до швидкого початку АРТ, повинні отримати інформацію про переваги АРТ, а також пропозицію негайно розпочати лікування, зокрема того ж дня. Швидкий початок АРТ особливо важливий для людей з дуже низькою кількістю клітин CD4, що зазнають високого ризику летального наслідку. Не слід примушувати людей починати лікування негайно, натомість слід підтримати їх у прийнятті усвідомленого рішення щодо термінів початку АРТ.

*Джерело:* Зведена настанова з тестування на ВІЛ, 2019 р. (9).

### Передумови

Затримка між проведенням тестування на ВІЛ та початком профілактики, лікування та догляду є значною світовою проблемою. Розширення доступу до послуг дозволило пришвидшити початок лікування (10). Попри значний прогрес, залишаються важливі прогалини, зокрема щодо охоплення ключових груп населення, чоловіків, молоді та людей з ВІЛ, які отримали діагноз раніше і не розпочали АРТ або розпочали лікування, але відмовились від нього чи були втрачені з подальшого спостереження. Багато чоловіків не проходять тестування, а ВІЛ-інфіковані особи отримують діагноз і лікування із запізненням, тому багатьох випадках показник смертності через ВІЛ-інфекцію у чоловіків вищий, ніж у жінок (11). При тестуванні немовлят все ще виникають затримки в отриманні результатів з подальшою втратою із каскаду послуг з лікування та догляду. Як наслідок, менше ніж в однієї третини немовлят, інфікованих у перинатальному періоді, вчасно



розпочинають АРТ (12). У різних регіонах проміжок часу між проведенням тестування та початком лікування значною мірою варіюється. У Східній і Південній Африці спостерігається найбільший абсолютний розрив, а у Східній Європі та Центральній Азії частка людей, які знають особистий ВІЛ-статус і отримують АРТ, є найнижчою.

Своєчасний доступ до послуг з лікування, профілактики, догляду, підтримки та інших відповідних послуг є основним обов'язком служб з тестування на ВІЛ та медичних працівників, які надають ПТВ (9). Численні фактори можуть перешкоджати успішному початку лікування, зокрема віддалене розташування пункту надання послуг, транспортні витрати, тривалий час очікування у медичному закладі, а люди з позитивним результатом тестування можуть зазнавати стигматизації та розкриття особистої інформації. Оскільки у межах програм розширюють доступ до ПТВ, показники своєчасного початку лікування можна покращити через впровадження заходів із підтримки на початкових етапах безперервного догляду. Складові цих заходів варіюються залежно від місцевих умов, зокрема систем надання медичної допомоги, географічного розташування та цільової групи населення. Для скорочення часу очікування перед отриманням послуг з профілактики, догляду та лікування для осіб з пріоритетних груп, особливо – ключових груп населення та чоловіків, необхідним є впровадження комбінації певних заходів.

Рекомендації, надані під час подальших консультацій, відіграють ключову роль. Вони мають бути стислими, враховувати потреби клієнта та зосереджуватись на скороченні часу очікування до початку лікування. Рекомендації слід адаптувати до конкретних груп населення та їхніх ситуацій, враховуючи результат тесту на ВІЛ (позитивний, негативний чи невизначений), розуміння людиною особистого статусу і необхідності початку або поновлення лікування. Рекомендації мають містити актуальну інформацію, зокрема:

- визначення особистих переваг від раннього початку АРТ;
- інформацію про те, що люди з ВІЛ-інфекцією, які отримують АРТ і досягають вірусологічної супресії, не можуть передати ВІЛ своїм партнерам;
- перелік переваг добровільного направлення на лікування для людей, які живуть з ВІЛ.

Всім людям з позитивним результатом тестування на ВІЛ слід пропонувати пакет допоміжних заходів для забезпечення вчасного початку лікування. Для скорочення терміну очікування до початку лікування ВООЗ рекомендовано надання супутніх належним чином скоординованих послуг з АРТ та підтримки за принципом «рівний–рівному». Для певних груп з низьким показником своєчасного початку терапії, а саме – чоловіків, молоді та людей з ключових груп населення, можна розглянути декілька інших підходів. Ці підходи можуть включати початок АРТ за межами закладу охорони здоров'я, надання гнучких послуг, призначених для цих груп, та використання цифрових платформ, зокрема соціальних медіа та відео.

Люди з негативним ВІЛ-статусом, які зазнають постійного ризику, також повинні мати доступ до послуг з ефективної профілактики. Рекомендації, надані під час подальших консультацій, повинні містити інформацію про заходи профілактики ВІЛ та способи їх отримання, зокрема про чоловічі та жіночі презервативи, ДКП, послуги ДМЧО у Східній та Південній Африці, програми зі зниження шкоди для ЛВНІ. Після залучення цих людей до системи профілактичних послуг, тестування на ВІЛ як і раніше будуть частиною профілактичного моніторингу (наприклад, проведення регулярного тестування серед людей, які використовують ДКП, для виявлення осіб, що зазнали нещодавнього інфікування ВІЛ, задля якнайшвидшого початку АРТ).

Додаткову інформацію щодо післятестових послуг та початку лікування наведено у Зведеній настанові з тестування на ВІЛ в умовах мінливої епідемічної ситуації (13) та у розділі 4 Зведеної настанови з тестування на ВІЛ видання 2019 р. (9).

### **Принцип п'яти «С» ВООЗ**

П'ять «С» – це принципи, які застосовують до всіх ПТВ та за будь-яких обставин: згода (consent), конфіденційність (confidentiality), консультування (counselling), коректність (correct) та зв'язок (connection).

Останній принцип п'яти «С», зв'язок, передбачає своєчасний доступ до послуг профілактики, догляду та лікування, що включатиме забезпечення ефективного та належного подальшого нагляду із наданням тривалої профілактики та лікування. В умовах відсутності доступу до лікування або затримки у наданні медичної допомоги, зокрема АРТ, надання ПТВ має обмежену користь для людей з ВІЛ. Саме медичні працівники, що надають ПТВ, відповідають за своєчасний доступ.

### **Обґрунтування та доказові дані**

Рекомендації, розроблені у 2016 р., ґрунтувалися на висновках систематичного огляду (3), в якому було визначено три основні сфери впровадження заходів: 1) послідовне надання послуг; 2) підтримка та консультування за принципом «рівний–рівному»; 3) підвищення якості послуг.

#### *Послідовне надання послуг*

За даними огляду, впровадження комплексних заходів для скорочення терміну очікування між встановленням діагнозу та наданням медичної допомоги були пов'язані з підвищенням показників початку АРТ, а саме: 1) покращенням показника залучення пацієнтів; 2) наданням підтримки у розкритті ВІЛ-статусу; 3) відстеженням осіб, яких не було залучено до лікування; 4) підготовкою персоналу до надання численних послуг; 5) послідовним наданням послуг для скорочення терміну до початку лікування. Для оптимізації комплексних послуг можна додати відповідні стимули для скорочення терміну очікування до отримання медичної допомоги та початку АРТ.

### *Підтримка та консультування за принципом «рівний–рівному»*

Серед конкретних заходів було розглянуто виклик лікаря додому, підтримку за принципом «рівний–рівному», зокрема із допомогою в орієнтуванні щодо послуг системи охорони здоров'я, та розширене консультування. Якість доказових даних щодо заходів підтримки за принципом «рівний–рівному» та загального консультування було визнано помірною, оскільки їх було отримано з обсерваційного дослідження та декількох випробувань. У розглянутих дослідженнях особи, які надавали підтримку за принципом «рівний–рівному», допомагали людям пройти шлях від тестування на рівні громади до отримання послуг з лікування та догляду при ВІЛ у відповідних закладах охорони здоров'я.

### *Підвищення якості послуг*

Було відзначено користь заходів з підвищення якості у контексті покращення доступу до лікування, особливо в межах програм профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (14). Було встановлено, що інтегроване надання медичних послуг – впровадження АРТ у туберкульозних диспансерах і у закладах охорони здоров'я матері та дитини – дозволяє скоротити термін між встановленням діагнозу та початком АРТ. При узагальненні якісних доказових даних було визначено, що конструктивна взаємодія між пацієнтом та медичним працівником сприяє своєчасному початку отримання медичної допомоги при ВІЛ (15). Підтримка у розкритті інформації також позитивно впливає на доступ до лікування.

### **Витрати та економічна ефективність**

Витрати залежать від обраного заходу та умов впровадження. Своєчасний доступ до медичної допомоги при ВІЛ після встановлення діагнозу потенційно підвищує ефективність програми, сприяє більш ранньому початку АРТ та зниженню показників втрати з подальшого нагляду до початку лікування. У жодному дослідженні не проводили оцінювання витрат чи економічної ефективності підтримуючих заходів.

### **Справедливість і прийнятність**

При проведенні аналізу якісних даних було виявлено 25 досліджень, в яких було впроваджено окремі та комбіновані заходи для залучення після тестування до лікування (15). Серед найбільш дієвих заходів з консультування та підтримки слід зазначити: 1) важливість ефективної взаємодії з медичними працівниками або координаторами (висока якість); 2) підтримку членів сім'ї та допомогу за принципом «рівний–рівному» (помірна якість); при наданні медичних послуг: 1) визначення порядку надання послуг та обговорення (висока якість); 2) заходи з розподілу обов'язків (висока якість), що сприяють покращенню показника залучення до лікування. Програми протидії ВІЛ мають сприяти подоланню перешкод на шляху до отримання медичної допомоги при ВІЛ та початку АРТ. Це особливо важливо для груп населення, які стикаються з безліччю структурних та індивідуальних перешкод у доступі до послуг з лікування та догляду при ВІЛ.

### **Доцільність**

Залежно від певних умов, для покращення показника залучення до системи з лікування та догляду ефективним є впровадження декількох заходів, що включають підтримку за принципом «рівний–рівному», котра, як було встановлено, є корисним заходом на різних етапах каскаду лікування.

### **Міркування щодо впровадження в окремих групах населення**

#### *Вагітні жінки та жінки, які годують грудьми*

Тестування під час вагітності зазвичай проводять у комплексі допологового нагляду, і, якщо лікування не надається у тому самому закладі, часто спостерігають відмову від допомоги, оскільки вагітні жінки та медичні працівники можуть надавати більшої уваги догляду за перебігом вагітності. У цьому контексті доречним є:

- інтеграція послуг з лікування ВІЛ до послуг у галузі охорони здоров'я матері та дитини у такий спосіб, щоб послуги тестування і лікування надавати в одному місці;
- якщо інтеграція недоцільна, наприклад, у місцях з низьким рівнем поширеності ВІЛ, впровадження системи підтримки за принципом «рівний–рівному» для забезпечення прив'язки послуг допологового нагляду до послуг з надання АРТ може мати велике значення.

Слід розглянути впровадження оптимальних термінів повторного тестування жінки під час вагітності та після пологів. У регіонах з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції повторне тестування рекомендовано проводити в усіх вагітних жінок з невідомим або негативним ВІЛ-статусом на пізніх термінах вагітності (у третьому триместрі). Також необхідним є проведення подальшого тестування, якщо початкове або повторне тестування було пропущено чи відкладено. У країнах з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції можна розглянути можливість проведення додаткового повторного тестування у післяпологовому періоді для жінок з ключових груп населення та жінок, які мають партнера з ВІЛ, що не досягнув вірусологічної супресії (9).

#### *Діти*

Загальний показник утримання дітей у системі лікування ВІЛ-інфекції є незадовільним, особливо серед немовлят, які пройшли тестування за допомогою ранньої діагностики в межах програми профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини. Можливі варіанти вирішення цієї проблеми включають:

- проведення ранньої діагностики немовлят у пункті надання медичної допомоги для покращення показника залучення до системи лікування та догляду;
- використання SMS, GSM або GPRS-принтерів для прискореного отримання результатів з центральних лабораторій;
- використання моделей надання медичних послуг, орієнтованих на всю сім'ю, коли мати, її дитина та її партнер отримують допомогу в одному місці.

#### *Підлітки*

Пов'язані з розвитком зміни у підлітковому віці можуть бути причиною того, що не всі підлітки можуть прийняти діагноз ВІЛ. Вони можуть бути також

недостатньо обізнані щодо власних медичних потреб та наявних послуг на додачу до обмеженого життєвого досвіду і невпевненого орієнтування у системі надання медичних послуг. Вимоги щодо надання згоди також можуть обмежувати доступ до послуг з лікування та догляду. Вирішити цю проблему можна наданням орієнтованих на підлітків послуг із залучення до лікування; впровадженням механізмів допомоги підліткам, зокрема підтримки за принципом «рівний–рівному»; наданням послуг на рівні громади; використанням інших інформаційних послуг; залученням до груп підтримки; використанням мобільних технологій, соціальних медіа або кол-центрів. Такі заходи слід запроваджувати у пункті проведення тестування.

#### *Ключові групи населення*

До ключових груп населення належать люди, які зазнають підвищеного ризику через специфічну поведінку, що ускладнюється такими структурними перешкодами як криміналізація, насильство, стигматизація та дискримінація, і це впливає на доступ до медичних послуг. У контексті ВІЛ до ключових груп населення належать ЧСЧ, РКС, трансгендерні люди, особи, які перебувають у в'язницях та інших установах закритого типу, та ЛВНІ.

Хоча медичні заходи для ключових груп населення не відрізняються від заходів для інших людей, які мають ризик інфікування ВІЛ або живуть з ВІЛ, вони часто мають обмежений доступ до послуг, тому може знадобитись певна адаптація. Залучення представників ключових груп населення до розробки, впровадження та надання послуг має вирішальне значення для забезпечення того, щоб послуги були запропоновані у зручний для них спосіб.

Виявилось, що у багатьох ситуаціях надання медичних послуг на рівні громади, зокрема за принципом «рівний–рівному», є більш ефективним, особливо там, де передбачено кримінальну відповідальність за одностатевий секс, комерційний секс чи вживання наркотиків.

Для осіб, які перебувають у в'язницях та інших установах закритого типу, актуальною є доступність високоякісних медичних послуг у в'язниці. Вони мають також високий ризик переривання лікування при переведенні до іншого закритого закладу та звільненні і переході до послуг у громаді. Впровадження заходів для забезпечення безперервності лікування є надзвичайно важливим, наприклад, продовження надання послуг з лікування протягом декількох місяців для людей, які повертаються до громади, впродовж вирішення питань забезпечення житлом та доступу до медичного страхування і медичних послуг тощо.

#### **Впровадження додаткових ефективних стратегій (9)**

За певних умов для окремих груп населення з низькими показниками залучення до лікування можна розглянути впровадження таких додаткових ефективних стратегій:

- підтримка з подальшим наглядом за принципом «рівний–рівному» та на рівні громади, надання допомоги з орієнтуванням у системі охорони здоров'я та доступом до послуг з лікування;
- початок АРТ та медична допомога за місцем проживання;
- заохочення, зокрема із наданням фінансової допомоги;
- надання релевантних гнучких послуг;
- використання новітніх цифрових платформ;

- повторне залучення до послуг з лікування та догляду.

Впровадження таких стратегій може бути особливо корисним для розширення послуг самостійного тестування та тестування на ВІЛ на рівні громади, зокрема при використанні варіантів тестування у домашніх умовах та наданні аутріч-послуг, які пов'язані з низькими показниками залучення до системи лікування.

Країни мають переглянути свої національні настанови та розглянути можливість включення чіткої стратегії залучення до системи лікування, зокрема із впровадженням конкретних підходів, заходів, виділенням кадрових ресурсів, що забезпечать доступність та швидкий початок АРТ, та моніторингом ефективності. Слід забезпечити підтримку пунктів з тестування на ВІЛ та медичних працівників для надання швидкого доступу до медичної допомоги, включно із впровадженням унікальних ідентифікаційних номерів та переглядом реєстрів ПТВ для можливості внесення даних про залучення до системи лікування.

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Оцінювання стратегій, спрямованих на скорочення терміну очікування до початку лікування, є необхідним для створення міцнішої доказової бази. У майбутніх дослідженнях необхідно розділити результати за статтю, ключовими групами населення та віком. Для кращого обґрунтування стратегічних рішень необхідним є проведення досліджень щодо витрат та аналізу економічної ефективності.

Необхідним є проведення подальших досліджень щодо можливості використання цифрових медіа-платформ, особливо соціальних медіа та веб-інструментів, для скорочення терміну до початку лікування і швидкого початку АРТ за прийнятною ціною. Слід також вдосконалити стратегії підтримки людей із ВІЛ, які вже знають особистий ВІЛ-статус, і повернути їх до системи лікування після того, як вони відмовились від АРТ або були втрачені з-під нагляду.

Крім того, необхідним є отримання додаткових доказових даних щодо доцільності, результативності та економічної ефективності стратегій прив'язки до профілактичних послуг статевих чи соціальних контактів людей, які живуть із ВІЛ, які зазнали нещодавнього ризику чи мають постійний ризик інфікування ВІЛ.

### **7.3. Диференційоване надання медичних послуг для лікування ВІЛ**

Майже в усіх країнах впровадження послуг з лікування ВІЛ на початковому етапі швидкого поширення ґрунтувалось на стандартній моделі надання допомоги у медичних закладах, зазвичай без врахування потреб окремих осіб (16). У процесі зміни національних настанов та впровадження комплексної медичної допомоги, профілактики, ранньої діагностики та призначення АРТ всім людям, які живуть з ВІЛ, диференційоване надання медичних послуг для лікування ВІЛ стало критичним компонентом визнання різноманітності потреб людей із ВІЛ. Диференційоване надання медичних послуг, раніше відоме як диференційована допомога, – це підхід, орієнтований на врахування особистих потреб людей, який спрощує та адаптує послуги в

уському каскаді з лікування та догляду при ВІЛ, враховуючи потреби людей із ВІЛ та людей, що зазнають ризику інфікування ВІЛ, та оптимізуючи наявні ресурси системи охорони здоров'я (17). Принципи диференційованого надання медичних послуг можуть застосовуватись до профілактики, тестування, залучення до системи лікування, початку АРТ і подальшого нагляду, а також інтеграції послуг при ВІЛ та лікування коінфекцій і супутніх захворювань. У цьому розділі наведено особливості диференційованого надання медичних послуг для лікування ВІЛ (інформацію щодо підходів до тестування наведено у розділі 2).

Зі зміною національних рекомендацій через призначення АРТ усім людям з ВІЛ незалежно від клінічного та імунологічного статусу при впровадженні програм протидії ВІЛ доведеться врахувати більший обсяг потреб людей, які живуть з ВІЛ. У Зведеній настанові ВООЗ від 2016 р. з лікування ВІЛ-інфекції (3) було виділено чотири групи людей з особливими клінічними потребами: особи, які звернулись по допомогу на пізніх стадіях захворювання; особи, які звернулись по допомогу у задовільному стані; особи, що є клінічно стабільними на фоні АРТ; особи, в яких АРТ виявилась неефективною (18). Диференційоване надання медичних послуг при ВІЛ зосереджено переважно на клінічно стабільних особах (які отримують АРТ і є клінічно стабільними) (див. вставку 7.1). Згодом було визнано необхідність адаптації послуг для осіб з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, високим рівнем вірусного навантаження та наявністю супутніх захворювань шляхом впровадження спрощених пакетів лікування та диференційованих моделей надання медичних послуг; відповідно до потреб різних груп населення спектр надання диференційованих медичних послуг також було розширено для збільшення охоплення послугами тестування на ВІЛ та проведення профілактики.

Окрім врахування клінічних потреб при диференційованому наданні медичних послуг для лікування ВІЛ необхідно також враховувати конкретні групи населення та умови. Зокрема слід розробити моделі диференційованого надання медичних послуг із врахуванням потреб дітей, підлітків, вагітних жінок, жінок, що годують грудьми, та людей з ключових груп населення. Також такі моделі все частіше впроваджують в умовах з нижчим рівнем поширеності ВІЛ, у місцях гострих конфліктів чи інших надзвичайних ситуацій (19).

Диференційоване надання медичних послуг для лікування ВІЛ складається з чотирьох структурних елементів (рисунок 7.1). У будь-якій моделі диференційованого надання медичних послуг для лікування ВІЛ основні структурні елементи мають бути визначені окремо для медичних консультацій, поповнення запасу АРВ-препаратів та надання психосоціальної підтримки.



**Рисунок 7.1. Структурні елементи диференційованого надання медичних послуг при ВІЛ**

Починаючи з 2016 р., декілька країн, зокрема Центральної Африки, у складі національної політики затвердили та впровадили диференційоване надання медичних послуг для дорослих осіб зі стабільними клінічними показниками на фоні АРТ (20). Визначення «особи зі стабільними клінічними показниками на фоні АРТ» слід застосовувати до всіх груп населення, зокрема до людей, що отримують АРТ другого та третього ряду, осіб з контрольованими супутніми захворюваннями, дітей, підлітків, вагітних жінок, жінок, які годують грудьми, та представників ключових груп населення. У цих групах населення досягнення належних показників утримання в системі лікування та догляду при ВІЛ і пригнічення вірусного навантаження часто є складним завданням, отже, вони можуть отримати більшу користь від диференційованого надання медичних послуг, адаптованих до їхніх потреб (21).

**Вставка 7.1. Критерії визначення особи зі стабільними клінічними показниками на фоні АРТ**

На підтримку впровадження цих рекомендацій ВООЗ було розроблено критерії визначення досягнення стабільних клінічних показників на фоні АРТ:

- дотримання АРТ протягом щонайменше 6 міс;
- відсутність поточних захворювань за виключенням належним чином контрольованих хронічних захворювань;
- розуміння необхідності дотримання довічної терапії: за умови надання відповідних консультації з прихильності до лікування;



- підтвердження ефективності лікування: принаймні один результат тесту, що підтверджує пригнічення вірусного навантаження, протягом останніх шести місяців (за відсутності тесту на вірусне навантаження: кількість клітин CD4 > 200 клітин/мм<sup>3</sup> (кількість клітин CD4 > 350 клітин/мм<sup>3</sup> у дітей віком 3–5 років) або збільшення показників маси тіла, відсутність симптомів та супутніх інфекцій).

Надання АРТ не повинно залежати від отримання інших послуг. Диференційоване надання медичних послуг для лікування ВІЛ дозволяє пропонувати медичні консультації окремо від інших заходів, як-от візити для поповнення запасу АРВ-препаратів та/або, за необхідності, отримання психосоціальної підтримки. Як було зазначено вище, структурні елементи для медичних консультацій можуть відрізнитись від тих, що стосуються поповнення запасу АРВ-препаратів або психосоціальної підтримки. Надання психосоціальної підтримки можна узгоджувати з візитами для медичних консультацій та поповнення запасу АРВ-препаратів або надавати окремо за допомогою додаткових заходів на рівні громади чи за принципом «рівний–рівному». Візити для забезпечення АРВ-препаратами на декілька місяців можна використовувати окремо або в межах будь-якої з чотирьох категорій диференційованого надання медичних послуг для лікування ВІЛ, наведених нижче, враховуючи отримання додаткових переваг як для системи охорони здоров'я, так і для клієнтів. Видачу АРВ-препаратів на декілька місяців також можна використовувати для дітей старше двох років, оскільки після цього віку дозування потрібно коригувати рідше (21). Рекомендації щодо частоти відвідувань медичного закладу та поповнення запасу АРВ-препаратів наведено у розділі 5 (21).

Перевірені впровадженням у практику моделі диференційованого надання медичних послуг для лікування ВІЛ можна поділити на 4 категорії:

- групові моделі, якими управляють медичні працівники;
- групові моделі, якими управляють клієнти;
- моделі, що використовують в окремих закладах;
- окремі моделі, що використовують за межами закладів.

Найпоширенішим прикладом групової моделі, якою управляють медичні працівники, є клуби з прихильності до АРТ. За даними південно-африканського дослідження за участі 3216 людей з великого міського округу, показник дотримання схеми АРТ становив 95% через 12 міс та 89% через 24 міс (22). Більшість людей, які живуть з ВІЛ, залишаються у системі лікування (87%) і досягають вірусологічної супресії (94%) протягом трьох років після вступу до клубу з прихильності до лікування, при цьому показник втрати з-під нагляду доволі низький (23, 24) порівняно з традиційною медичною допомогою. Члени клубу прихильності до лікування, які отримували 6-місячний запас АРВ-препаратів, мали схожий показник утримання у системі лікування ВІЛ-інфекції протягом 24 місяців (93 проти 94%), вищий показник пригнічення вірусного навантаження (94 проти 89%) та

схожий показник вірусологічної супресії (96 проти 98%) порівняно з людьми, що отримували традиційне лікування (2-місячний запас, а потім 4-місячний запас наприкінці року) (25). У Замбії серед учасників міських клубів з підтримки прихильності до лікування показник отримання препаратів із запізненням був нижчим за такий серед відвідувачів клініки. Також слід зазначити, що ця модель є прийнятною для медичних працівників і клієнтів (26) та економічно ефективною (27). Також було зареєстровано позитивні результати із покращенням показників утримання в системі лікування ВІЛ та досягненням вірусологічної супресії серед учасників груп, якими керували медичні працівники, серед представників усіх груп населення, зокрема у підлітків (28), дітей та осіб, що здійснюють догляд за ними (29), жінок у післяпологовому періоді (30), ЧСЧ (31) та осіб, які раніше не дотримувалися схеми лікування, що свідчить про переваги впровадження такого групового підходу для досягнення і підтримки вірусологічної супресії серед людей, які раніше не досягли пригнічення вірусного навантаження (32).

Групи під керівництвом клієнтів збираються в узгодженому із громадою місці і призначають учасника, який має забрати АРВ-препарати для всієї групи, встановлюючи певне чергування. Поширеними прикладами таких груп є громадські клуби з дотримання прихильності до лікування, громадські групи з поповнення запасів АРВ-препаратів та отримання АРТ під управлінням клієнтів на рівні громади. У групах під керівництвом клієнтів відзначено покращення показників утримання в системі лікування ВІЛ у різних установах Центральної Африки (33–35). При використанні такої групової моделі було підтверджено зниження витрат, особливо для клієнта, значну економію часу та отримання переваг від підтримки за принципом «рівний–рівному» (27, 36–39). Медичні працівники надають перевагу групам під керівництвом клієнтів, оскільки це дозволяє знизити навантаження на медичні заклади (40, 41). Для забезпечення прихильності до лікування також пропонують модель груп під керівництвом клієнтів для сімей та ключових груп населення (40), а також у нестабільних умовах (37, 42, 43).

В окремих медичних закладах використовують так звану оперативну процедуру або швидкий відпуск зі збільшенням періоду до наступного поповнення запасу АРВ-препаратів. Визначення спеціального місця (як-от аптеки для безпосереднього відпуску) і часу для поповнення запасу АРВ-препаратів не передбачає проведення консультації з медичним працівником для обстеження і заповнення документації, скорочуючи час перебування у медичному закладі. Дані щодо впровадження таких оперативних процедур свідчать про скорочення часу очікування (44, 45), зменшення кількості пропущених відвідувань (46) та зниження витрат в умовах обмеження ресурсів системи охорони здоров'я (47). Також було відзначено позитивний вплив на показники утримання в системі лікування ВІЛ-інфекції та досягнення пригнічення вірусного навантаження. У Малаві після впровадження 6-місячної моделі оперативних процедур показник утримання у системі лікування ВІЛ-інфекції через 5 років становив понад 86% порівняно до 47%

серед осіб, що підходили за параметрами включення, але яких не було залучено (48). У Замбії особи, яких було залучено до моделі оперативних процедур, через 12 міс залишались у системі лікування ВІЛ-інфекції (ВР=1,52) і досягли вірусологічної супресії (ВР=1,07) (49). Переваги цього підходу також було відзначено у країнах з низькою поширеністю ВІЛ (50) та в умовах нестабільного політичного становища (43), а також серед дітей (51, 52). У дослідженні зі збільшення терміну між поповненнями запасу АРВ-препаратів за участі понад 22 000 дітей з шести країн Африки на південь від Сахари, 66% учасників отримували АРВ-препарати на термін понад один місяць, з яких 2,6% було втрачено з-під нагляду, а 2% померли; показник пригнічення вірусного навантаження залишався високим протягом 5 років – від 79 до 85% (51).

Окремі моделі надання послуг поза межами закладів охорони здоров'я відрізняються залежно від місця і надавача послуг на рівні громади. Їх можна розділити на постійні громадські пункти (зокрема приватні або громадські аптеки), проведення доставки АРВ-препаратів та доставку додому. У декількох країнах, зокрема у Демократичній Республіці Конго, Південно-Африканській Республіці, Уганді та Замбії, було відзначено високі показники утримання в системі лікування ВІЛ-інфекції (53–56). У Демократичній Республіці Конго впроваджено модель поповнення запасів АРВ-препаратів у громадських центрах, керування яких відбувається за принципом «рівний–рівному». У стаціонарних пунктах з надання АРТ на рівні громади також було впроваджено поповнення запасів АРВ-препаратів на період 6 міс (34), а для дітей (57) та людей з ключових груп населення – на базі центрів надання соціальної допомоги (58). У Кенії, Південній Африці та Уганді було запроваджено модель доставки АРВ-препаратів додому, проте результати щодо показників утримання в системі лікування ВІЛ-інфекції та смертності були суперечливими (59, 60). За даними досліджень, в яких аналізували витрати, при доставці додому вартість медичних послуг та витрати пацієнтів були нижчими, ніж при відвідуванні закладу охорони здоров'я (61). Доцільність впровадження доставки додому в межах поєднання моделей залежить від місцевих особливостей системи охорони здоров'я і таких факторів як відстань та стигматизація. Щодо надання мобільних аутріч-послуг, було отримано обмежену кількість даних, але цей підхід має потенціал для підтримки інтеграції інших медичних послуг на рівні громади.

До нещодавно проведеного систематичного огляду результатів диференційованого надання медичних послуг для лікування ВІЛ (59) увійшли 29 публікацій. Серед 37 описаних моделей 7 (19%) були індивідуальними моделями надання таких послуг на базі медичного закладу, 12 (32%) – індивідуальними моделями, впровадженими поза межами закладів охорони здоров'я, 5(14%) – групами за принципом «рівний–рівному» та 13 (35%) – групами під керівництвом медичних працівників. При порівнянні з результатами надання стандартної медичної допомоги показник утримання у системі лікування ВІЛ у більшості моделей диференційованого надання

медичних послуг коливався у межах п'яти відсоткових пунктів від такого для стандартної медичної допомоги; якщо не було зазначено результати порівняння, показник утримання у системі лікування ВІЛ зазвичай перевищував 80%. Щодо пригнічення вірусного навантаження, при порівнянні зі стандартною медичною допомогою було виявлено незначне підвищення цього показника у моделі диференційованого надання медичних послуг, при цьому зареєстрований показник пригнічення вірусного навантаження перевищував 90% в 11 з 21 моделі (62).

Результати огляду наявних даних дозволяють припустити, що диференційоване надання медичних послуг для лікування ВІЛ в осіб у стабільному стані на фоні АРТ дозволяє знизити транспортні витрати та суттєво скоротити час, необхідний для отримання АРВ-препаратів, зокрема час, витрачений на дорогу, очікування у черзі або відвідування медичного закладу, а також дещо зекономити ресурси системи охорони здоров'я (27).

#### **7.4. Допомога, орієнтована на потреби людей**

##### **Досвід найкращих практик (2021 р.)**

Для покращення відносин між пацієнтами та медичними працівниками системи охорони здоров'я повинні інвестувати у заходи та комунікацію, орієнтовану на потреби людей, зокрема із постійним підвищенням кваліфікації, наставництвом, підтримуючим наглядом та моніторингом професійної підготовки медичних працівників.

*Джерело:* Оновлені рекомендації з надання медичних послуг із лікування та догляду для людей, які живуть з ВІЛ (63).

##### **Досвід найкращих практик (2016 р.)**

Програми з надання послуг при ВІЛ повинні:

- надавати клієнт-орієнтовану допомогу, враховуючи потреби, вподобання та очікування людей і громад, дозволяючи підтримувати гідність та повагу особистості, зокрема вразливих груп населення, а також допомагати людям і їхнім сім'ям брати активну участь у прийнятті обґрунтованих рішень щодо власного здоров'я;
- своєчасно пропонувати безпечні, прийнятні й відповідні послуги з лікування та догляду, спрямовані на зниження показників захворюваності та смертності, пов'язаної з ВІЛ-інфекцією, і загальне покращення стану здоров'я та якості життя;
- сприяти ефективному та результативному використанню ресурсів.

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (3).

## **Передумови та обґрунтування**

Медичні послуги, орієнтовані на потреби людей, – це підхід до лікування, при якому свідомо враховують думку окремих людей, сімей та громад і розглядають їх як учасників та бенефіціарів надійної системи охорони здоров'я, що гуманно й всебічно реагує на їхні потреби та враховує вподобання (3). Цей підхід визнає досвід та можливості медичних працівників, які можуть сприяти чи завадити наданню високоякісної клієнт-орієнтованої допомоги (64).

За даними декількох досліджень, в яких вивчали надання послуг з лікування та догляду при ВІЛ, люди готові подорожувати на далекі відстані, щоб звернутись до медичного працівника з поважним і турботливим відношенням, а негативне ставлення медичного працівника призводить до ризику втрати з-під нагляду та погіршенню результатів програми (65–67). Зокрема для ключових груп населення стигматизація та дискримінація у закладах охорони здоров'я є структурною перешкодою на шляху до отримання послуг при ВІЛ (68, 69). ВООЗ рекомендує боротися зі стигматизацією та дискримінацією у медичних закладах в межах програми забезпечення доступу до послуг з лікування та догляду при ВІЛ (70).

Для визначення практичних шляхів покращення при наданні клієнт-орієнтованої допомоги людям, які живуть з ВІЛ, було проведено систематичний огляд (вставка 7.2) (71). До нього увійшли результати п'ятнадцяти досліджень, в яких впроваджували стратегії для дорослих, підлітків (72) та дітей, а також представників ключових груп населення, зокрема РКС, ЧСЧ, трансгендерних людей та ЛВНІ.

### **Вставка 7.2. Заходи для покращення відносин між пацієнтами та медичними працівниками**

Заходи із покращення відносин між пацієнтами та медичними працівниками можна класифікувати у такий спосіб:

- доброзичливе та привітне ставлення при наданні послуг:
  - навчання медичних працівників доброзичливому ставленню при наданні загальних послуг з лікування та догляду при ВІЛ, пропонування дружніх до підлітків послуг у позашкільний час, а також підготовка персоналу з питань заохочення повторного залучення пацієнтів до лікування;
- проведення професійної підготовки нового медичного та немедичного персоналу для вдосконалення процесу надання медичних послуг ключовим групам населення:
  - на рівні первинної медико-санітарної допомоги та на рівні громади з обговоренням питань, пов'язаних зі стигматизацією та дискримінацією;

- пропозиція індивідуального консультування з прихильності до лікування та спілкування із врахуванням потреб пацієнта:
  - спільне прийняття рішень та планування початку АРТ, переконання щодо важливості дотримання схеми лікування, а також неосудливе ставлення медичних працівників до людей, які відмовились від лікування;
- просвітництво клієнтів з питань захисту прав і можливостей спілкування;
- отримання медичними працівниками зворотного зв'язку щодо занепокоєнь пацієнтів та оцінювання якості послуг:
  - використання карток бальної оцінки, механізмів отримання зворотного зв'язку в поєднанні із заходами з підвищення якості послуг.

Загалом, у дослідженнях було відзначено сприятливий вплив цих підходів на весь каскад послуг з лікування та догляду при ВІЛ, зокрема із покращенням показників залучення до АРТ, підвищенням прихильності до лікування та досягненням пригнічення вірусного навантаження.

Враховуючи непрямі доказові дані, Групою з розробки настанови було сформульовано нове правило найкращих практик щодо впровадження підходу, орієнтованого на систему охорони здоров'я, та надання різноманітних послуг із врахуванням потреб людей, що потенційно покращить відносини між пацієнтом та медичним працівником. Впровадження заходів для покращення клієнт-орієнтованих послуг може зменшити рівень стигматизації, дискримінації та насильства щодо людей з ВІЛ, особливо жінок, трансгендерних людей та представників інших вразливих груп населення. Медичні працівники мають бути належним чином підготовлені, намагаючись не тільки покращити стосунки з пацієнтами, а й надаючи підтримку жінкам та людям з вразливих груп населення, що зазнали гендерного насильства чи насильства з боку статевих партнерів, через проведення консультацій та надання допомоги з питань сексуального здоров'я.

## **7.5. Початок та продовження лікування**

### **7.5.1. Початок АРТ за межами медичного закладу**

#### **Рекомендація (2021 р.)**

Початок АРТ може бути запропоновано за межами медичного закладу *(умовна рекомендація, низька та помірна якість доказових даних)*.

Ця рекомендація є доповненням до традиційного надання АРТ у медичному закладі.

*Джерело:* Оновлені рекомендації з надання медичних послуг із лікування та догляду для людей, які живуть з ВІЛ (63).

## **Передумови та обґрунтування**

Підхід до тестування на ВІЛ на рівні громади є ключовим компонентом будь-якої стратегії тестування на ВІЛ (9). У більшості випадків, якщо позитивний діагноз ВІЛ встановлено на рівні громади, наприклад, за допомогою надання мобільних медичних послуг, у громадських центрах, службах, зосереджених на ключових групах населення, та за місцем проживання, людину направляють до медичного центру для початку лікування (9).

ВООЗ рекомендовано негайно розпочинати АРТ, навіть у день встановлення діагнозу, частково через значні втрати з-під нагляду через термін очікування між діагностикою та початком лікування (18).

Втрати з-під нагляду у період між тестуванням на ВІЛ та початком АРТ є значущими; за даними систематичного огляду досліджень, проведених у країнах Африки на південь від Сахари, частка осіб, які звернулись по допомогу, може становити лише 14% у разі тестування вдома та 10% у разі тестування на рівні громади, причому в деяких випадках менше чверті пацієнтів розпочали лікування (73). До причин відкладання початку лікування можна віднести задовільне самопочуття, недостатню соціальну підтримку, стигматизацію щодо ВІЛ, непомірні витрати на медичну допомогу та недостатню обізнаність про переваги лікування (74). Це викликає особливе занепокоєння в контексті вразливих груп населення, зокрема жінок та молодих дівчат, та людей з ключових груп населення, які зазнають підвищеного ризику стигматизації, дискримінації та насильства. ВООЗ наведено особливі рекомендації для використання у національних програмах підходів для захисту цих груп населення (70, 75). За даними дослідження, проведеного у Південно-Африканській Республіці та Замбії, люди, які отримали позитивний результат тестування на рівні громади, часто відкладали початок АРТ через проблеми, пов'язані з якістю медичної допомоги (тривалий час очікування, тривалість процедури реєстрації та втрату медичних карт) та стигматизацією, що виникала при зверненні по медичну допомогу (76). У результатах інших досліджень брак часу (77) та занепокоєння щодо тривалого очікування у медичному закладі було вказано як основні причини затримки початку лікування (78).

При проведенні систематичного огляду було виявлено дані трьох рандомізованих випробувань та чотирьох обсерваційних досліджень, в яких було зазначено, що початок АРТ поза межами медичного закладу пов'язаний зі збільшенням частки людей, які почали АРТ (ВР=1,86; 95% ДІ 1,29–2,68), підвищенням показника утримання в системі лікування ВІЛ через 6–12 міс після початку АРТ (ВР=1,44; 95% ДІ 1,33–1,56) та підвищенням показника пригнічення вірусного навантаження (ВР=1,31; 95% ДІ 1,13–1,61) (79); до двох досліджень цього систематичного огляду було включено людей з ключових груп населення (80, 81), а до одного дослідження – підлітків та молодих людей (82).

## **Переваги та ризики**

Ранній початок АРТ пов'язаний з низкою переваг для здоров'я, зокрема зниженням рівня смертності та захворюваності і зменшенням ризику подальшої передачі ВІЛ-інфекції (83). Пропозиція розпочати АРТ перед направленням до медичного закладу може зменшити затримку початку лікування в осіб, які не хочуть або не можуть бути направлені до закладу охорони здоров'я для початку лікування. Незважаючи на відсутність даних про особливу шкоду при оцінюванні початку АРТ на рівні громади, важливо, щоб базове обстеження та підтримку надавали або у складі початкових заходів, або за направленням до закладу охорони здоров'я.

## **Доцільність, витрати та економічна ефективність**

За результатами досліджень, коли початок АРТ включають до комплексу заходів на рівні громади, виникає потреба у додатковій кваліфікації та ресурсах (78). До рандомізованого випробування з надання АРТ на рівні громади, проведеного у Південній Африці та Уганді, було включено мікродослідження кошторису для розрахунку щорічної вартості початку АРТ на одного клієнта. Автори дослідження дійшли висновку, що АРТ на рівні громади може коштувати 275–452 доларів США на людину з пригніченим вірусним навантаженням, що трохи перевищує суму 214–422 долари США на людину з пригніченим вірусним навантаженням за умови початку АРТ у закладі охорони здоров'я (84). В іншому дослідженні, проведеному в Малаві, додатково оцінювали початок АРТ у домашніх умовах після самостійного тестування на ВІЛ і виявили, що середньорічна вартість для одного учасника, який розпочав АРТ, становила 172 долари США порівняно до річної вартості АРТ у медичному закладі у розмірі 858–1165 доларів США (85).

## **Справедливість та прийнятність**

Впровадження цієї рекомендації може потенційно розширити доступ до лікування для осіб, які можуть зіткнутися зі структурними перешкодами, як-от криміналізація, стигматизація та дискримінація, при спробі отримати доступ до медичних послуг для початку лікування. За даними дослідження серед РКС, проведеного в Об'єднаній Республіці Танзанія, показники початку терапії та утримання в системі лікування та догляду при ВІЛ серед осіб, що розпочали АРТ на рівні громади, були вищими, а показники переривання лікування або стигматизації нижчими (81, 86). Дані щодо підлітків були обмеженими, а прийнятність такого методу невизначеною.

## **Міркування щодо впровадження**

Перед початком АРТ слід провести підтверджувальне тестування на ВІЛ відповідно до рекомендацій з тестування, згідно з якими один реактивний результат тестування завжди потребує підтвердження (9) (див. розділ 2). У настанові ВООЗ рекомендовано оцінити готовність до початку АРТ, зокрема із визначенням рівня обізнаності щодо АРТ, та провести клінічне обстеження із визначенням кількості клітин CD4 для встановлення стадії ВІЛ і оцінювання потреби у проведенні подальшої діагностики та профілактики



(18). ВООЗ також рекомендує початок АРТ медсестрами (3), для чого мають бути впроваджені відповідні нормативні документи та відповідна політика на національному рівні.

Люди, що починають АРТ за межами медичного закладу, мають бути приписані до певного закладу і зараховані до отримання довгострокової медичної допомоги. Початок АРТ також має супроводжуватись відповідним консультуванням, щоб переконатись у повному усвідомленні людиною важливості довічного дотримання схеми лікування та отримання відповідної підтримки. Людей, що не готові розпочати лікування, слід направити для отримання медичної допомоги. Початок АРТ поза межами закладу охорони здоров'я має супроводжуватись відповідними заходами для визначення ризиків та надання консультаційної підтримки як під час початку АРТ, так і впродовж її отримання. Можливо, знадобиться додаткове консультування щодо застосування та умов зберігання АРВ-препаратів для немовлят і дітей; громадські медичні працівники мають отримати відповідну кваліфікацію для надання підтримки особам, які здійснюють догляд (87). Крім того, важливо забезпечити надання психосоціальної допомоги підліткам, а діти і батьки мають отримати підтримку у розкритті особистого ВІЛ-статусу та інформацію про особливості лікування, що відповідає віку.

Для початку АРТ на рівні громади необхідно враховувати спроможність системи охорони здоров'я щодо підтримки при наданні АРТ на рівні громади, зокрема із належним постачанням лікарських засобів, наданням лабораторних послуг, професійною підготовкою та контролем медичного персоналу, забезпеченням профілактичного лікування та, за необхідності, можливості направлення для отримання консультацій у закладах вищого рівня. Адаптаційні заходи можуть потребувати поетапного підходу (наприклад, впровадження в умовах, в яких раніше вже було розпочато надання профілактичних послуг і тестування на рівні громади). Надання послуг АРТ на рівні громади має бути включено до національних програм забезпечення якості медичної допомоги.

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Необхідним є проведення подальших досліджень для покращення розуміння вподобань клієнтів щодо місця початку АРТ та способів залучення до лікування за віком, групою населення та умовами надання послуг (88, 89). Слід визначити інструменти для забезпечення початку лікування за межами медичних закладів та оцінити їх ефективність. Наявні дані свідчать про значну варіативність чисельності персоналу у групах з надання медичної допомоги на рівні громади, тому необхідним є проведення досліджень для визначення оптимальної кількості персоналу та мінімального обсягу необхідних навичок. Також було б корисно визначити, яким чином початок АРТ за межами медичного закладу впливає на сімейний бюджет та чи не призводить це до непомірних витрат.

## 7.5.2. Швидкий початок АРТ, зокрема того ж дня

### Рекомендації (2017 р.)

Швидкий початок АРТ<sup>а</sup> рекомендовано пропонувати всім людям, які живуть з ВІЛ, після підтвердження діагнозу ВІЛ та проведення клінічного обстеження (*для дорослих та підлітків: наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних; для дітей: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

Людям, які готові розпочати лікування, рекомендовано пропонувати початок АРТ у той самий день (*для дорослих та підлітків: наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних; для дітей: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

<sup>а</sup>Швидкий початок визначають як початок протягом семи днів з моменту встановлення діагнозу ВІЛ; людям з прогресуючою ВІЛ-інфекцією слід надавати пріоритет при оцінюванні клінічного стану та призначенні лікування.

*Джерело:* Настанова з ведення прогресуючої ВІЛ-інфекції та швидкого початку антиретровірусної терапії (18).

### Досвід найкращих практик (2021 р.)

Пропозиція початку АРТ того ж дня повинна включати підходи з покращення розуміння, переконання щодо важливості дотримання схеми лікування та утримання у системі послуг з лікування та догляду, зокрема індивідуальне просвітництво, консультування та надання підтримки.

*Джерело:* Оновлені рекомендації з надання медичних послуг із лікування та догляду для людей, які живуть з ВІЛ (63).

### Передумови та обґрунтування

У 2017 р. ВООЗ було настійно рекомендовано пропонувати швидкий початок АРТ всім людям, які живуть з ВІЛ, після підтвердження діагнозу та проведення клінічного обстеження, а людям, які готові розпочати лікування, – пропонувати АРТ того ж дня (12). Цю рекомендацію було сформульовано після отримання доказових даних, які свідчать про те, що швидкий початок АРТ зумовлює підвищення показників початку лікування, сприяє пригніченню вірусного навантаження та утриманню в системі лікування ВІЛ-інфекції, знижуючи показники смертності (90). ВООЗ також наполегливо рекомендовано залучати медсестер до надання послуг АРТ, зокрема ініціації АРТ (3).

Не всі країни врахували цю рекомендацію у національній політиці. Декілька країн не прийняли її у національній настанові, а у деяких (91), хоча і не всіх (92, 93), дослідженнях було відзначено погіршення показника утримання в системі лікування та догляду при ВІЛ за умови початку АРТ того ж дня порівняно до менш швидкого початку АРТ. Пацієнти наголошують на важливості проведення належного консультування і толерантного шанобливого ставлення з боку персоналу (94).

Для виявлення підходів, які забезпечують прискорену ініціацію або початок АРТ після встановлення діагнозу у людей, які живуть з ВІЛ, було проведено систематичний огляд. До нього увійшли результати 26 досліджень: 11 досліджень було проведено серед загальної групи населення, 3 – серед вагітних жінок, 10 – серед представників ключових груп населення (7 – серед ЧСЧ, 2 – серед ЛВНІ, 1 – серед РКС), 2 – серед підлітків.

Більшість розглянутих стратегій можна поділити на три категорії: 1) стратегії, спрямовані на клієнтів; 2) стратегії, спрямовані на медичних працівників; 3) стратегії, спрямовані на систему охорони здоров'я. При використанні всіх цих підходів було відзначено підвищення показників залучення до АРТ, досягнення пригнічення вірусного навантаження через 12 міс та утримання в системі лікування та догляду при ВІЛ через 12 міс (95).

При проведенні систематичного огляду було виявлено різні заходи для покращення показників залучення та результатів лікування після початку АРТ того ж дня; при використанні деяких з цих заходів було отримано непрямі докази користі для інших аспектів догляду при ВІЛ. Отримані прямі та непрямі доказові дані свідчили про значний сприятливий вплив застосованих підходів у контексті покращення показників залучення до лікування, прихильності до лікування та утримання в системі лікування та догляду при ВІЛ, що зумовило формулювання Групою з розробки настанови правила належної практики. Було окремо виділено стратегії, спрямовані на клієнтів, медичних працівників та систему охорони здоров'я. Найпоширеніші заходи наведено у таблиці 7.1.

**Таблиця 7.1. Засновані на фактичних даних підходи до початку АРТ у той самий день на рівні клієнта, медичного працівника та системи охорони здоров'я**

Стратегії, спрямовані на клієнтів		Стратегії, спрямовані на медичних працівників	Стратегії, спрямовані на систему охорони здоров'я
До початку АРТ	Скорочення адміністративних вимог до початку АРТ	Підготовка медичних працівників для забезпечення швидкого початку АРТ	Скорочення кількості відвідувань до початку АРТ
	Скорочення психосоціальних вимог до початку АРТ	Підготовка медичних працівників з питань консультування	Проведення першої консультації з АРТ у день тестування на ВІЛ
	Підвищення якості консультування та послуг до початку АРТ	Нагляд, консультування та наставництво для медичних працівників	Збільшення тривалості консультації до початку АРТ

Стратегії, спрямовані на клієнтів		Стратегії, спрямовані на медичних працівників	Стратегії, спрямовані на систему охорони здоров'я
	Сприяння спільному прийняттю рішень	Зворотний зв'язок від медичних працівників	Прискорене призначення візитів для початку АРТ
	Збільшення тривалості сеансів до початку АРТ	Створення стандартних оперативних процедур та настанов	Надання стартового набору для АРТ негайно (без очікування в аптеці)
	Стисле інформування під час візиту для початку АРТ	Надання інструментів для підтримки у прийнятті рішень (контрольного переліку чи певного алгоритму)	Тестування на кількість клітин CD4 та діагностика ТБ у пункті надання медичної допомоги
	Стимулювання		
Після початку АРТ	Нагадування про відвідування		
	Стисле поточне інформування та підтримка		
	Посилення консультування після початку АРТ		
	Збільшення тривалості клінічного візиту після початку АРТ		
	Стимулювання щодо відвідування клініки після початку АРТ		

### 7.5.3. Частота клінічних візитів і видача АРВ-препаратів

#### Рекомендації (2021 р.)

Людам у стабільному стані на фоні АРТ слід пропонувати клінічні візити кожні 3–6 міс, зазвичай кожні 6 міс<sup>a</sup> (наполеглива рекомендація, помірною якістю доказових даних).

Людам у стабільному стані на фоні АРТ слід пропонувати отримання АРВ-препаратів кожні 3–6 міс, зазвичай кожні 6 міс<sup>б</sup> (*наполеглива рекомендація, якість доказових даних від помірної до низької*).

<sup>а</sup>Заплановані клінічні консультації слід поєднувати з візитами для отримання препаратів, зменшуючи частоту відвідувань.

<sup>б</sup>Слід оптимізувати систему постачання АРВ-препаратів для забезпечення достатньої їх кількості та попередження дефіциту в умовах зниження частоти візитів для отримання лікарських засобів.

*Джерело:* Оновлені рекомендації з надання медичних послуг із лікування та догляду для людей, які живуть з ВІЛ (63).

### **Передумови та обґрунтування**

У 2016 р. ВООЗ було рекомендовано відвідування клініки кожні 3–6 міс та поповнення запасу АРВ-препаратів кожні 3–6 міс для осіб у стабільному стані на фоні АРТ (3). Було наведено дві окремі рекомендації для наголошення, що відвідування клініки та отримання препаратів слід розглядати окремо. Ці рекомендації загалом прийняті у національних настановах, а періодичність відвідування клініки та отримання препаратів зазвичай становить 3 міс (51, 96).

При проведенні систематичного огляду було переглянуто дані щодо отримання різних показників частоти відвідування клініки та поповнення запасу АРВ-препаратів (97). До огляду увійшли результати трьох рандомізованих випробувань та трьох обсерваційних досліджень, в яких порівнювали показники частоти відвідування клініки через 3 та 6 міс, проте не було виявлено різниці у показниках утримання в системі лікування ВІЛ (ВР=0,99; 95% ДІ 0,94–1,03; низька якість доказових даних) чи пригнічення вірусного навантаження (ВР=1,02; 95% ДІ 0,86–1,21; низька якість доказових даних). Також при проведенні огляду було виявлено три дослідження, одне з яких було рандомізованим випробуванням, в яких порівнювали періодичність видачі АРВ-препаратів; не було виявлено різниці у показниках утримання в системі лікування ВІЛ (ВР=1,00; 95% ДІ 0,98–1,02; помірна якість доказових даних); за даними одного дослідження (35), показник пригнічення вірусного навантаження через 6 міс незначною мірою знизився, чого не було відзначено у результатах двох інших досліджень (55, 98). За даними одного дослідження, проведеного у шести африканських країнах, діти та підлітки, які перейшли на багатомісячне призначення, мали належні показники утримання в системі лікування ВІЛ, дотримання схеми лікування, імуносупресії та пригнічення вірусного навантаження (51).

### **Переваги та ризики**

У людей, які живуть з ВІЛ, у стабільному стані на фоні АРТ при періодичності відвідувань клініки та видачі АРВ-препаратів кожні 3–6 міс відзначено покращення результатів порівняно до використання щомісячної схеми. Якість доказових даних варіювалася від низької до помірної. Деякі дані на підтримку цієї рекомендації було отримано з обсерваційних досліджень, що мали методологічні обмеження, а в інших дослідженнях результати варіювались. Проте не було виявлено жодних ризиків.

### **Доцільність, витрати та економічна ефективність**

Більшість країн прийняли попередню рекомендацію ВООЗ щодо відвідування клініки та видачі АРВ-препаратів кожні 3–6 міс, що свідчить про доцільність впровадження за різних умов (51, 96). ВООЗ також рекомендує скоротити контакт клієнтів з медичними закладами як з основним місцем отримання медичних послуг у періоди переривання лікування (99). Диференційоване надання медичних послуг для лікування та догляду при ВІЛ, зокрема із скороченням частоти відвідувань та збільшенням терміну при наданні запасу АРВ-препаратів, дозволяє знизити транспортні витрати та суттєво зекономити час, необхідний для отримання препаратів для АРТ, зокрема часу, витраченого на поїздки, очікування у черзі або відвідування клініки (100). Зниження частоти відвідувань також зменшує витрати системи охорони здоров'я, отже цей захід є економічно ефективним.

### **Справедливість та прийнятність**

При перегляді відносних уподобань серед дорослих людей, які живуть з ВІЛ, було виявлено, що, порівняно з поповненням запасу препаратів кожного місяця, люди, які живуть з ВІЛ, надавали перевагу тривалішим інтервалам, причому використання шестимісячної схеми було бажанішим, ніж тримісячної (67). Група з розробки настанови дійшла висновку, що можливість менш частішої взаємодії з системою охорони здоров'я сприяє збільшенню рівності за рахунок покращення можливостей доступу до допомоги для вразливих та мобільних груп населення.

### **Міркування щодо впровадження**

Зниження періодичності видачі препаратів потребує відповідного планування постачання лікарських засобів та можливості належного зберігання у клієнтів, зокрема при наданні АРТ на рівні громади. Слід розглянути можливість узгодження та оптимізації графіку, одночасно забезпечуючи прив'язку пацієнта до інших ключових служб, зокрема із проведенням моніторингу вірусного навантаження та інших лабораторних досліджень, забезпеченням препаратами для профілактики ТБ та лікування хронічних захворювань. Слід розглянути можливість збільшення терміну для поповнення запасу АРВ-препаратів у дітей віком старше двох років при рідшому коригуванні дози (21), враховуючи необхідність відвідань дітьми медичних закладів для отримання планових послуг, зокрема проведення щеплення. Додаткові моделі підтримки на рівні громади можуть потребувати перегляду графіку відвідувань для певних груп, які частіше стикаються з проблемами прихильності до лікування, жінок, які зазнають підвищеного ризику розвитку супутніх захворювань через виникнення ускладнень під час вагітності та у післяпологовому періоді, зокрема з ключових груп населення та підлітків, а також для окремих осіб або груп, які потребують особливого догляду для лікування ускладнень під час вагітності, попередження захворюваності та смертності.

## Прогалини у наукових дослідженнях

Необхідним є отримання додаткових даних щодо можливості впровадження менш частого відвідування клініки та/або поповнення запасу препаратів (з періодичністю понад 6 міс) для різних груп населення. Зокрема, за деяких умов щорічне відвідування клініки є стандартом медичної допомоги, корисним для клієнтів та економічним для системи охорони здоров'я.

### 7.5.4. Підтримка прихильності до лікування

#### Рекомендація (2016 р.)

Людам, які отримують АРТ, рекомендовано пропонувати заходи з підтримки прихильності до лікування (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

Було визначено ефективність таких заходів у покращенні показників прихильності до лікування та пригнічення вірусного навантаження:

- консультивання за принципом «рівний–рівному» (*помірна якість доказових даних*);
- відправлення текстових повідомлень на мобільний телефон (*помірна якість доказових даних*);
- використання пристроїв для нагадування (*помірна якість доказових даних*);
- проведення когнітивно-поведінкової терапії (*помірна якість доказових даних*);
- проведення тренінгів з розвитку поведінкових навичок або прихильності до лікування (*помірна якість доказових даних*);
- використання комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням та прийомом один раз на добу (*помірна якість доказових даних*).

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (3).

#### Передумови

Дотримання схеми АРТ є основним фактором досягнення вірусологічної супресії та попередження ризику передачі ВІЛ-інфекції, прогресування захворювання та смерті (101–103).

Загалом у світі неналежне дотримання схеми лікування є важливою проблемою, пов'язаною з різними індивідуальними, міжособистісними, громадськими та структурними факторами. До індивідуальних факторів в усіх вікових групах належать пропущення прийому чергової дози препарату, перебування далеко від дома, зміни у щоденному розкладі. Понад 15% людей, які отримують АРТ, зазначають, що депресія є перешкодою для дотримання схеми лікування в усіх вікових категоріях, а дорослі та підлітки часто повідомляють про зловживання алкоголем та наркотичними речовинами. Що

стосується контекстуальних перешкод, таємність чи стигматизація є загальноновизнаною перешкодою у дотриманні схеми лікування, про що повідомляють більше 10% респондентів загалом у світі. Часто повідомляють про перешкоди, пов'язані з наданням медичної допомоги, зокрема віддаленим розташуванням клініки та нестачею запасів (104). Певні особливі групи населення стикаються з додатковими проблемами у дотриманні схеми лікування, зокрема вагітні жінки та жінки у післяпологовому періоді, підлітки, немовлята та діти, люди з ключових груп населення та особи із психічними захворюваннями і розладами через вживання наркотичних речовин.

### **Обґрунтування та доказові дані**

При проведенні систематичного огляду та мережевого метааналізу було виявлено 85 рандомізованих випробувань, в яких було впроваджено заходи з покращення прихильності до лікування (105). Було виявлено доказові дані середньої якості щодо сприятливого впливу консультування за принципом «рівний–рівному» на показники дотримання схеми лікування та пригнічення вірусного навантаження. Заходи, засновані на принципі «рівний–рівному», зазвичай добре сприймають, особливо підлітки, які вважають, що почути щось від людей, які стикались з тими самими проблемами, має важливе значення у підтримці прихильності та залучення до лікування. Серед інших заходів, що значно покращили прихильність до лікування, слід зазначити SMS-повідомлення та проведення когнітивно-поведінкової терапії.

### **Допоміжні заходи**

Впровадження деяких заходів може бути корисним для усунення специфічних проблем, що впливають на показники прихильності до лікування та/або досягнення пригнічення вірусного навантаження (див. рекомендації вище).

### **Нутритивна підтримка**

Оцінка нутритивного статусу, догляд та надання підтримки є невід'ємними складовими комплексу заходів при ВІЛ. За даними досліджень, недостатність харчування є предиктором припинення лікування, а постійне недоїдання призводить до неналежного дотриманням схеми АРТ та неможливості досягнення пригнічення вірусного навантаження (106, 107). Надання нутритивної підтримки пацієнтам, які отримують АРТ, допомагає знизити ризик недотримання схеми лікування серед осіб із недостатністю харчування (15, 108). У складі програм протидії ВІЛ слід забезпечити надання нутритивної підтримки, що сприятиме належному дотриманню схеми АРТ та покращенню показників здоров'я, особливо в умовах дефіциту продуктів харчування. Надання нутритивної підтримки може включати консультування з питань харчування, надання грошової допомоги, субсидування витрат на харчування та/або забезпечення продуктовими картками.

### **Фінансова підтримка**

Надання фінансової підтримки може знизити ризик недотримання схеми лікування та сприяти досягненню вірусологічної супресії (109–111). У межах



програм та при наданні медичних послуг слід розглянути можливість застосування розширеного програмного підходу до скорочення витрат на лікування для людей, які живуть з ВІЛ, що включає уникнення безпосереднього розрахунку у пункті надання медичної допомоги (тобто скасування витрат на лікарські засоби, діагностичні процедури та медичні послуги), покриття транспортних витрат, децентралізацію лікування та зниження частоти відвідування закладу охорони здоров'я. Також необхідно враховувати етичні аспекти, справедливе надання фінансової підтримки та негрошового заохочення для людей, які живуть з ВІЛ. Може виникнути необхідність розробки стандартизованих критеріїв для надання підтримки людям, які отримують АРТ, відповідно до рівня доходу в конкретній країні.

### **Міркування щодо впровадження в окремих групах населення**

#### *Вагітні жінки та жінки у післяпологовому періоді*

Вагітність та післяпологовий період пов'язані зі значними біологічними, соціальними та економічними труднощами, які можуть вплинути на прихильність до лікування. За підрахунками, майже у чверті вагітних жінок показник дотримання схеми АРТ не є оптимальним, а у післяпологовому періоді він навіть знижується (112). Ускладнення, пов'язані з вагітністю, а саме нудота та блювання, можуть негативно впливати на дотримання схеми лікування. До додаткових факторів також слід віднести потребу у допомозі для сприятливого перебігу вагітності, для чого при наданні послуг допологового нагляду рекомендовано призначення щонайменше восьми візитів до медичного закладу для зменшення ризику перинатальної смертності та покращення самопочуття у період вагітності. Вагітним жінкам необхідно надавати можливість самостійно вирішувати де і як вони будуть отримувати АРТ, але це слід належним чином узгодити зі службами надання допологового нагляду, щоб жінки могли отримувати якісні клієнт-орієнтовані послуги з допологового нагляду та АРТ. Серед інших індивідуальних факторів слід зазначити недостатню обізнаність щодо ВІЛ, АРТ та профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, нерозкриття статусу партнерові, родині та громаді, а також побоювання щодо стигматизації та дискримінації (113). Перешкоди на шляху до отримання медичних послуг включають низьку якість клінічних підходів, недостатню кваліфікацію медперсоналу, подекуди відсутність доступу до послуг та нечуйне ставлення медичних працівників (114, 115).

#### *Підлітки*

Досягнення оптимальних показників дотримання схеми АРТ та вірусологічної супресії залишається основною проблемою серед підлітків та молоді (116). За підрахунками, загальносвітовий показник прихильності до лікування серед підлітків становить 38%, проте він значною мірою варіюється у різних регіонах (117). На додаток до загальних перешкод щодо дотримання схеми лікування підлітки стикаються зі специфічними проблемами, зокрема тиском з боку однолітків, бажанням відповідати стандартам та мінливим щоденним розкладом (118, 119). Було встановлено, що скритність та стигматизація є важливими причинами недостатнього рівня прихильності до

лікування серед підлітків, чому можуть завадити підтримка з боку особи, відповідальної за підлітка, залучення до груп підтримки за принципом «рівний–рівному» та обізнаність про особистий ВІЛ-статус (104, 120). У підлітків, яких переводять з дитячих закладів до закладів, що надають послуги підліткам, проблеми можуть бути пов'язані із зростанням відповідальності за власне лікування, з питаннями щодо розкриття статусу одноліткам та партнерам, складнощами щодо орієнтування у системі охорони здоров'я, відсутністю зв'язку між послугами для дорослих і дітей та неналежною кваліфікацією медичних працівників (121).

#### *Немовлята та діти молодшого віку*

Успішне лікування дітей потребує зацікавленості та залучення відповідальної за дитину особи. Батьки та інші члени родини дитини із ВІЛ також можуть мати позитивний ВІЛ-статус, а неналежний догляд та лікування членів родини може зумовити неналежний догляд та лікування дитини. Серед інших проблем слід зазначити недостатність харчування, обмежену наявність препаратів для дітей, низьку смакову якість рідких лікарських засобів, прийом великої кількості таблеток або великого обсягу рідких лікарських засобів, великий розмір таблеток, часте застосування та складність із проковтуванням таблеток (104, 122–125).

#### *Особи з психічними розладами та наркотичною/алкогольною залежністю*

У людей з ВІЛ, що мають неконтрольовані симптоми депресії, показник дотримання схеми АРТ є низьким (126). Депресія та тривожні стани є одними з найпоширеніших психічних розладів, пов'язаних з відсутністю прихильності до лікування (127–129). За наявності супутніх психічних захворювань дотримання схеми лікування ускладнюється, що призводить до забування, неорганізованості та відсутності розуміння планів лікування. Консультації осіб із психічними розладами щодо ВІЛ та депресії з наданням відповідного лікування може допомогти у підвищенні прихильності до лікування.

Вживання алкоголю та інших речовин також може вплинути на дотримання схеми АРТ, що може виникнути внаслідок забування, неорганізованості та витрати фінансових ресурсів (130, 131). Лікування депресії та розладів, пов'язаних із вживанням наркотичних речовин, може покращити результати лікування ВІЛ (132). ВООЗ рекомендовано призначати лікування депресії та розладів, пов'язаних із зловживанням алкоголем та наркотичними речовинами, незалежно від ВІЛ-статусу. Впровадження таких ключових послуг як програми обміну голочок і шприців та ЗПТ для людей з ВІЛ, які вживають наркотичні речовини, забезпечує подальшу можливість дотримання схеми лікування.

#### *Ключові групи населення*

Ключові групи населення часто стикаються з багатьма проблемами, пов'язаними із стигматизацією та дискримінацією, які можуть перешкоджати доступу до медичних послуг, а кожна з цих перешкод може негативно вплинути на прихильність до лікування (133, 134). Впровадження підходів до надання медичних послуг, метою яких є покращення методів залучення до

лікування людей з ключових груп населення, зокрема з наданням підтримки за принципом «рівний–рівному», є критичним питанням.

### **7.5.5. Моніторинг дотримання схеми АРТ в умовах надання стандартної медичної допомоги**

#### **Досвід найкращих практик (2021 р.)**

На додачу до моніторингу вірусного навантаження рекомендовано проводити оцінювання щодо дотримання схеми лікування з використанням неупередженого підходу.

*Джерело:* Оновлені рекомендації з надання медичних послуг із лікування та догляду для людей, які живуть з ВІЛ (63).

#### **Передумови та обґрунтування**

ВООЗ наполегливо рекомендовано пропонувати людям, які отримують АРТ, заходи із сприяння прихильності до лікування (3). Моніторинг вірусного навантаження є «золотим стандартом» контролю дотримання схеми лікування та підтвердження відповіді на терапію. Для отримання додаткової інформації щодо можливих причин відсутності пригнічення вірусного навантаження або для контролювання щоденного прийому лікарських засобів, коли визначення вірусного навантаження є недоступним, необхідно розглянути інші підходи до моніторингу дотримання схеми лікування. Розуміння людиною необхідності дотримання схеми лікування може допомогти у визначенні, чи має право отримувач допомоги на переведення до спрощеної моделі надання медичних послуг та чи варто змінити схему лікування за відсутності пригнічення вірусного навантаження.

Після отримання високих показників вірусного навантаження (>1000 копій/мл) за результатами першого тесту перед проведенням другого тесту ВООЗ рекомендовано впровадження заходів з підвищення прихильності до лікування. Було встановлено, що такий підхід дозволяє досягти повторної вірусологічної супресії приблизно у половини людей, що отримують АРТ, та уникнути непотрібного переходу на іншу схему лікування (135).

Прості та доступні заходи, запропоновані ВООЗ для визначення рівня прихильності до лікування, включають підрахунок таблеток, облік повторної видачі препаратів в аптечних пунктах та самостійне звітування (вставка 7.3) (136). При проведенні систематичного огляду було виявлено 50 досліджень, в яких оцінювали порівняльну діагностичну точність показників дотримання схеми лікування (137). Загалом було виявлено, що всі заходи для визначення рівня прихильності до лікування мають низьку чутливість для виявлення людей, які не дотримуються схеми лікування і не досягли пригнічення вірусного навантаження. Щодо самостійного звітування, відповіді на п'ять або більше запитань в межах оцінювання зазвичай надавали більш високу чутливість у діагностиці відсутності вірусологічної супресії. Було встановлено, що комбінація заходів для визначення рівня дотримання схеми лікування, а саме – самостійне звітування та облік при повторній видачі препаратів в аптечних пунктах або підрахунок таблеток, має вищу чутливість.

Групою з розробки настанови було визначено, що показники оцінювання рівня дотримання схем лікування мають очевидну цінність з огляду можливість обговорити питання, пов'язані з лікуванням, із людьми, які отримують АРТ, виявити потенційні перешкоди у дотриманні схем лікування та сфери, в яких може знадобитися надання підтримки.

### **Вставка 7.3. Прості недорогі підходи для визначення показників прихильності до лікування**

Облік повторної видачі препаратів в аптечних пунктах надає інформацію щодо часу видачі людям АРВ-препаратів. За даними деяких досліджень (138–140), проведення обліку в аптечних пунктах виявилось більш надійним методом, ніж самостійне звітування щодо результатів дотримання схеми лікування.

Дані самостійного звітування просто збирати і вони можуть бути корисним доповненням при оцінюванні ризику недотримання схеми лікування, проте вони можуть містити похибку пам'яті (136). Консультування щодо важливості запам'ятовування дозування АРТ та забезпечення умов, що сприяють чесному звітуванню про недотримання схеми лікування, є ключовими компонентами. Було встановлено, що самостійне звітування є більш надійним предиктором відсутності пригнічення вірусного навантаження, коли період відмови від лікування становив один тиждень (141).

Підрахунок таблеток також може допомогти при оцінюванні рівня дотримання схеми лікування. Проте використання цього методу може бути неможливим при стандартних умовах надання медичної допомоги. Було встановлено, що підрахунок таблеток є більш ефективним у поєднанні із самостійним звітуванням (142).

Головною метою використання усіх цих підходів є заохочення людей, які отримують АРТ, до обговорення питання дотримання схеми лікування.

При впровадженні рекомендованих заходів слід враховувати, що певні групи населення мають додаткові проблеми з дотриманням схеми лікування. Люди, які отримують АРТ, стикаються з низкою індивідуальних, міжособистісних, громадських та структурних перешкод на шляху до дотримання схеми лікування, зокрема це стосується соціальної ідентичності, гендерних норм, стигматизації та медичного плюралізму, небажаних медичних послуг, потреби в емоційній, практичній чи фінансовій підтримці для тривалого дотримання схеми лікування (104, 111).

Проведення ефективного моніторингу дотримання схеми лікування потребує поєднання різних підходів з урахуванням кадрових і фінансових ресурсів, прийнятності для людей, які живуть з ВІЛ, та медичних працівників, а також пристосування до місцевих умов.

#### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Необхідним є проведення подальших досліджень, щоб визначити:

- оптимальні шляхи проведення активного моніторингу дотримання

схеми лікування із виявленням осіб, які найбільше потребують підтримки прихильності до лікування, шляхом простого сортування;

- найточніші показники дотримання схеми АРТ в умовах обмежених ресурсів на додаток до тестування на вірусне навантаження;

- заходи з підтримки прихильності до лікування для людей з груп населення, що мають найвищі показники неналежної прихильності (діти та підлітки, вагітні жінки, ЧСЧ та ЛВНІ);

- можливі синергічні ефекти комбінації декількох заходів, що впливатимуть на рівень індивідуальної чи соціальної підтримки та фактори системи охорони здоров'я;

- ефективність тривалої АРТ у покращенні показників дотримання схеми лікування та пригнічення вірусного навантаження.

## 7.6. Безперервність медичної допомоги

### 7.6.1. Утримання в системі лікування та догляду при ВІЛ

#### Рекомендації (2016 р.)

Програми мають забезпечувати підтримку людей, які живуть з ВІЛ, на рівні громади для покращення показників утримання в системі лікування ВІЛ-інфекції (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

Впровадження наступних заходів на рівні громади сприяє підвищенню показників утримання в системі лікування та догляду:

- пакет заходів на рівні громади<sup>а</sup> (*діти: низька якість доказових даних; дорослі: дуже низька якість доказових даних*);
- клуби з дотримання прихильності до лікування<sup>б</sup> (*помірна якість доказових даних*);
- додаткові заходи для людей з високим ризиком (*дуже низька якість доказових даних*).

<sup>а</sup>Захист інтересів пацієнта, лікування та підтримка за принципом «рівний–рівному», що забезпечує дотримання схеми лікування та надання психосоціальної підтримки у місцевій громаді.

<sup>б</sup>Підтримка за принципом «рівний–рівному», видача АРВ-препаратів та оцінювання стану кваліфікованими працівниками без медичної освіти поза межами медичного закладу.

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (3).

#### Передумови

Припинення терапії зводить нанівець ефективність програми та результати лікування пацієнта. За даними, отриманими з програм, впроваджених у країнах Африки на південь від Сахари, через п'ять років після початку АРТ майже п'ята частина (19%) пацієнтів припинили АРТ, а 15–20% померли (4, 143). Утримання в системі лікування ВІЛ у межах

програми з надання АРТ є основною загальносвітовою проблемою незалежно від групи населення, проте особливої уваги потребують діти та підлітки, жінки у післяпологовому періоді та чоловіки (144). У припиненні лікування певну роль відіграють численні фактори, зокрема чоловіча стать, безробіття, низький рівень освіти, прогресуюча ВІЛ-інфекція, відсутність прихильності до лікування, приховування інформації, велика відстань до клініки та нерозуміння необхідності довічної терапії (145).

### **Обґрунтування та доказові дані**

При проведенні систематичного огляду було виявлено 7 досліджень (одне незалежне рандомізоване контрольоване випробування, одне кластерне рандомізоване контрольоване випробування і п'ять когортних досліджень), в яких оцінювали заходи для утримання пацієнтів в системі лікування та догляду при ВІЛ на рівні громади: пакет заходів на рівні громади, клуби підтримки з прихильності до лікування та додаткові заходи для людей з високим ризиком втрати з-під нагляду (146). Попри низьку якість доказових даних, враховуючи користь, що значно переважає потенційні ризики, ступінь прийнятності для людей, які живуть з ВІЛ, та програмні переваги впровадження заходів, які сприяють отриманню позитивних результатів для пацієнтів та програм, рекомендації було надано наполегливого статусу.

### **Комплекс заходів на рівні громади**

До заходів на рівні громади, що сприяють утриманню в системі лікування та догляду при ВІЛ, слід віднести надання підтримки, орієнтованої на потреби пацієнта, консультування та психосоціальної допомоги, яку надають волонтери з прихильності до лікування або ініціативна спільнота чи члени родини, а також надання підтримки за принципом «рівний–рівному». Волонтери або члени ініціативної спільноти допомагають налагодити зв'язок між закладами охорони здоров'я та громадами, надаючи консультації та пацієнт-орієнтовану допомогу, а також відвідуючи пацієнтів за місцем проживання. В одному когортному дослідженні за участі дітей та підлітків (віком до 16 років) було відзначено суттєве підвищення показника утримання в системі лікування ВІЛ через 36 міс (147).

### **Клуби з дотримання прихильності до лікування**

При проведенні систематичного огляду було виявлено одне когортне дослідження, в якому оцінювали яким чином клуби з дотримання прихильності до лікування на рівні медичного закладу впливають на показники втрати з-під нагляду або смертності через 40 міс. За даними цього дослідження було зафіксовано значене зниження показників втрати з-під нагляду порівняно до стандартного надання послуг з лікування (148). При проведенні подальших досліджень було відзначено подібні і навіть кращі показники ефективності при впровадженні клубів з прихильності до лікування порівняно до результатів, отриманих при наданні стандартного лікування, в усіх групах населення, зокрема серед підлітків та жінок у післяпологовому періоді (25, 55, 149, 150).

### **Додаткові заходи для людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією**

При проведенні систематичного огляду було виявлено одне когортне дослідження, проведене у Кенії, в якому оцінювали вплив на показники смертності додаткових відвідувань людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією (визначеною у дослідженні як кількість клітин CD4<100 клітин/мм<sup>3</sup>) один раз на тиждень чи на два тижні медсестрами та працівниками без медичної освіти (151). На додаток до підтримки за принципом «рівний–рівному», надання АРВ-препаратів кожні два місяці та щорічного контрольного огляду лікарем ці пацієнти зустрічались з працівником без медичної освіти для короткого обстеження та, за необхідності, подальшого направлення до медсестри. Показники втрати з-під нагляду та смертності через 40 міс значно знизились. За даними випробування, проведено в Об'єднаній Республіці Танзанія та Замбії, люди з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, яким одразу було надано підтримку з прихильності до лікування, проведено діагностику ТБ та криптококового менінгіту, мали кращі показники утримання в системі лікування ВІЛ та вищий рівень виживаності, ніж особи, які отримували стандартне лікування (152).

### **Витрати та економічна ефективність**

Вартість впровадження заходів на рівні громади варіюється залежно від умов та наявності програм охорони здоров'я на рівні громади. Зазвичай витрати, пов'язані з професійною підготовкою та винагородою працівників без спеціальної медичної освіти, є набагато нижчими за витрати на медичну допомогу на рівні закладу охорони здоров'я, яку надають медичні працівники. Витрати, пов'язані з підтримкою на рівні громади, підтримкою за принципом «рівний–рівному» та підтримкою ініціативною спільнотою, часто пов'язані з професійною підготовкою, управлінням кадровими ресурсами та веденням груп підтримки.

### **Справедливість та прийнятність**

Під час узагальнення якісних доказових даних було виявлено ключові заходи, які є прийнятними для підвищення показників утримання в системі лікування та догляду при ВІЛ (153). До таких заходів належить надання підтримки медичними працівниками без спеціальної освіти (помірна якість доказових даних), особливо якщо вони також живуть із ВІЛ; підтримка сім'ї та друзів (помірна якість доказових даних); мобільні медичні послуги (помірна якість доказових даних) та встановлення позитивних неупереджених стосунків з надавачами медичної допомоги (помірна якість доказових даних).

### **Міркування щодо впровадження в окремих групах населення**

#### *Вагітні жінки та жінки, які годують грудьми*

Для вагітних жінок, які живуть із ВІЛ, перехід від допологового нагляду, а потім – від медичного обслуговування матерів, новонароджених та дітей, до послуг з надання АРТ становить потенційний ризик втрати з подальшого спостереження. При проведенні систематичного огляду було виявлено 10 досліджень (одне кластерне рандомізоване контрольоване випробування, три незалежних рандомізованих контрольованих випробування та шість когортних досліджень), в яких оцінювали заходи для підвищення рівня утримання жінок з ВІЛ-інфекцією у післяпологовому періоді в системі лікування та догляду при ВІЛ (154). Здебільшого результати досліджень

стосувались раннього післяпологового періоду. Дані щодо використання телефонних дзвінків та SMS-повідомлень для покращення показників утримання в системі лікування ВІЛ-інфекції у ранньому післяпологовому періоді (6–10 тижнів) мали помірну якість, проте не було зазначено результати тривалого спостереження. Кількість даних щодо економічної ефективності заходів для покращення показника утримання жінок із ВІЛ у післяпологовому періоді в системі лікування ВІЛ також дуже обмежена. У декількох оглядах наведено дані про позитивний вплив різних підходів mHealth та супутніх технологій, які мають низьку якість доказовості (155–158).

Період переходу від медичних послуг для матерів, новонароджених та дітей до послуг з лікування та догляду при ВІЛ часто є критичним моментом, коли багато жінок та їхніх дітей припиняють лікування. Декілька країн впроваджують заходи із доведеною користю, а саме – створення координаційних центрів районного рівня, активне відстеження пацієнтів та відшкодування транспортних витрат. Багато програм впроваджують заходи на рівні громади, зокрема підтримку за принципом «рівний–рівному», наприклад, програми взаємної підтримки серед матерів та групи підтримки за принципом «рівний–рівному» для вагітних дівчат-підлітків, які живуть із ВІЛ. Впровадження консультацій та використання телефонних нагадувань на підтримку процесу переходу також можуть стати у нагоді.

Постійно зростає кількість жінок з ВІЛ, які вагітніють, отримуючи АРТ за диференційованою моделлю надання послуг та знаходячись у стабільному стані. Під час вагітності та у ранньому післяпологовому періоді ці жінки потребують додаткових відвідувань лікаря. Вони повинні мати вибір: продовжувати отримувати АРТ за диференційованою моделлю надання цих послуг або отримувати інтегровані послуги з АРТ у закладах охорони здоров'я матерів, новонароджених та дітей. Зокрема існують додаткові критерії відбору саме для вагітних жінок та жінок, які годують грудьми, для отримання АРТ за межами закладів охорони здоров'я матерів, новонароджених та дітей (вставка 7.4) (21).

**Вставка 7.4. Додаткові критерії відбору для вагітних жінок та жінок, які годують грудьми, для доступу до диференційованого надання АРТ за межами медичного закладу**

- *Жінки, які отримують АРТ і знаходяться у стабільному стані на момент зачаття:* попереднє оцінювання щодо можливості диференційованого отримання АРТ, результати щонайменше одного тестування на вірусне навантаження за останні 3 міс, що становить <1000 копій/мл, та отримання послуг допологового нагляду.
- *Жінки, які починають АРТ під час вагітності:* оскільки жінка, яка починає лікування під час вагітності, матиме право на диференційоване отримання АРТ тільки у післяпологовому періоді, додаткові критерії відбору включають ВІЛ-негативний результат для її немовляти, а також результати тестування за методом АНК у віці 6 тижнів та дані обстеження немовляти.



## **Діти**

Ефективність лікування дітей, особливо маленьких, потребує від особи, яка здійснює догляд, повного усвідомлення важливості дотримання схеми лікування та утримання в системі лікування й догляду при ВІЛ. На ці показники впливають певні фактори, зокрема доступність дитячих форм АРВ-препаратів, наявність централізованого педіатричного нагляду, надання належної психосоціальної підтримки та правильне розкриття дітям особистого ВІЛ-статусу.

ВООЗ рекомендує розкривати інформацію дітям відповідно до їх віку (159). Серед супутніх заходів слід зазначити надання підтримки особам, що здійснюють догляд, забезпечуючи регулярне відвідування медичного закладу для обстеження та консультування щодо дотримання схеми лікування з використанням відповідних нагадувань; надання психосоціальної підтримки для вирішення питань стигматизації та страху; надання допомоги у розкритті інформації – наставництво для особи, яка здійснює догляд, у процесі розкриття інформації та пояснення важливості повідомлення особистого ВІЛ-статусу дитині, що може розпочатись на ранніх етапах із врахуванням відповідних вікових особливостей.

## **Підлітки**

Часті відвідування клініки, страх перед стигматизацією, час, витрачений на очікування послуг, та пропускання занять у школі перешкоджає залученню підлітків до лікування, призводить до відсутності належного дотримання схеми лікування та втрати з-під нагляду (120, 160). Недружнє ставлення медичних працівників, занепокоєння щодо конфіденційності та обмежена можливість обговорення особистих проблем також є перешкодою для утримання молоді в системі лікування та догляду при ВІЛ. Віддалене розташування медичних закладів та потреба в оплаті послуг також є обмежуючими факторами при залученні до лікування. Слід розглянути можливість використання моделей надання медичних послуг за межами закладу охорони здоров'я, що сприятиме залученню підлітків до лікування, а саме – впровадження заходів за принципом «рівний–рівному» та послуг на рівні громади. Молодь високо цінує заходи за принципом «рівний–рівному». Для підвищення якості слід впроваджувати дружні до підлітків медичні послуги (див. розділ 7.11).

Рекомендовано врахувати:

- надання послуг підліткам у певний час або в окремо відведених місцях із гнучкою системою відвідування, пристосованою до графіку навчання;
- надання комплексних послуг із врахуванням численних потреб, зокрема із психосоціальною підтримкою та вирішенням питань статевого і репродуктивного здоров'я;
- проведення ретельного моніторингу залучення підлітків до послуг лікування, активне спостереження та впровадження стратегій повторного залучення.

## **Чоловіки**

При проведенні систематичного огляду, до якого увійшли дані 31 дослідження, було виявлено, що показники смертності на фоні АРТ у чоловіків на 46% вище, ніж у жінок (11). Частково це пояснюється тим, що у чоловіків зазвичай пізніше встановлюють діагноз ВІЛ-інфекції і пізно починають АРТ. Чоловіки, які живуть у регіонах з високим рівнем поширеності ВІЛ, та чоловіки з ключових груп населення рідше знають особистий ВІЛ-статус, ніж жінки. У 2021 р. ВООЗ було опубліковано аналітичну довідку із зазначенням нагальної потреби у покращенні охоплення чоловіків ПТВ. Також було наголошено на необхідності розширення охоплення тестуванням чоловіків як серед загального населення, так і ключових груп у регіонах з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції. У регіонах з низьким рівнем поширеності ВІЛ-інфекції ПТВ слід пропонувати насамперед чоловікам з ключових груп населення, чоловікам з ПСШ, чоловікам з підтвердженим або підозрюваним ТБ, партнерам чоловіків з позитивним ВІЛ-статусом, а також чоловікам із симптомами ВІЛ або наявністю індикаторних захворювань (161).

У декількох регіонах для розширення охоплення чоловіків та залучення їх до послуг лікування було впроваджено заходи у складі послуг з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини. Впровадження інноваційних моделей надання медичних послуг є вкрай важливим для покращення доступу чоловіків до послуг з лікування ВІЛ та початку АРТ. При проведенні моніторингу у межах програм отримані результати необхідно чітко розділяти за статтю для отримання даних відстеження показників доступності та результатів лікування як серед чоловіків, так і серед жінок.

### **Ключові групи населення**

Надання послуг з ведення ВІЛ в особливих ситуаціях, зокрема в умовах криміналізації певної поведінки чи ідентичності людей, потребує впровадження підходів на рівні громади та підтримки за принципом «рівний–рівному» для покращення показників утримання в системі лікування.

### **Особи, які перебувають у в'язниці та інших установах закритого типу**

Впровадження заходів для гарантування безперервності лікування є надзвичайно важливим, як-от надання запасу АРВ-препаратів на термін у 2 міс людям, які повертаються до громади, впродовж вирішення ними питань забезпечення житлом, отримання медичного страхування і медичних послуг.

### **Міркування щодо впровадження**

Жодна окрема модель надання підтримки на рівні громади чи допомоги за принципом «рівний–рівному» не може бути ефективною за всіх можливих умов, тому існує необхідність адаптації таких заходів із врахуванням місцевого контексту. Деякі клієнти можуть відмовитись від послуг на рівні громади через занепокоєння щодо стигматизації та дискримінації. Впровадження заходів на рівні громади потребує зв'язку із медичними закладами для надання безперервного лікування чи направлення до спеціалістів вищої кваліфікації (у відповідних випадках), а також стратегічного планування і виділення ресурсів для сталого розвитку.

У багатьох країнах все ще необхідним є інтегрування програм на рівні громади до національного планування сектору охорони здоров'я.

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Для подальшого управління програмами необхідним є проведення досліджень щодо впровадження та оцінювання різних моделей підтримки на рівні громади. Існує потреба у розробці ефективних стратегій на підтримку переходу між пунктами надання медичної допомоги для чоловіків, жінок у післяпологовому періоді, підлітків та дітей. Отримання даних щодо вартості впровадження заходів на рівні громади за різних умов стануть у нагоді при визначенні подальшої державної політики.

### **7.6.2. Відстеження та повторне залучення до системи з лікування та догляду при ВІЛ**

#### **Рекомендація (2021 р.)**

У межах програм із ВІЛ необхідним є впровадження заходів для відстеження людей, які відмовились від медичної допомоги, і надання їм підтримки для повторного залучення (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

*Джерело:* Оновлені рекомендації з надання медичних послуг із лікування та догляду для людей, які живуть з ВІЛ (63).

#### **Передумови та обґрунтування**

ВООЗ наполегливо рекомендовано у межах програми надавати підтримку на рівні громади людям, які живуть з ВІЛ, для підвищення показників утримання в системі лікування та догляду при ВІЛ (3). Низький показник утримання в системі лікування ВІЛ-інфекції зводить нанівець позитивні результати програм на рівні груп населення, зокрема зниження показників смертності та досягнення стійкого пригнічення вірусного навантаження. Хоча у більшості програм для утримання пацієнтів у системі лікування ВІЛ враховано ці рекомендації, загальносвітовий показник втрати з подальшого нагляду залишається високим, особливо у Південній Африці, незалежно від вікової групи (4, 143, 144). Серед осіб, що відмовились від лікування з різних причин, відзначено високий показник смертності, проте за останніми даними, серед більшості людей, які залишались під наглядом, відзначено високий показник виживаності (161) та повернення до лікування. Серед інших заходів для покращення показників повторного залучення до лікування, ВООЗ рекомендовано проводити відстеження пацієнтів, втрачених з-під нагляду у період між встановленням діагнозу та початком АРТ (3).

При проведенні систематичного огляду було виявлено дані 37 досліджень (до восьми з них було залучено дітей та підлітків), в яких оцінювали методи відстеження осіб, втрачених з-під нагляду, та визначали заходи на підтримку повторного залучення до лікування (163). Загалом 58% (95% ДІ 51–65%) осіб знову було залучено до лікування. Відстеження та заходи з повторного залучення виявилися більш успішними, коли людей відстежували одразу після пропущеного візиту, а не впродовж тривалого періоду відмови від лікування.

Підходи до відстеження включали дистанційне спілкування (з використанням телефону, текстових повідомлень, пошти та електронної пошти), особисте відстеження та поєднання обох підходів.

### **Переваги та ризики**

Впровадження заходів із відстеження допомагає у залученні людей до лікування та повторному досягненні пригнічення вірусного навантаження. Проте якість доказових даних вважали низькою, головним чином через значну неоднорідність результатів досліджень, що зумовлювало неточність оцінювання користі. Не було виявлено жодних вагомих ризиків. Хоча процесу відстеження властивий гіпотетичний ризик ненавмисного розкриття ВІЛ-статусу, що може призвести до насильства з боку статевого партнера, дискримінації та стигматизації, такий ризик вважали незначним, враховуючи переваги повторного залучення до лікування та отримання рятівної АРТ, відсутність якої призведе до прогресування захворювання та смерті. Групою з розробки настанови було сформульовано наполегливу рекомендацію попри низьку якість доказових даних через впевненість щодо користі для здоров'я повернення до лікування та мінімальний ризик, пов'язаний із заходами з відстеження та повторного залучення.

### **Доцільність, витрати та економічна ефективність**

У більшості звітів описано заходи з відстеження, яке проводить наявний у закладі охорони здоров'я персонал; у деяких випадках до групи з відстеження входили соціальні та кваліфіковані громадські працівники. Інші супутні витрати пов'язані із створенням системи відстеження та наданням підтримки для повторного залучення. Особисте відстеження потребує ресурсів для організації відряджень груп пошуку, кадрових ресурсів із забезпеченням відповідного навчання, фінансування для надання заробітної плати та врахування потенційної потреби у здійсненні численних спроб відстеження.

### **Справедливість та прийнятність**

Відстеження за відсутності згоди може вважатися нав'язливим і неприйнятним для людей, що відмовились від лікування (з різних причин). Під час відстеження також слід поважати права людини, дотримуючись конфіденційності та уникаючи ненавмисного розкриття ВІЛ-статусу. Група з розробки настанови дійшла висновку, що дотримання цих принципів, ймовірно, сприятиме підвищенню рівня справедливості та прийнятності для більшості людей, які живуть з ВІЛ, якщо відстеження буде здійснюватись у неупереджений спосіб. Під час консультування та на початку АРТ, коли обговорюють питання подальшого спостереження, у клієнтів слід отримати згоду на відстеження.

### **Міркування щодо впровадження**

Підтримка при повторному залученні до лікування може включати заходи, спрямовані на людей, які живуть із ВІЛ, зокрема просвітництво та орієнтування за принципом «рівний–рівному», та медичних працівників для повернення до системи лікування, а також на медичних працівників та заклади охорони здоров'я (через системи попередження медичних працівників про втрату з-під нагляду). Такі заходи можуть включати нагадування (телефонні дзвінки або текстові повідомлення), економічні втручання (фінансове заохочення або програми надання грошової допомоги при дотриманні певних

умов), ведення окремих пацієнтів або впровадження певних стратегій, а також вжиття заходів для забезпечення конфіденційності. Конфіденційні контактні дані на рівні програм або заходів слід постійно оновлювати для забезпечення можливості успішного відстеження у разі необхідності. При розгляді можливості відстеження людей, не залучених до лікування, вирішальне значення має належне оцінювання ризиків для людей з вразливих та ключових груп населення. Наприклад, жінки можуть зазнавати насильства з боку статевого партнера та гендерного насильства у контексті ВІЛ-інфекції, тому надзвичайно важливим є проведення належної підготовки медичних працівників з цих питань (164). Вкрай важливо розуміти як загальні, так і місцеві причини втрати з-під нагляду; вони є більш передбачуваними, ніж соціодемографічні фактори, як-от вік та стать (165).

Якщо людина пропустила призначену зустріч і понад 7 днів не виходить на зв'язок, це слід вважати критерієм відмови від лікування та необхідності у відстеженні. Хоча слід докласти зусиль для відстеження всіх осіб, що пропустили зустріч та/або мають результати поза межами норми, особливої уваги потребують такі групи: 1) люди, які розпочали лікування протягом останніх шести місяців на пізній стадії ВІЛ; 2) люди з результатами поза межами норми; 3) люди, які не розпочали лікування; 4) люди, які пропустили медичну консультацію або лабораторне дослідження.

Неупереджене ставлення має важливе значення для підтримки людей у поверненні до лікування; це потребує скорочення системних перешкод та покращення міжособистісного спілкування шляхом розширення кадрових ресурсів. Послуга «З поверненням», створена організацією «Лікарі без кордонів» та Департаментом охорони здоров'я Південної Африки, є яскравим прикладом такого підходу, що поєднує медичну та психосоціальну підтримку людей, які відмовилися від лікування (162, 166).

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

У декількох дослідженнях описано більшість загальних причин відмови від лікування до та після початку АРТ (74, 165, 167, 168). Необхідним є проведення подальших досліджень для узгодження дієвих заходів з підтримки, мінімізації показника відмови та сприяння повторному залученню до безперервного лікування на різних етапах. Для виявлення більш прийнятних та ефективних методів відстеження і повторного залучення дуже важливим є проведення якісних досліджень. Крім того, ці дослідження мають включати підходи, стратифіковані за групою населення (наприклад, люди з ключових груп населення), статтю та віком.

## **7.7. Розподіл обов'язків**

### **7.7.1. Розподіл обов'язків для початку та продовження АРТ**

#### **Рекомендація (2016 р.)**

Наведені нижче рекомендації стосуються всіх дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ.

- Підготовлений середній медперсонал, акушерки та медсестри можуть

розпочинати АРТ першого ряду (*наполеглива рекомендація, помірنا якість доказових даних*).

- Підготовлений середній медперсонал, акушерки та медсестри можуть продовжувати АРТ (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).
- Підготовлені громадські працівники охорони здоров'я під наглядом можуть відпускати АРВ-препарати для АРТ у період між регулярними клінічними візитами (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).
- Кваліфіковані працівники без спеціальної освіти під наглядом можуть відпускати АРВ-препарати для АРТ (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (3).

### **Передумови**

Здебільшого в умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ кількість медичних працівників залишається недостатньою. Розподіл обов'язків передбачає перерозподіл функцій серед медичного персоналу. Конкретні обов'язки розподіляють між медичними працівниками нижчого рівня підготовки та кваліфікації для оптимізації використання наявних кадрових ресурсів. Хоча збільшення кількості медичних працівників також має важливе значення, клінічні обов'язки мають розподілятися у такий спосіб, щоб забезпечити достатню кількість персоналу.

У 2013 р. ВООЗ було опубліковано низку рекомендацій щодо розподілу обов'язків, пов'язаних з початком та продовженням АРТ у дорослих, підлітків та дітей. Ці рекомендації підтверджено даними рандомізованих випробувань та обсерваційних досліджень (169–171). Загалом, коли медсестри чи середній медперсонал розпочинали чи продовжували АРТ або громадські медичні працівники продовжували АРТ, було відзначено подібні клінічні результати та зниження показника втрати з подальшого спостереження порівняно до результатів при наданні таких послуг лікарями. Надання якісної допомоги забезпечується за допомогою підготовки, наставництва та контролю медсестер, середнього медичного персоналу та громадських медичних працівників, а також чіткої процедури направлення до лікарів та впровадження ефективних систем моніторингу і оцінювання.

У 2016 р. ВООЗ було додатково наведено рекомендацію щодо можливості залучення підготовлених громадських працівників охорони здоров'я до видачі АРВ-препаратів. За даними метааналізу результатів двох кластерних рандомізованих випробувань, в яких порівнювали видачу АРВ-препаратів фармацевтами та працівниками без фармацевтичної освіти, було отримано співставні клінічні результати із підвищенням показника утримання в системі лікування ВІЛ порівняно до показників, отриманих при лікуванні на рівні громади, та серед людей, що отримували лікування у закладі охорони

здоров'я, яке надавали медичні працівники (59, 170, 172). Якість доказових даних вважали низькою через їх опосередкованість, оскільки медичних працівників без спеціальної освіти було залучено до більш широкого спектру послуг на рівні громади із впровадженням додаткових заходів, які сприяли ефективності. Проте Групою з розробки настанови було наполегливо рекомендовано залучення кваліфікованих працівників без спеціальної освіти для надання АРТ під наглядом для дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, враховуючи досвід впровадження програми із залученням підготовлених громадських працівників та кваліфікованих працівників без спеціальної освіти для надання послуг з тестування, догляду та лікування ВІЛ під наглядом. Крім того, Групою з розробки настанови було наведено важливі приклади розширення повноважень громадських працівників охорони здоров'я, які пройшли мінімальну підготовку, щодо надання послуг з лікування та профілактики матерям, новонародженим і дітям, проведення діагностики та лікування малярії, лікування ТБ.

### **Переваги та ризики**

Користь для громадського здоров'я від надання АРТ медичними працівниками без спеціальної освіти полягає у збільшенні загальної кількості працівників галузі охорони здоров'я, що дозволяє подолати нестачу кадрових ресурсів у медичних закладах, знизити навантаження на ці заклади та надавати медичну допомогу ближче до місця проживання клієнтів, сприяючи утриманню в системі лікування. За відсутності надійного планування постачання та контролювання запасів АРВ-препаратів їх видача за межами закладів охорони здоров'я може призвести до збільшення кількості пунктів видачі лікарських засобів та спричинити дефіцит. У жодному з цих двох досліджень не брали участь люди із супутніми захворюваннями чи діти. Групою з розробки настанови було рекомендовано під час відвідування клініки проводити коригування дози відповідно до вікової групи у дітей, після чому терапію можна продовжувати на рівні громади.

### **Витрати та економічна ефективність**

На початку можуть зрости фінансові витрати, необхідні для професійної підготовки персоналу, та інші витрати, пов'язані із впровадженням заходів з надання АРТ на рівні громади. Водночас, за даними досліджень, люди, які живуть з ВІЛ, стикаються зі значними витратами на поїздки до централізованих закладів охорони здоров'я для отримання лікарських засобів. У дослідженні, проведеному в Уганді, повідомляли, що витрати для отримувачів послуг з лікування та догляду при ВІЛ у закладах охорони здоров'я втричі перевищували такі при отриманні за місцем проживання (172).

### **Справедливість та прийнятність**

Під час узагальнення доказових даних було встановлено, що розподіл обов'язків дозволяє покращити показники залучення до лікування та підвищити прихильність до лікування, сприяючи досягненню цілей програм протидії ВІЛ у вирішенні проблеми нестачі професійних медичних працівників (15). Налагодження зв'язку між людьми, які живуть з ВІЛ, та місцевими громадами може розширити можливості окремих осіб. У Малаві членів місцевої громади було залучено до фасування та видачі АРВ-препаратів для розширення



відпускної здатності аптек, що дозволило збільшити інтервал між відвідуваннями, скоротити час очікування та зменшити навантаження на персонал закладів охорони здоров'я (173). При наданні послуг з лікування та догляду при ВІЛ усі медичні заклади мають враховувати особливі потреби різних груп населення, зокрема ключових груп.

### **Міркування щодо впровадження**

Проведення як початкової, так і поточної професійної підготовки, наставництва, нагляду та адміністративного планування є вкрай важливими для ефективності програм, в яких було запроваджено розподіл обов'язків. При впровадженні таких програм слід проводити відповідну підготовку, а також створити систему регулярного нагляду за медичними працівниками із підтримувальним супроводом, зокрема для працівників охорони здоров'я без спеціальної освіти. Впровадження стратегій з розподілу обов'язків часто потребує перегляду нормативно-правової бази та національної політики із наданням повноважень новим працівникам охорони здоров'я для виконання встановлених завдань. ВООЗ рекомендовано проведення відповідної підготовки серед медичних працівників, зокрема працівників охорони здоров'я на рівні громади, подальшого нагляду та забезпечення відповідної оплати праці (174), оскільки, за досвідом впровадження таких стратегій, стало надання медичних послуг на добровольчих засадах є складним завданням. До розгляду низки питань, пов'язаних із практичним впровадженням, визначенням посадових функцій та обов'язків медичних працівників, необхідно залучати державні регуляторні органи, професійні спільноти та інші зацікавлені сторони.

Для забезпечення належного запасу АРВ-препаратів у межах місцевої системи постачання слід враховувати розподіл функцій та обов'язків, а також моделі постачання АРВ-препаратів на рівні громади. Логістична інформаційна система постачання має включати всі пункти видачі АРВ-препаратів, зокрема пункти видачі медичними працівниками без спеціальної освіти на рівні громади (див. розділ 6.13).

### **7.7.2. Розподіл обов'язків при взятті зразків та проведенні тестування у місці надання медичної допомоги**

#### **Рекомендація (2021 р.)**

В умовах обмеження професійних кадрових ресурсів можливим є розподіл обов'язків при взятті зразків та проведенні тестування у місці надання медичної допомоги із залученням працівників, що не належать до персоналу лабораторії (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

*Джерело:* Оновлені рекомендації з надання медичних послуг із лікування та догляду для людей, які живуть з ВІЛ (63).

### **Передумови та обґрунтування**



У Зведеній настанові ВООЗ від 2016 р. з лікування ВІЛ-інфекції (3) зазначено, що досвід найкращих практик передбачає залучення підготовлених працівників під наглядом, які не належать до персоналу лабораторії, зокрема без спеціальної освіти, до взяття зразків крові з пальця. Такого висновку дійшли вже за умови наявності обмежених даних, коли порівнювали продуктивність взяття зразків та/або проведення тестування підготовленими працівниками, що не належать до лабораторного персоналу, та фахівцями лабораторії. Більшість даних, отриманих до випуску Зведеної настанови ВООЗ від 2016 р. з лікування ВІЛ, базувались на висновках досліджень щодо діагностичної точності, які проводили із залученням лабораторного персоналу.

З 2016 р. було опубліковано результати декількох додаткових досліджень, зокрема досліджень щодо діагностичної точності децентралізованого методу взяття зразків та/або проведення тестування із залученням підготовлених працівників, що не належали до лабораторного персоналу (175). Крім того, було опубліковано результати клінічних досліджень, в яких оцінювали вплив тестування у місці надання медичної допомоги із залученням підготовлених працівників, що не належать до лабораторного персоналу, на людей, що проходять тестування (176). Отримані оновлені дані підтверджують доцільність проведення діагностики немовлят та тестування на вірусне навантаження у місці надання медичної допомоги, що призводить до покращення клінічних результатів.

За певних умов підготовлених працівників без спеціальної освіти під наглядом вже залучено до проведення тестування на ВІЛ та взяття зразків крові з пальця. У 2015 р. ВООЗ було наполегливо рекомендовано використання діагностичних експрес-тестів підготовленими працівниками без спеціальної освіти під наглядом для проведення безпечного та ефективного тестування на ВІЛ (177).

Доступ до діагностичного тестування та взяття зразків залишається низьким у багатьох регіонах з обмеженими ресурсами, особливо у сільській місцевості, частково через нестачу кадрових ресурсів. Відсутність кваліфікованих лабораторних фахівців у закладах охорони здоров'я та необхідність розширення можливостей може потребувати розподілу функцій при проведенні діагностичного тестування та взяття зразків у місці надання медичної допомоги в умовах нестачі кадрових ресурсів. Розподіл обов'язків може збільшити доступність тестування для ключових груп населення, які можуть мати труднощі із доступом до стандартних медичних послуг незалежно від професійного рівня персоналу.

При проведенні систематичного огляду було виявлено результати 65 досліджень, здебільшого щодо діагностичної точності (175). У трьох рандомізованих контрольованих випробуваннях проводили оцінювання клінічного впливу тестування, проведено у пункті надання медичної допомоги. Більшість досліджень (86%) було проведено в Африці. Якість доказових даних була визнана помірною. Було залучено десять різних груп медичних працівників, що не належали до лабораторного персоналу, до проведення тринадцяти досліджень з використанням дев'яти типів тестів у пункті надання медичної допомоги. У більшості досліджень було залучено

медсестер. Первинними результатами у більшості досліджень вважали діагностичну точність тестування у пункті надання медичної допомоги, проведеного підготовленими працівниками, що не належали до лабораторного персоналу (175).

*Діагностична точність дослідження на кількість клітин CD4 у пункті надання медичної допомоги*

Порівняно до лабораторного тестування, проведеного фахівцями лабораторії, при визначенні кількості клітин CD4 у пункті надання медичної допомоги, проведеному медичним працівником, що не належить до нелабораторного персоналу, було відзначено середню похибку у  $-35,72$  клітин/мм<sup>3</sup> (95% ДІ від  $-57,10$  до  $-14,33$ ) (175). У чотирьох дослідженнях порівнювали ефективність визначення кількості клітин CD4 у пункті надання медичної допомоги, проведеного фахівцями лабораторії та медичними працівниками, що не належать до лабораторного персоналу. У кожному з цих досліджень було відзначено ефективність в межах  $\pm 50$  клітин/мм<sup>3</sup>, а загальна середня похибка становила  $-13,35$  клітин/мм<sup>3</sup> (95% ДІ від  $-19,97$  до  $-6,72$ ). В одному дослідженні, у якому порівнювали ефективність експрес-тесту для визначення кількості клітин CD4 (імунохроматографічного дослідження), проведеного медсестрами, та лабораторного дослідження на кількість клітин CD4, проведеного лабораторним персоналом (178), було виявлено більшу точність у зразках венозної крові (чутливість – 81,7%; 95% ДІ 72,3–91,1%; специфічність – 82,6%; 95% ДІ 77,1–88,1%) порівняно до аналізу з використанням капілярної крові (чутливість – 60,7%; 95% ДІ 45,0–76,3%; специфічність – 89,5%; 95% ДІ 83,2–95,8%). Не було виявлено статистично значущих відмінностей у точності при проведенні тестування фахівцями лабораторії та підготовленими працівниками без спеціальної освіти ( $p=0,11$ ) або у пункті надання медичної допомоги та лабораторії ( $p=0,11$ ).

*Діагностична точність та клінічний вплив діагностики немовлят у пункті надання медичної допомоги*

За даними систематичного огляду було отримано зведене оцінювання діагностичної точності технологій, що підходять для використання у пункті надання медичної допомоги (179). Показник загальної чутливості становив  $>98\%$ , а специфічності –  $>99\%$ . У 7 з 11 досліджень тестування проводили у пункті надання медичної допомоги поза межами лабораторії. В одному дослідженні порівнювали показники внутрішнього контролю якості та результати, повернені особі, яка здійснює догляд, для порівняння якості зразків, оброблених у пункті надання медичної допомоги в межах діагностики немовлят медсестрами і лабораторним персоналом, та оцінювання впливу розподілу обов'язків на якість тестування. Не було відзначено значущої різниці в отриманих результатах між проведенням тестування працівниками, що не належать до лабораторного персоналу (137 з 14 830 тестів), та фахівцями лабораторії (28 з 364 тестів) ( $p=0,35$ ) (180).

Амбулаторне тестування у пункті надання медичної допомоги значно скорочує термін повернення результатів тестів особам, які здійснюють догляд (176). В усіх семи дослідженнях (176) медіана часу між взяттям зразків та отриманням результатів становила 0 днів (95% ДІ 0–0 днів) незалежно від

використаного тесту, віку немовляти та типу закладу охорони здоров'я. Показник отримання результатів становив 97% для тестування у пункті надання медичної допомоги проти 0% для стандартного тестування. При проведенні лабораторного тестування термін між взяттям зразків та отриманням результатів коливався у межах 8–125 днів, а медіана часу становила 35 днів (95% ДІ 35–37 днів). У 5 з 7 досліджень медіана часу отримання результату особою, яка здійснює догляд, перевищувала 30 днів.

Загальна частка немовлят з ВІЛ, в яких розпочали лікування протягом 60 днів, становила 90% після тестування у пункті надання медичної допомоги проти 54% при проведенні лабораторного тестування. СШ для початку лікування протягом 60 днів становило 7,9 (95% ДІ 5,4–11,5).

У трьох дослідженнях розглядали проведення імунохроматографічних аналізів на криптококовий антиген медичними працівниками, що не належать до лабораторного персоналу (181–183). У двох дослідженнях ці працівники належним чином ідентифікували криптококовий антиген, коли чутливість та специфічність становили 100%. За даними третього дослідження, при проведенні імунохроматографічних аналізів на криптококовий антиген з використанням зразків сироватки крові було відзначено чутливість у 93% (95% ДІ 66–100%) та специфічність у 100% (95% ДІ 88–100%). При проведенні двох незалежних переглядів результати було підтверджено ( $p < 0,001$ ). При залученні кваліфікованих медсестер до проведення імунохроматографічних аналізів на криптококовий антиген у пункті надання медичної допомоги було відзначено найвищу точність при тестуванні зразків сироватки крові, що сприяло прискореному отриманню профілактики та лікування ВІЛ-асоційованих криптококових інфекцій.

Крім того, тестування на сифіліс, проведене медичними працівниками, що не належать до лабораторного персоналу, з використанням подвійного діагностичного експрес-тесту на ВІЛ та сифіліс, мало чутливість 0,67 (95% ДІ 0,36–0,97) та специфічність 99,9% (95% ДІ 99,8–100%) порівняно до тестування, проведеного лабораторними фахівцями (184). При залученні медсестер до тестування з використанням експрес-тестів на сифіліс було відзначено високі показники зовнішнього контролю якості, при цьому чутливість та специфічність перевищували 90%.

У трьох дослідженнях порівнювали ефективність аналізів на АЛТ та гемоглобін, проведених працівниками, що не належать до лабораторного персоналу, з використанням лабораторних технологій, якими користувались фахівці (185–187). Працівники, що не належать до лабораторного персоналу, проводили обидва дослідження у такий саме спосіб, що і фахівці лабораторії. При проведенні медсестрами напівкількісного візуального аналізу на АЛТ у пункті надання медичної допомоги було відзначено чутливість у 87% та специфічність у 77% від показників лабораторної технології. В одному дослідженні було розглянуто результати тестування на креатинін та лактат, отримані працівниками, що не належать до лабораторного персоналу, при проведенні у двох окремих клініках. Середнє значення похибки при проведенні аналізу на креатинін становило  $-4,5$   $\mu\text{моль/л}$  (95% ДІ від  $-2,09$  до  $-6,42$   $\mu\text{моль/л}$ ) та  $-5,5$   $\mu\text{моль/л}$  (95% ДІ від  $-4,49$  до  $-6,42$   $\mu\text{моль/л}$ ), а при

проведенні аналізу на лактат – 0,01 ммоль/л (95% ДІ від –0,10 до 0,13 ммоль/л) та 1,1 ммоль/л (95% ДІ 1,04–1,18 ммоль/л).

*Клінічний вплив тестування на вірусне навантаження у пункті надання медичної допомоги*

При тестуванні на вірусне навантаження у пункті надання медичної допомоги того ж дня лікарями (медіана часу до отримання результатів: 0 днів) та пацієнтами (медіана: 0 днів) було отримано 99% результатів тестування (188, 189). При проведенні лабораторного тестування того ж дня лікарями було отримано <25% результатів (медіана часу до отримання результатів: 2 дні), а пацієнтами – <1% (медіана: 28 днів). В обсерваційних дослідженнях при проведенні тестування у пункті надання медичної допомоги також було відзначено суттєве скорочення терміну очікування результатів як лікарями, так і пацієнтами порівняно до лабораторного тестування. При порівнянні тестування у пункті надання медичної допомоги з лабораторним тестуванням відношення ризиків щодо терміну отримання результатів лікарями становило 11,7 (95% ДІ 8,9–15,3), пацієнтами – 17,7 (95% ДІ 13,0–24,1).

У рандомізованому контрольованому випробуванні 100% осіб, що не досягли пригнічення вірусного навантаження, почали АРТ другого ряду після тестування у пункті надання медичної допомоги (медіана: 0 днів) порівняно до 44% осіб (медіана: 76 днів), що пройшли лабораторне тестування (різниця ризиків – 56%; 95% ДІ 23–88%; ВР=11; 95% ДІ 2–58). В обсерваційних дослідженнях після тестування у пункті надання медичної допомоги було відзначено скорочення розрахункового часу до початку будь-якого клінічного заходу (консультування з прихильності до лікування або початку АРТ другого ряду) порівняно до лабораторного тестування.

### **Переваги та ризики**

Групою з розробки настанови було сформульовано наполегливу рекомендацію з огляду на значні переваги впровадження цього заходу через:

- нестачу лабораторних фахівців в умовах обмежених ресурсів та високого рівня поширеності ВІЛ;
- можливості для розширення доступу до тестування (метод СКК для діагностики та тестування немовлят на вірусне навантаження) шляхом децентралізованого взяття зразків;
- проведення швидкого тестування, оперативне отримання результатів лікарями і пацієнтами та впровадження клінічних заходів у разі тестування в пункті надання медичної допомоги;
- швидке отримання результатів тестування та зниження кількості відвідувань закладу охорони здоров'я для особи, яка здійснює догляд.

Значні ризики не виявлено, проте необхідним є надання більшої підтримки та належного обслуговування мережі.

### **Доцільність, витрати та економічна ефективність**

Загалом, впровадження розподілу обов'язків при взятті зразків та проведення тестування у пункті надання медичної допомоги із залученням працівників, що не належать до лабораторного персоналу, є доцільним і прийнятним. Розподіл обов'язків дозволить заощадити витрати за рахунок залучення персоналу з нижчим рівнем підготовки до діагностичних

досліджень та взяття зразків. Найвитратнішими статтями будуть підготовка, постійний нагляд та оплата роботи працівників, що не належать до лабораторного персоналу, хоча й потенційно менша порівняно до зарплати фахівців лабораторії. Децентралізація, ймовірно, призведе до збільшення частки працівників, які не належать до лабораторного персоналу, для взяття зразків та проведення тестування, що потребуватиме ретельного оцінювання та підвищення потреби у кадрових ресурсах.

### **Справедливість та прийнятність**

Делегування обов'язків щодо взяття зразків та проведення тестування у пункті надання медичної допомоги працівниками, що не належать до лабораторного персоналу, збільшує рівність надання послуг, оскільки потреба у наявності спеціалізованого персоналу обумовлює концентрацію професійних медичних працівників у міських районах, що призводить до підвищення транспортних витрат для сільських мешканців, які зазвичай мають найнижчий рівень доходів. Розподіл обов'язків також розширює доступ до тестування для представників ключових груп населення, які можуть мати обмежений доступ до стандартних медичних послуг у закладах охорони здоров'я. Крім того, децентралізоване взяття зразків та проведення тестування, зокрема у пунктах надання медичної допомоги на рівні громади, може підвищити доступність діагностики, особливо при використанні технологій із наданням результату того ж дня порівняно до термінів отримання результатів лабораторних досліджень.

За даними систематичного огляду, 58% працівників, що не належать до лабораторного персоналу, зазначили, що підготовка зразків СКК для тесту на вірусне навантаження є дуже простою процедурою, 43% повідомили, що взяття зразків є простим, а 85% зауважили, що підготовку зразків СКК можуть проводити працівники, що не належать до лабораторного персоналу (175). У Південній Африці показник ефективності при взятті зразків крові з пальця медсестрами становив 98%. В одному дослідженні було проведено опитування за шкалою від 1 до 5 (де 5 – дуже складно) щодо простоти проведення тесту на визначення кількості клітин CD4 у пункті надання медичної допомоги, за даними якого, цей показник становив 1,7–3, а довіра медичного працівника до результатів тестування становила 82–100%. В іншому дослідженні США становило 1,9 (95% ДІ 1,1–3,3) для більш раціонального використання часу кваліфікованого клінічного персоналу, коли тестування на визначення кількості клітин CD4 у пункті надання медичної допомоги проводили із залученням персоналу нижчого рівня підготовки. Крім того, 95% (95% ДІ 93–96%) медичних працівників без спеціальної освіти визнали прийнятність впровадження технології тестування на визначення кількості клітин CD4 у пункті надання медичної допомоги. Працівники, що не належать до лабораторного персоналу, вважають, що тестування на вірусне навантаження у пункті надання медичної допомоги провести просто чи дуже просто, а 85% респондентів зазначили, що проведення такого тестування загалом для них є прийнятним. При опитуванні працівників, що не належать до лабораторного

персоналу, 90% зазначили, що проведення діагностичного експрес-тесту на сифіліс є простим, а персонал, що надає послуги з допологового нагляду, оцінив складність проведення подвійного діагностичного експрес-тесту на ВІЛ та сифіліс у 2,41 балу (за шкалою, де 3 – найпростіший тест) та прозорість тлумачення результатів у 2,27 балу.

У дослідженні, проведеному в Камеруні, Кот-д'Івуарі, Есватіні, Кенії, Лесото, Мозамбіку, Руанді та Зімбабве, було запроваджено систематизоване опитування медичних працівників, що надають послуги з тестування немовлят, та проведено напівструктуровані інтерв'ю з керівниками національних та регіональних лабораторій або керівниками програм ранньої діагностики немовлят до і після впровадження процедури тестування немовлят у пункті надання медичної допомоги (188). Медичні працівники визнали, що проведення тестування немовлят у пункті надання медичної допомоги є простим (74% зазначили, що проведення тесту є дуже простим), а 93% були дуже задоволені швидкістю отримання результатів та можливістю раніше розпочати лікування у немовлят із ВІЛ.

### **Міркування щодо впровадження**

Доступність використання високоякісної діагностики слід постійно розширювати із врахуванням рівня поширеності ВІЛ-інфекції та інших потреб у проведенні молекулярного тестування, оптимально – з поєднанням лабораторних технологій та наданням медичної допомоги в інтегрованій лабораторній мережі. Запровадження широкої мережі децентралізованого взяття зразків та/або тестування у пункті надання медичної допомоги потребує централізованої підтримки з боку національних лабораторій та програм для забезпечення належної підготовки, наставництва, обслуговування, постійного контролю якості та правильного введення бази даних за місцем надання медичної допомоги. Крім того, децентралізоване взяття зразків та розподіл обов'язків потребують більшого обсягу кадрових ресурсів. Можливо, у деяких країнах доведеться скорегувати правові та нормативні аспекти на підтримку стратегії децентралізації і розподілу обов'язків при взятті зразків та проведенні тестування із залученням працівників, що не належать до лабораторного персоналу. Таким чином, збільшення обсягу кадрового потенціалу, зокрема лабораторного персоналу, матиме вирішальне значення для розширення доступу до діагностики. ВООЗ розроблено інструменти та рекомендації щодо кадрових ресурсів у галузі охорони здоров'я. Також рекомендовано проводити відстеження потреби у кадрових ресурсах із визначенням показників навантаження на медичних працівників.

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Необхідним є проведення подальших досліджень для визначення діагностичної точності із порівнянням ефективності при впровадженні нових технологій у місцях надання медичної допомоги (діагностика у немовлят і тестування на вірусне навантаження) між працівниками, що не належать до лабораторного персоналу, та фахівцями лабораторії.

## 7.8. Децентралізація

### Рекомендація (2013 р.)

Децентралізацію надання АРТ слід розглядати як спосіб розширення доступу і покращення показників утримання в системі лікування та догляду при ВІЛ. Нижче наведено ефективні підходи:

- початок АРТ у лікарні та продовження у периферійному медичному закладі (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*);
- початок і продовження АРТ у периферійному медичному закладі (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*);
- початок АРТ у периферійних медичних закладах та продовження на рівні громади<sup>a</sup> (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

<sup>a</sup>До заходів на рівні громади належить інформаційно-просвітницька діяльність, впровадження місцевих медичних пунктів, надання послуг допомоги за місцем проживання або у місцевій громадській організації. Частота клінічних візитів залежатиме від стану здоров'я.

*Джерело:* Зведена настанова із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: огляд ключових характеристик та рекомендацій, червень 2013 р. (190).

### Передумови

Прискорене розширення програми АРТ є значною проблемою для систем охорони здоров'я у країнах з високим рівнем поширеності ВІЛ та обмеженими ресурсами. Через велику кількість людей, що потребують допомоги, очікування у медичних закладах є тривалим. Впровадження децентралізованих послуг з лікування та догляду при ВІЛ сприяє скороченню часу очікування і наданню цих послуг ближче до місця проживання людей. Децентралізація також сприяє залученню громади, пов'язуючи заходи на рівні громади із наданням медичних послуг у закладах охорони здоров'я та оптимізуючи доступ до послуг, надання медичної допомоги та утримання в системі лікування ВІЛ (191–194).

### Обґрунтування та доказові дані

При проведенні систематичного огляду було виявлено доказові дані з 16 досліджень, які свідчать, що децентралізація послуг АРТ від лікарень до медичних центрів або від медичних центрів до пунктів на рівні громади сприяє зниженню ризику втрати з-під нагляду та погіршення клінічних результатів. Усі дослідження, крім одного, було проведено у країнах Африки на південь від Сахари, тому при впровадженні в інших країнах переваги децентралізації можуть відрізнятись (192).

### Міркування щодо впровадження

Оптимальна модель децентралізації АРТ (часткової або повної) залежить від місцевих умов, зокрема рівня поширеності ВІЛ-інфекції та системи надання медичної допомоги. При впровадженні програм необхідно

визначити, які види лікувальних та діагностичних послуг будуть доступні на різних рівнях системи надання медичної допомоги.

Керівники програм мають врахувати вподобання отримувачів допомоги, кількість людей, які ймовірно відвідуватимуть децентралізовані заклади, та можливості наближення послуг до місця проживання людей, яким в іншому випадку доведеться їздити на великі відстані для отримання АРТ.

Децентралізація має супроводжуватись вдосконаленням систем залучення та прив'язки до послуг з лікування та догляду. У програмах лікування на рівні громади слід враховувати можливість направлення для отримання допомоги у закладі охорони здоров'я та проведення відповідних лабораторних тестів, діагностики, моніторингу та оцінювання, а також визначити необхідний обсяг постачання лікарських засобів.

На кожному рівні системи охорони здоров'я, враховуючи і приватний сектор, слід розробити стандарти надання медичної допомоги. Роль кожного рівня має відповідати його можливостям, а порядок підпорядкованості та відповідальності повинен бути чітким і зрозумілим. Здебільшого децентралізація АРТ потребує розподілу обов'язків для забезпечення відповідного штату медичних працівників у периферійних закладах охорони здоров'я. Для виконання функцій різних медичних працівників необхідною умовою є створення відповідної нормативно-правової бази (закони, нормативні акти, стратегії та настанови).

Для певних груп населення може знадобитися проведення адаптації цих документів. В умовах децентралізації можливим є надання допомоги та лікування ВІЛ-інфекції вагітним жінкам та жінкам у післяпологовому періоді, дітям, що зазнають ризику інфікування ВІЛ, та ВІЛ-інфікованим дітям. Цей варіант є найбільш прийнятним в умовах високого рівня поширеності ВІЛ-інфекції та наявності великої кількості жінок і дітей, які звертаються до закладів первинної медико-санітарної допомоги. У країнах з низьким рівнем поширеності ВІЛ-інфекції впровадження моделі надання централізованої допомоги із взаємодією з місцевими громадами може бути більш доцільним. Деякі групи, наприклад підлітки та люди з ключових груп населення, можуть надавати перевагу отриманню допомоги у закладах, які знаходяться далеко від місця їх проживання, через стигматизацію та побоювання щодо розкриття особистого ВІЛ-статусу. У таких випадках при розробці відповідних програмних моделей надання медичних послуг слід враховувати цінності та вподобання підлітків і людей з ключових груп населення.

## **7.9. Інтеграція послуг**

Тривале надання послуг з лікування та догляду при ВІЛ потребує інтеграції відповідних заходів та взаємодії для забезпечення комплексного послідовного ведення, зокрема надання відповідних послуг в одному місці, наявності системи обміну інформацією та ефективних механізмів направлення пацієнтів для отримання спеціалізованої допомоги в інших медичних закладах. Інтеграція та взаємозв'язок можуть знизити ризик втрати



можливості розпочати АРТ, покращити показники прихильності до лікування та утримання людей в системі лікування й догляду при ВІЛ.

### 7.9.1. Проведення АРТ у закладах охорони здоров'я матері та дитини

#### Рекомендація (2013 р.)

В умовах генералізованої епідемії у вагітних жінок, жінок у післяпологовому періоді та немовлят слід починати та продовжувати АРТ у закладах охорони здоров'я матері і дитини з подальшою прив'язкою до послуг з лікування та догляду при ВІЛ (у відповідних випадках) *(наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних)*.

*Джерело:* Зведена настанова із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: огляд ключових характеристик та рекомендацій, червень 2013 р. (190).

#### Передумови

З 2016 р. ВООЗ рекомендовано починати АРТ в усіх людей, які живуть з ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4, зокрема у вагітних жінок та жінок, що годують грудьми. Проте доступ до АРТ для вагітних жінок та жінок, що годують грудьми, з позитивним ВІЛ-статусом залишається проблемою, як і надання життєво важливих послуг з ведення ВІЛ для немовлят, які мають ризик інфікування ВІЛ, та ВІЛ-інфікованих немовлят, а також забезпечення послугами з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини вагітних дівчат-підлітків, РКС та ЛВНІ.

Через велику кількість жінок із ВІЛ, що звертаються по медичну допомогу лише у період вагітності, заклади охорони здоров'я матері та дитини відіграють найважливішу роль у забезпеченні доступу до АРТ (195, 196). В умовах генералізованої епідемії медичні послуги галузі охорони здоров'я матері та дитини надають на рівні первинної допомоги, де більшість вагітних жінок і дітей отримують доступ до медичних послуг. ВООЗ рекомендовано пропонувати тестування на ВІЛ вагітним жінкам у складі найважливіших елементів охорони здоров'я матері та дитини. ВООЗ також рекомендовано в умовах генералізованої епідемії проводити тестування на ВІЛ серед усіх вагітних жінок та їхніх партнерів при наданні послуг з охорони здоров'я матері і дитини, а в умовах концентрованої та початкової епідемії – розглянути можливість проведення тестування на ВІЛ серед людей з ключових груп населення (9). Крім того, у країнах з високим рівнем поширеності ВІЛ рекомендовано проводити повторне тестування в усіх вагітних жінок з невідомим або негативним ВІЛ-статусом на пізніх термінах вагітності (у третьому триместрі). Якщо перший або повторний тест було пропущено чи відкладено, необхідним є проведення турового тестування. У країнах з високим рівнем поширеності ВІЛ можна розглянути проведення додаткового повторного тестування у жінок в післяпологовому періоді, жінок з ключових груп населення та жінок, партнери яких живуть із ВІЛ і не досягли пригнічення вірусного навантаження (9).

Слід забезпечити доступ до АРТ у закладах охорони здоров'я матері та дитини або у супутній моделі надання медичних послуг. У країнах з генералізованою епідемією можна розглянути можливість використання поетапного підходу із початком АРТ у закладах охорони здоров'я матері та дитини з подальшим пристосуванням цих закладів для забезпечення АРТ, надаючи пріоритет регіонам з найбільш високим рівнем поширеності ВІЛ та створюючи системи охорони здоров'я для забезпечення безперервного проведення АРТ, належного дотримання схеми лікування, утримання в системі лікування ВІЛ і досягнення вірусологічної супресії. Усі вагітні жінки незалежно від терміну початку АРТ можуть потребувати більш ретельного моніторингу вірусологічної супресії, зокрема із проведенням тестування на вірусне навантаження на 34–36-му тижні вагітності (або під час пологів), для виявлення жінок, які зазнають ризику невдачі лікування та/або перинатальної передачі ВІЛ. Крім того, проведення тестування на вірусне навантаження рекомендовано в усіх жінок, що годують грудьми, через 3 міс після пологів і надалі кожні 6 міс для виявлення випадків віремії у післяпологовому періоді (197).

Не в усіх закладах охорони здоров'я матері та дитини передбачено можливість надання тривалої допомоги і лікування ВІЛ-інфекції жінкам, їхнім партнерам та дітям. Ці заклади мають визначити оптимальний термін для переведення матерів та їхніх немовлят до отримання послуг з довічного лікування ВІЛ-інфекції і навпаки, якщо вагітна жінка вже отримувала АРТ на момент зачаття. Вибір місця отримання АРТ для жінок, які живуть з ВІЛ, є важливим питанням, і це не має перешкоджати ефективному наданню якісного допологового догляду. Важливим є врахування обсягу та якості послуг з лікування ВІЛ у межах закладів охорони здоров'я матері та дитини, прийнятність та близьке розташування альтернативних закладів з надання допомоги та лікування при ВІЛ, а також рівень поширеності ВІЛ.

#### **Обґрунтування та доказові дані**

При проведенні систематичного огляду було виявлено одне кластерне рандомізоване випробування і три обсерваційні дослідження, за даними яких, спільне надання послуг покращує показники початку АРТ та дотримання схеми під час вагітності, а показники материнської смертності, захворюваності, імунної відповіді, тестування немовлят на ВІЛ та передачі ВІЛ від матері до дитини були практично співставними (198–203). Медичні працівники зазначили, що інтеграція послуг сприяє підвищенню ефективності, скороченню часу очікування у медичних закладах, покращенню стосунків між медичними працівниками та пацієнтами, внаслідок чого рівень стигматизації знижується, а показник дотримання схеми лікування підвищується (204).

### **7.9.2. Надання АРТ у протитуберкульозних диспансерах і лікування туберкульозу у закладах з лікування ВІЛ**

**Рекомендація (2013 р.)**

В умовах високого рівня поширеності ВІЛ і ТБ АРТ слід починати у протитуберкульозних диспансерах з прив'язкою до послуг з лікування та догляду при ВІЛ (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

В умовах високого рівня поширеності ВІЛ і ТБ лікування ТБ у людей, які живуть з ВІЛ, можна проводити у закладах з лікування ВІЛ, де було встановлено діагноз ТБ (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

*Джерело:* Зведена настанова із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: огляд ключових характеристик та рекомендацій, червень 2013 р. (190).

### **Передумови**

Показник зареєстрованих хворих з ТБ та підтвердженою результатами тесту ВІЛ-інфекцією становив 69% у 2019 р. порівняно до 64% у 2018 р. В африканському регіоні ВООЗ, де відзначено найвищий рівень поширеності ВІЛ-асоційованого ТБ, 86% людей з ТБ мали підтверджену результатами тесту ВІЛ-інфекцію. Із зареєстрованих 456 426 осіб з коінфекцією ТБ та ВІЛ 88% отримували АРТ (205).

З 2010 р. ВООЗ рекомендовано надання АРТ всім особам з позитивним ВІЛ-статусом і ТБ незалежно від кількості клітин CD4. У 2021 р. ВООЗ було рекомендовано розпочинати АРТ якомога швидше протягом двох тижнів після початку лікування ТБ. В усіх людей з ТБ і ВІЛ також рекомендовано проводити профілактику ко-тримоксазолом. Для мінімізації ризику внутрішньолікарняної передачі ТБ у закладах з лікування ВІЛ необхідним є запровадження заходів з боротьби із ТБ.

### **Обґрунтування та доказові дані**

При проведенні систематичного огляду щодо ефективності надання АРТ у протитуберкульозних закладах було виявлено 19 обсерваційних досліджень, дані більшості з яких свідчили про підвищення показників своєчасного початку АРТ. Проте дані щодо показників смертності та ефективності лікування ТБ були суперечливими. У тому ж систематичному огляді було виявлено 5 обсерваційних досліджень, в яких оцінювали ефективність лікування ТБ у закладах з лікування ВІЛ. За даними двох досліджень було відзначено зниження показників смертності, а в інших ці показники були співставними. В усіх дослідженнях показники ефективності лікування ТБ та надання АРТ були співставними (206).

### **7.9.3. Інтеграція послуг з підтримки сексуального та репродуктивного здоров'я, зокрема контрацепції, до послуг з лікування та догляду при ВІЛ**

**Рекомендація (2016 р.)**

Лікування ПСШ та послуги з планування сім'ї можуть бути інтегровані до комплексу послуг з лікування та догляду при ВІЛ (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (3).

### Рекомендація (2021 р.)

Послуги з підтримки сексуального та репродуктивного здоров'я, зокрема контрацепції, можуть бути інтегровані до комплексу послуг з лікування та догляду при ВІЛ (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

*Джерело:* Оновлені рекомендації з надання медичних послуг із лікування та догляду для людей, які живуть з ВІЛ (63).

### Передумови та обґрунтування

У 2019 р. серед 1,9 млрд жінок репродуктивного віку (15–49 років) загалом у світі 1,1 млрд потребували послуг з планування сім'ї, а у 270 млн не було забезпечено потреби у контрацепції. За підрахунками ВООЗ, рівень надання послуг із контрацепції серед РКС є нижчим порівняно до загального населення, а за даними звітів, вони здебільшого використовують лише презервативи замість рекомендованого подвійного захисту (207–210). Загальний рівень належного забезпечення послугами з підтримки статевого та репродуктивного здоров'я, зокрема із контрацепцією, становив 76% у 2019 р., але у Західній і Центральній Африці цей показник був меншим за 50%. ВООЗ наголошує на важливості спільного надання послуг зі статевого та репродуктивного здоров'я і захисту прав людини для дівчат-підлітків та молодих жінок із ВІЛ (211). Оскільки жінки з ВІЛ стикаються зі специфічними проблемами та порушенням прав людини у контексті їхньої сексуальності та репродуктивної функції у своїх сім'ях, громаді та закладах охорони здоров'я, до яких вони звертаються по допомогу, важливим є створення сприятливого середовища для впровадження ефективніших медичних заходів та досягнення кращих клінічних результатів (212).

У 2016 р. ВООЗ було наведено умовну рекомендацію щодо інтеграції послуг з лікування ПСШ і планування сім'ї до послуг з лікування ВІЛ (3). З того часу було отримано додаткові дані на підтримку спільного надання послуг щодо статевого та репродуктивного здоров'я і лікування ВІЛ. За даними систематичного огляду 2019 року, в якому було розглянуто питання взаємозв'язку та інтеграції, частка жінок, які пройшли тестування на ВІЛ протягом періоду дослідження, коливалась від 35 до 99% у групі інтегрованих послуг та від 20 до 95% у групі з відсутністю інтегрованих послуг чи наданням послуг, інтегрованих на нижчому рівні (213, 214); при проведенні цього огляду було узагальнено результати декількох досліджень за участі дівчат-підлітків

та молодих жінок. Частка жінок, що використовували контрацепцію та звернулися по послуги з ведення ВІЛ, коливалась від 54 до 80% у групі інтегрованих послуг та від 10 до 83% у групі без надання інтегрованих послуг або з наданням послуг, інтегрованих на нижчому рівні (213, 214). Спільне надання послуг з лікування ВІЛ та підтримки статевого і репродуктивного здоров'я є доцільним та зумовлює отримання позитивних комбінованих результатів. До огляду увійшли дані шести досліджень – одного кластерного рандомізованого випробування, проведеного в Уганді, та п'яти нерандомізованих кластерних випробувань, проведених у Кенії, Есватіні і США. За даними двох досліджень, інтеграція сприяє зростанню частоти звернення по послуги з підтримки статевого та репродуктивного здоров'я, зокрема контрацепції, а в одному дослідженні було виявлено підвищення показника використання методів подвійної контрацепції. У дослідженні, в якому використовували подвійний метод, частка жінок, які користувались подвійною контрацепцією у період дослідження, становила 34% у групі інтегрованих послуг та 0% у групі без надання інтегрованих послуг (215). Загальну якість доказових даних для усіх показників вважали дуже низькою через обмежену кількість отриманих даних (214). За даними іншого систематичного огляду результатів 14 досліджень, інтеграція послуг з планування сім'ї до програм лікування ВІЛ пов'язана з підвищенням рівня використання послуг та розуміння сучасних методів контрацепції серед жінок, які живуть з ВІЛ (216).

### **Переваги та ризики**

Загалом інтеграція пов'язана з розширенням обсягу послуг з підтримки статевого та репродуктивного здоров'я, зокрема із забезпеченням контрацепцією, що, ймовірно, призведе до покращення клінічних результатів у майбутньому. Враховуючи характер цього заходу, Група з розробки настанови вважає, що користь від впровадження цих заходів переважає будь-які можливі ризики. Однією з проблем інтеграції є підвищення навантаження на медичних працівників через розширення обсягу їх обов'язків, що може знизити якість надання таких послуг. Проте було отримано дані, що інтеграція може позитивно вплинути на якість послуг, пов'язаних із застосуванням контрацепції, АРТ у період вагітності та тестуванням на ВІЛ (217). Було встановлено, що поєднання послуг з лікування ВІЛ та послуг з підтримки статевого і репродуктивного здоров'я покращує доступність, якість допологового догляду та продуктивність роботи медсестер через зниження рівня стигматизації та підвищення показників ефективності лікування (218).

### **Доцільність, витрати та економічна ефективність**

За даними дослідження, проведеного у Замбії, впровадження комплексного тестування на ВІЛ із супутнім консультуванням та послугами ДМЧО може бути менш витратним, ніж сегментоване вертикальне надання медичних послуг (219). У дослідженні, проведеному у Кенії (220), було відзначено скорочення тривалості консультації при інтеграції послуг (10 проти 30 хвилин), а за даними іншого дослідження, теж проведеного у Кенії (221), було виявлено потребу у впровадженні тривалих систем та подальшому

наданні підтримки медичним працівникам. Інтеграція може призвести до підвищення ефективності послуг, але це значною мірою залежить від місцевих умов (222–224).

### **Справедливість та прийнятність**

За даними опитування, проведеного серед надавачів та отримувачів медичних послуг, понад 90% респондентів вважають, що впровадження інтегрованих послуг є важливим та здійсненим. Інтеграція може покращити доступ до послуг з підтримки статевого та репродуктивного здоров'я, зокрема із забезпеченням контрацепцією, серед людей з ключових груп населення. За даними дослідження, проведеного у Кенії, доступ до послуг з підтримки статевого та репродуктивного здоров'я, зокрема з наданням контрацепції, для жінок-ЛВНІ може бути покращений шляхом інтеграції відповідних заходів до наявної програми профілактики ВІЛ та програми зі зниження шкоди (225). За даними іншого дослідження за участі жінок-РКС, також проведеного у Кенії, інтеграція сприяла покращенню доступу до альтернативних методів контрацепції, оскільки жінки можуть мати певні труднощі щодо можливості використання презервативів (226). Інтеграція також допомагає знизити рівень стигматизації. Опитування медичних працівників у Південній Африці показало, що вони визнають важливість інтеграції для зниження рівня стигматизації, розширення доступу і покращення якості медичної допомоги (227).

### **Міркування щодо впровадження**

Впровадження комплексних інтегрованих програм з підтримки сексуального і репродуктивного здоров'я з та лікування ВІЛ для задоволення потреб й дотриманням прав різних груп жінок, які живуть з ВІЛ, потребує заходів для подолання перешкод на шляху користування послугами. Незалежно від рівня поширеності епідемії такі перешкоди виникають на індивідуальному та міжособистісному рівні, а також на рівні громади та суспільства. Вони можуть включати такі проблеми, як соціальна ізоляція та маргіналізація, криміналізація, стигматизація, гендерне насильство та гендерна нерівність. Існує потреба у розробленні стратегій для всіх структурних елементів системи охорони здоров'я задля покращення доступності, прийнятності, економічної ефективності, зручності застосування, рівномірності охоплення, якості, результативності та ефективності послуг для жінок з ВІЛ. При недотриманні такого принципу виникають перешкоди, що зводять нанівець впроваджені медичні заходи, порушуючи право на підтримку статевого та репродуктивного здоров'я жінок із ВІЛ (212).

Для впровадження інтегрованих послуг з підтримки статевого та репродуктивного здоров'я, зокрема із забезпеченням контрацепцією, до програм лікування ВІЛ важливим є залучення інвестицій до загальної системи охорони здоров'я. Необхідним є усунення регуляторних перешкод для доступу до послуг з підтримки статевого та репродуктивного здоров'я у різних групах населення, зокрема серед підлітків (212). Хоча це стосується будь-якої інтеграції, в цьому контексті роль регуляторного компоненту є вкрай

важливою, оскільки програма з підтримки статевого та репродуктивного здоров'я має історично усталений вертикальний характер впровадження в межах системи охорони здоров'я. ВООЗ наполегливо рекомендовано максимально інтегрувати послуги з допомоги жінкам, які зазнали насильства з боку статевого партнера та сексуального насильства, до наявної системи медичних послуг, а не впроваджувати окремо надання такої допомоги (212).

Дослідження з питань людської сексуальності може полегшити краще розуміння сексуальних аспектів різноманітних спільнот, особливо людей, які ідентифікують себе як лесбійки, геї, бісексуальні люди, трансгендерні люди, квір та інтерсексуальні люди (ЛГБТКІ), та підлітків і молоді, які потребують послуг щодо статевого і репродуктивного здоров'я із дотриманням відповідних прав людини (67).

Оскільки все більша кількість людей, які живуть з ВІЛ, отримують лікування за диференційованою моделлю надання медичних послуг із збільшенням терміну періодичного поповнення запасу АРВ-препаратів та зниженням частоти клінічних візитів, слід розглянути можливість інтеграції послуг з підтримки статевого та репродуктивного здоров'я, зокрема із забезпеченням контрацепцією (ВООЗ рекомендовано надання однорічного запасу засобів пероральної контрацепції на рівні громади) та супутніми засобами, до програм лікування ВІЛ.

Ретельне планування та координація важливі як для управління програмами, так і для надання медичних послуг, зокрема із створенням інтегрованих систем даних та забезпеченням послідовного перехресного підвищення кваліфікації медичних працівників. Крім того, необхідним є стратегічне планування і координація, співпраця та інтеграція між різними програмами у галузі охорони здоров'я (228, 229).

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

На сьогодні отримано обмежену кількість даних, що обґрунтовують інтеграцію послуг з підтримки статевого та репродуктивного здоров'я, зокрема із забезпеченням засобами контрацепції, до програм лікування ВІЛ. Існує необхідність у визначенні підходів до інтеграції, які сприятимуть кращому використанню послуг з підтримки статевого та репродуктивного здоров'я, зокрема із забезпеченням контрацепцією; також слід розглянути можливість інтеграції скринінгу раку шийки матки та проведення вакцинації проти ПВЛ. Корисним буде проведення дослідження щодо оцінювання різних стратегій при інтеграції у різних системах охорони здоров'я та соціальних умовах, зокрема із забезпеченням контрацепції в умовах зниження періодичності відвідувань клініки та візитів для поповнення АРВ-препаратів. Крім того, необхідним є проведення досліджень щодо ефективності інтеграції допологового догляду та післяпологової допомоги у диференційоване надання послуг з ведення ВІЛ-інфекції за межами закладів охорони здоров'я матері і дитини. Це, зі свого боку, дозволить отримати дані щодо визначення найкращого часу для переходу від медичних послуг охорони здоров'я матері та дитини до послуг тривалої допомоги.



#### 7.9.4. Інтеграція лікування цукрового діабету та артеріальної гіпертензії до послуг з лікування та догляду при ВІЛ

##### Рекомендація (2021 р.)

Лікування цукрового діабету та артеріальної гіпертензії може бути інтегровано до послуг з лікування та догляду при ВІЛ (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

*Джерело:* Оновлені рекомендації з надання медичних послуг із лікування та догляду для людей, які живуть з ВІЛ (63).

##### Передумови та обґрунтування

Країни з низьким та середнім рівнем доходу стикаються зі зростанням тягаря неінфекційних захворювань. Щорічно 15 млн людей віком 30–69 років передчасно помирають від неінфекційних захворювань, причому 85% з них живуть у країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Цукровий діабет і артеріальна гіпертензія є основними факторами ризику ураження головного мозку, серця та нирок. На сьогодні приблизно у 425 млн людей з країн із низьким та середнім рівнем доходу діагностовано цукровий діабет. Очікується підвищення цього показника до 629 млн у 2045 р. За підрахунками, поширеність артеріальної гіпертензії у країнах з низьким та середнім рівнем доходу перевищує 20% (230). Завдяки широкому доступу до послуг АРТ тривалість життя людей з ВІЛ значно збільшилась, тому актуальною стає загроза розвитку неінфекційних захворювань, поширених з віком. На додаток до підвищеного ризику розвитку неінфекційних захворювань через змінні фактори, як-от куріння, неправильне харчування та малорухливий спосіб життя, люди з ВІЛ окремо зазнають підвищеного ризику розвитку ВІЛ-асоційованих неінфекційних захворювань (особливо серцево-судинних захворювань, раку шийки матки, депресії та цукрового діабету) та ускладнень через виникнення побічних реакцій під час АРТ (180, 231).

У квітні 2019 р. ВООЗ було проведено попередній перегляд існуючих норм та стратегій ВООЗ з профілактики і боротьби з основними неінфекційними захворюваннями та психічними розладами за участі осіб, які визначають політику, науковців та організацій протидії ВІЛ. Учасники визначили необхідність розроблення ефективних підходів для інтеграції послуг з лікування артеріальної гіпертензії і цукрового діабету до програм лікування ВІЛ (232).

При проведенні систематичного огляду було виявлено 5 досліджень, два дослідження перерваних часових рядів (233, 234) та три кластерних рандомізованих випробування (235–237), за даними яких, впровадження інтегрованих моделей лікування артеріальної гіпертензії (або цукрового діабету чи декількох захворювань) можуть сприяти досягненню контролю як артеріального тиску, так і перебігу ВІЛ-інфекції. Також було встановлено, що надання комплексної медичної допомоги навряд чи змінить показники



смертності (ВР=0,90; 95% ДІ 0,79–1,02). Загальну якість доказів вважали дуже низькою через обмежену кількість даних (238).

### **Переваги та ризики**

Група з розробки настанови дійшла висновку, що надання інтегрованих послуг для ведення артеріальної гіпертензії і цукрового діабету у програмах лікування ВІЛ призводить до отримання незначної користі, проте можливі ризики теж є незначними і пов'язані з підвищенням навантаження, яке може вплинути на якість медичних послуг.

### **Доцільність, витрати та економічна ефективність**

Доцільність інтеграції послуг з лікування цукрового діабету і артеріальної гіпертензії до програм лікування ВІЛ варіюється залежно від місцевих умов, що слід враховувати під час планування та визначення політики. Залучення громади може сприяти розширенню можливостей діагностики, профілактики, лікування та направлення як у контексті ВІЛ, так і неінфекційних захворювань (239). За даними одного дослідження, залучення регуляторних органів на ранніх етапах, дотримання належних умов праці та підготовка багатопрофільних фахівців є надзвичайно важливим (240). У порівняльному дослідженні, проведеному у країнах Африки на південь від Сахари, зазначили, що впровадження комплексних послуг для лікування різних захворювань можна пропонувати за відносно низькою граничною вартістю (241).

### **Справедливість та прийнятність**

Впровадження даної рекомендації може підвищити доступність стандартних послуг з ведення артеріальної гіпертензії і цукрового діабету у людей з ВІЛ, які мають обмежений доступ до профілактичних послуг на первинному рівні. За результатами опитування ВООЗ, проведеного при розробці даної настанови, більшість респондентів вважали поєднання послуг з ведення ВІЛ та цукрового діабету (83%) або артеріальної гіпертензії важливим або вкрай необхідним. При проведенні систематичного огляду було відзначено високий рівень прийнятності впровадження інтегрованих груп з підтримки прихильності до лікування для людей, що отримують як послуги з лікування ВІЛ, так і неінфекційних захворювань (242). За даними іншого огляду було виявлено, що для більшості людей є прийнятним отримання послуг з лікування неінфекційних захворювань у межах програм протидії ВІЛ. Медичні працівники, що надають послуги з лікування ВІЛ, були готові до ведення неінфекційних захворювань; вони визнали потенційні переваги інтегрованого лікування, але зазначили деякі занепокоєння щодо ключових факторів, як-от обмеженість простору наявних приміщень, збільшення навантаження, вимоги до наявності певної кваліфікації, можливі проблеми постачання і потенційний вплив при наданні інших послуг, які слід враховувати (239).

### **Міркування щодо впровадження**

Для впровадження інтегрованих послуг з ведення артеріальної гіпертензії та цукрового діабету до програм лікування ВІЛ важливим є

зосередження уваги на залученні інвестицій до загальної системи охорони здоров'я. Оскільки все більша кількість людей із ВІЛ отримують лікування за моделлю диференційованого надання медичних послуг з подовженням терміну між відвідуваннями для поповнення запасу АРВ-препаратів та зниженням частоти клінічних візитів, слід розглянути можливість узгодження надання послуг з ведення неінфекційних захворювань у межах диференційованого надання медичних послуг для лікування ВІЛ.

Проведення ретельного планування та координації важливі як для управління програмами, так і для надання медичних послуг, зокрема із створенням інтегрованих систем даних та забезпеченням послідовного перехресного підвищення кваліфікації медичних працівників. Крім того, необхідним є стратегічне планування і координація, співпраця та інтеграція між програмами лікування різних захворювань.

#### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Необхідним є отримання додаткових даних тривалого спостереження із визначенням клінічних результатів для людей з ВІЛ, які мають неінфекційні захворювання; даних щодо економічної ефективності при впровадженні різних моделей інтегрованих послуг; даних щодо впровадження для оптимізації ланцюга постачання. Результати таких досліджень можуть допомогти у визначенні заходів для зміцнення здоров'я, які заохочують до зміни способу життя та надають профілактику виникнення неінфекційних захворювань у людей з ВІЛ, що можуть зіткнутись зі стигматизацією та іншими проблемами при отриманні медичних послуг у стандартно визначеному порядку. Також необхідним є проведення дослідження для визначення методів інтеграції послуг із ведення артеріальної гіпертензії і цукрового діабету до загальних диференційованих моделей надання медичних послуг, впроваджених для лікування ВІЛ. Результати якісного дослідження можуть надати інформацію щодо цінностей та вподобань людей, які живуть з ВІЛ, а також щодо виникнення проблем при лікуванні неінфекційних захворювань, пов'язаних зі способом надання медичної допомоги.

#### **7.9.5. АРТ в умовах надання замісної підтримувальної терапії**

##### **Рекомендація (2013 р.)**

У людей, які живуть з ВІЛ, АРТ слід розпочинати та продовжувати у закладах з надання ЗПТ (*наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

*Джерело:* Зведена настанова із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: огляд ключових характеристик та рекомендацій, червень 2013 р. (190).

#### **Передумови**

У поточній настанові наведено однакові рекомендовані критерії щодо надання АРТ усім дорослим незалежно від того, чи вживають вони наркотичні речовини. ВООЗ рекомендує призначення ЗПТ (із застосуванням метадону або

бупренорфіну) для лікування опіоїдної залежності у поєднанні з наданням психосоціальної підтримки (243). Послуги ЗПТ слід інтегрувати до програми лікування ВІЛ та надавати у поєднанні з АРТ для осіб, які цього потребують. Хоча деякі дані свідчать, що ЗПТ покращує результати лікування у людей, які живуть з ВІЛ, вона не має бути обов'язковою умовою для початку або продовження АРТ у ЛВНІ.

З огляду на той факт, що ЛВНІ часто потрапляють у місця позбавлення волі, слід забезпечити наявність АРТ у межах тюремних медичних послуг. Безперервне надання послуг з лікування та догляду слід продовжувати, використовуючи відповідні механізми направлення людей до отримання послуг щодо ВІЛ після звільнення.

#### **Обґрунтування та доказові дані**

При проведенні систематичного огляду було виявлено одне рандомізоване випробування і три обсерваційні дослідження, в яких оцінювали ефективність АРТ у закладах з надання ЗПТ. У деяких дослідженнях було відзначено тенденцію до покращення вірусологічної супресії та зниження показника смертності, тоді як за результатами інших досліджень показники вірусологічної супресії та смертності були співставними (244–246). За результатами нещодавно проведеного систематичного огляду було отримано додаткові дані на підтримку інтеграції заходів ЗПТ до послуг з лікування ВІЛ для безперервного надання допомоги ЛВНІ (247). При проведенні огляду результатів якісних досліджень було відзначено зручність використання та прийнятність комплексного підходу до надання допомоги, але для впровадження інтегрованих послуг необхідним є затвердження на рівні системи охорони здоров'я (248).

Ця рекомендація підтримує розширення охоплення послугами АРТ через її впровадження у закладах з надання ЗПТ. ЗПТ слід надавати безкоштовно; витрати мають покриватись системою державного медичного страхування, а допомога має бути доступною для всіх, хто її потребує, зокрема для людей у в'язниці та інших установах закритого типу. Програми протидії ВІЛ мають співпрацювати з іншими медичними організаціями для забезпечення успішного впровадження цієї рекомендації. Вказівки з проведення ефективної ЗПТ наведено у Зведеній настанові ВООЗ з профілактики, діагностики, лікування та догляду для ключових груп населення (70).

#### **7.9.6. Інтеграція діагностичних послуг**

##### **Досвід найкращих практик (2021 р.)**

Під час впровадження програм з лікування, особливо ВІЛ і ТБ, слід враховувати належну інтеграцію діагностичних послуг.

*Джерело:* Оновлені рекомендації з надання медичних послуг із лікування та догляду для людей, які живуть з ВІЛ (63).

#### **Передумови та обґрунтування**

Метою загального охоплення послугами охорони здоров'я є надання високоякісних комплексних послуг, орієнтованих на потреби людей, та лікування. Загальне охоплення послугами охорони здоров'я також свідчить про фундаментальний зсув при наданні медичних послуг у бік інтеграції та зосередження на потребах людей і громад. Одним із заходів, що сприятиме досягненню цієї мети, є діагностична інтеграція. Рівень охоплення діагностичними послугами щодо ВІЛ, ТБ та супутніх захворювань все ще залишається недостатнім. Програмна інтеграція (як спільне використання діагностичних пристроїв, так і інтеграція мереж) є пріоритетним заходом для оптимізації використання обмежених ресурсів та покращення догляду у межах загального охоплення послугами охорони здоров'я.

У 2017 р. ВООЗ було розроблено настанову щодо ключових міркувань з тестування на декілька захворювань (249). У 2019 р. ВООЗ було проведено консультацію на державному рівні для обміну досвідом та обговорення деяких аспектів діагностичної інтеграції (250), зокрема щодо потреби у фінансуванні та забезпеченні ресурсами, оптимізації та розташування діагностичних мереж, впровадження інтегрованих систем, а також врахування потреб пацієнтів.

У деяких регіонах ВООЗ вже впроваджено заходи на шляху діагностичної інтеграції. Деякі країни спільно використовують діагностичне обладнання та розглядають можливість інтеграції послуг з діагностики ВІЛ і ТБ, а також обстеження на ВГС, ПВЛ та інші інфекційні захворювання. Для діагностичної інтеграції або спільного використання обладнання можна розглянути декілька технологій, які дозволяють проведення численних випробувань на одній платформі (251).

На сьогодні у декількох країнах, зокрема у Центрально-Африканській Республіці, Демократичній Республіці Конго, Індії, Малаві, Мозамбіку та Зімбабве, тривають чи вже завершено численні пілотні проєкти. У 2019 р. під час наради щодо діагностичної інтеграції (250) повідомляли про загальні переваги діагностичної інтеграції для всіх програм охорони здоров'я:

- більш ефективні комплексні протоколи ведення пацієнтів;
- розширений доступ для програм, які не отримують достатнього обсягу ресурсів та фінансування;
- більш оптимізована та загально інтегрована діагностична мережа з покращеною організацією робочого процесу лабораторій;
- розширення сфери застосування діагностичного обладнання завдяки підходу спільного використання;
- підвищення ефективності лабораторних послуг, зокрема із веденням бази даних, транспортуванням зразків, забезпеченням якості та ланцюга поставок;
- розширення можливостей при проведенні перемовин з постачальниками через зростання обсягу замовлень та більший шанс отримання нижчих, інклюзивніших, прозоріших та чесних цін для програм, країн та регіонів, а також скорочення витрат і більш ефективне використання обмежених ресурсів шляхом розподілу операційних

витрат;

- обмін оперативною інформацією при впровадженні програм;
- оптимізація діагностичної потужності для всіх зацікавлених сторін;
- сприяння впровадженню комплексних міжгалузевих підходів до надання високоякісних послуг з тестування та лікування.

Можливо, доведеться встановити певну пріоритизацію серед пацієнтів та використовуваних тестів для врахування потреб всіх програм і забезпечення постійного використання обладнання в межах основних програм згідно їх пропускної здатності. Для забезпечення більш раціонального комплексного тестування декілька країн продовжили проводити тестування всіх людей з підозрою на ТБ, додавши діагностику ВІЛ у немовлят та цільове тестування на вірусне навантаження ВІЛ; обсяг тестування на ВІЛ зазвичай був невеликим і не перевищив запланованого обсягу використання. Ретельний аналіз обсягів тестування для різних захворювань і пріоритизація серед пацієнтів для тестування в пункті надання допомоги або направлення на лабораторне тестування матимуть вирішальне значення при оптимізації мережі та регіональному розподілі.

Під час проведення пілотних проєктів та впровадженні програм було виявлено наступні недоліки:

- необхідним є проведення коригування робочого процесу в умовах лабораторії та клініки щодо впровадження додаткових тестувань з використанням інтегрованої платформи;
- існує потреба у впровадженні системних обмежень для забезпечення отримання результатів того ж дня, особливо у разі потреби більш термінового проведення тестування, як-от діагностика ВІЛ у немовлят;
- для задоволення додаткових потреб пацієнтів необхідним є належне забезпечення кадровими ресурсами;
- угоди з технічного обслуговування часто мають обмежений або складний характер (зокрема у контексті технології, впровадженої під час пілотних проєктів);
- необхідним є забезпечення належної підтримки при впровадженні відповідної інфраструктури.

Слід постійно розширювати доступність використання високоякісних діагностичних тестів з урахуванням відповідних потреб, в ідеалі – поєднуючи лабораторні технології та можливості пунктів надання медичної допомоги в інтегрованій діагностичній мережі, уникаючи залежності від використання будь-якої однієї технології. Також рекомендовано врахувати такі аспекти як достатній обсяг кадрових ресурсів, ланцюг поставок, забезпечення якості, проведення моніторингу, належне ведення звітності та регулювання для розвитку надійних і стабільних інтегрованих мереж. Ретельне планування та координація важливі як для управління програмами, так і для надання медичних послуг. Крім того, не слід недооцінювати аспекти стратегічного планування та супутньої координації, співпраці та інтеграції у програмах боротьби з різними захворюваннями. До того ж, діагностична інтеграція та

спільне використання обладнання призводять до потенційного зниження витрат при проведенні діагностики, призначенні лікування та впровадженні програм (250).

Розподіл витрат між програмами може сприяти значній економії в межах всіх програм, призводячи до більш ефективного використання ресурсів. Витрати можуть розподілятися між головними та приєднаними програмами за різними сценаріями розподілу (наприклад шляхом поєднання обсягів тестування, розподілу цілих статей витрат на кожну відповідну програму або урахування вже наявних інвестицій). До економії здебільшого призводить розподіл витрат на обладнання та технічне обслуговування (252). Використання повної потужності наявного обладнання є доцільним підходом до розширення доступу до тестування у економічно ефективний спосіб. Впровадження певних інструментів може допомогти визначити можливу економію та обрати більш ефективні і результативні стратегії на рівні країни.

При проведенні систематичного огляду (253) було виявлено два обсерваційні дослідження, у яких повідомляли результати спільного проведення тестування на ВІЛ і ТБ, одне з яких було проведено міжнародною організацією «Лікарі без кордонів» у Зімбабве (254), а інше – Фондом Клінтона з розширення доступу до послуг охорони здоров'я у Малаві та Зімбабве (255). В обох дослідженнях було розглянуто питання, як поєднання тестування на ВІЛ і ТБ вплинуло на результати тестування на ТБ, а також визначено аспекти впровадження програми, що забезпечила та налагодила цю технологію.

Навіть при додаванні тестування на ВІЛ для немовлят та цільового тестування на вірусне навантаження обсяг тестування на ТБ становив близько 60% від загальної кількості тестів, проведених після інтеграції. Незважаючи на збільшення загального обсягу тестувань, рівень використання обладнання ніколи не перевищував 75%. Інтеграція у ПТВ не мала негативного впливу на термін проведення або результати. Час до отримання результатів та частка людей, які розпочали лікування ТБ, були однаковими до та після додавання діагностики немовлят і цільового тестування на вірусне навантаження.

Після впровадження спільного використання пристроїв, призначених для діагностики ТБ, та проведення діагностики ВІЛ у немовлят і цільового тестування на вірусне навантаження, було відзначено скорочення терміну проведення тестувань та підвищення показників початку лікування, а також збільшення ймовірності вжиття клінічних заходів для немовлят з ВІЛ і людей з віремією на фоні АРТ. Поєднання діагностичних можливостей для тестування на ТБ, діагностики ВІЛ у немовлят та цільового тестування на вірусне навантаження шляхом інтегрованого надання цих послуг дозволило збільшити використання пристроїв без перевищення тестувальної потужності та впливу на послуги з лікування ТБ. Нарешті, результати цих досліджень свідчать, що інтегроване тестування є доцільним за умови вибору належного місця для врахування очікуваного попиту. Послуги з тестування та лікування ТБ надавали у такий саме термін.

Враховуючи наявні дані та досвід різних країн, Група з розробки настанови визнала дотримання правила належної практики, оскільки передбачається, що інтеграція діагностичних послуг до програм лікування

інших захворювань матиме загальні переваги. Група з розробки настанови погодила, що програми мають розглянути можливість інтеграції своїх діагностичних послуг як з програмних причин, так і для надання комплексної допомоги людям, які живуть з ВІЛ. Очікується, що показники ефективності підвищаться, а діагностична інтеграція та спільне використання обладнання сприятиме наданню комплексних медичних послуг і створенню діагностичних мереж.

Серед прогнозованих переваг слід зазначити покращення доступу до тестування через розширення діагностичних можливостей, використання досвіду наявних програм та розподіл операційних витрат. Також очікується, що діагностична інтеграція дозволить створити оптимізовану та ефективну мережу боротьби із захворюваннями, покращити послуги із догляду та зменшити витрати, що виникають у вертикальних програмах охорони здоров'я. Розширення діагностичної інтеграції також сприятиме забезпеченню більш надійної і потужної діагностичної мережі із достатньою пропускнуою здатністю при виникненні спалахів захворювань та пандемії.

#### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Необхідним є проведення додаткових досліджень щодо визначення впливу діагностичної інтеграції на різні типи захворювань (зокрема на ВІЛ, ТБ, гепатит, ПСШ, рак шийки матки та спалахи інших захворювань). Також корисним буде отримання результатів досліджень щодо впровадження для створення належних практик діагностичної інтеграції та підходів до забезпечення якості безперервної діагностичної інтеграції.

### **7.10. Надання послуг з ведення ВІЛ у дітей**

#### **Передумови**

З 2016 р. ВООЗ рекомендовано розпочинати АРТ в усіх дітей з ВІЛ незалежно від кількості клітин CD4 та клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ. Проте недостатній рівень охоплення послугами з лікування та догляду призводить до погіршення клінічних наслідків у дітей, які живуть з ВІЛ, коли їх не виявляють або виявляють пізно, проте навіть після встановлення діагнозу показники залучення до АРТ, утримання в системі лікування ВІЛ та досягнення вірусологічної супресії є низькими. За підрахунками, частка дітей, втрачених з-під нагляду протягом першого року лікування, становить 9–14%, а протягом другого року – 28% (254). Предикторами втрати з-під нагляду були молодший вік, менша тривалість АРТ і прогресуюча імуносупресія (7).

У декількох дослідженнях було описано перешкоди для доступу дітей до послуг з лікування та догляду при ВІЛ. Деякі перешкоди мають загальний характер і повторюються на різних етапах лікування, причому одні стосуються певної вікової групи, а інші є спільними для дітей будь-якого віку.

#### **Вставка 7.5. Перешкоди до отримання послуг з лікування та догляду**

##### *Тестування на ВІЛ (257–263)*

Перешкоди, пов'язані з лабораторними послугами, включають тривалий час очікування результатів при проведенні ранньої діагностики немовлят та моніторингу результатів вірусного завантаження, неправильне

транспортування зразків для ранньої діагностики немовлят, затримки із обробленням зразків, вичерпання запасів реагентів, проблеми з технічним обслуговуванням обладнання та нестача персоналу. До інших проблем при наданні медичних послуг належать відсутність навичок взяття зразків крові у немовлят та дітей молодшого віку, відсутність у законодавстві чітко визначеного віку згоди щодо тестування на ВІЛ та розкриття відповідної інформації, необізнаність медичних працівників щодо процедур тестування на ВІЛ та розкриття інформації у дітей, відсутність кваліфікації у галузі дитячої психології, невизначеність ролі медичних працівників при консультуванні дітей, незручний графік роботи закладу та необхідність оплати тестування для користувачів.

#### *Залучення до послуг лікування та початок АРТ (264–266)*

Перешкодами на шляху до взяття під нагляд та початку АРТ є неналежний рівень координації і зв'язку між пунктами надання медичних послуг, ставлення медичних працівників, труднощі при консультуванні дітей та невпевненість медичних працівників щодо початку АРТ у дітей.

#### *Дотримання схеми АРТ та досягнення вірусологічної супресії (267–273)*

Смакові якості АРВ-препаратів, побічні реакції та відсутність дитячих форм випуску можуть вплинути на рівень дотримання схеми АРТ та подальше пригнічення вірусного навантаження, а наявність попередньої резистентності до АРВ-препаратів, відсутність оптимальних схем лікування та дозування АРВ-препаратів перешкоджають досягненню вірусологічної супресії. Крім того, неякісні консультаційні послуги, неналежна психосоціальна підтримка та відсутність певної кваліфікації у медичних працівників щодо розкриття особистого ВІЛ-статусу у певній віковій групі впливають на дотримання схеми лікування. До особистих факторів, які впливають на дотримання схеми АРТ, належать втомлюваність та відсутність мотивації у дитини, забудькуватість, неприйняття, вплив однолітків та нерозкриття ВІЛ-статусу (153).

#### *Утримання в системі лікування ВІЛ-інфекції (274–277)*

Деякі фактори, зокрема неякісне консультування та відсутність психосоціальної підтримки для дітей, неналежне ведення системи медичного обліку у дітей, помилки у контактній інформації, слабка система подальшого нагляду за дітьми, високий рівень завантаженості медичних працівників, неякісні клінічні та лабораторні послуги при веденні дітей, фрагментована допомога у різних частинах медичного закладу, відсутність розподілу обов'язків, децентралізації та дефіцит запасу АРВ-препаратів, негативно впливають на утримання в системі лікування та догляду при ВІЛ.

#### *Перешкоди на шляху до безперервного лікування*

Серед загальних перешкод, що впливають на тестування, початок АРТ, прихильність до лікування та утримання в системі лікування й догляду при ВІЛ, слід зазначити відсутність належної інфраструктури, зручної для дітей, та системи надання медичних послуг відповідно до віку, тривале очікування



у закладах охорони здоров'я, обмеження фізичного доступу для осіб, які здійснюють догляд, пов'язані з віддаленим розташуванням медичного закладу і транспортними витратами, відсутність належного харчування, побоювання щодо стигматизації серед сімей дітей із ВІЛ, відсутність батьків та нагляду з боку дорослих, залучення декількох осіб, які здійснюють догляд, з відсутністю координації між ними, залежність дитини від дорослих у таких аспектах як доступ до лікування, дотримання схеми лікування та утримання в системі лікування ВІЛ-інфекції, відсутність досвіду, низький рівень опікування станом здоров'я дитини особою, яка здійснює догляд, та необізнаність про ВІЛ-інфекцію серед дітей.

### **Заходи**

Поточна настанова забезпечує нормативне підґрунтя для впровадження моделей надання медичних послуг, які можуть покращити результати лікування у дітей, зокрема через рекомендації з надання медичних послуг дітям за межами закладу охорони здоров'я; надання медичних послуг, орієнтованих на дитину; залучення дітей до лікування після тестування; швидкий початок АРТ у дітей; дотримання схеми АРТ та утримання в системі лікування ВІЛ; відстеження дітей та повторне залучення до лікування; розподіл функцій при веденні дітей; децентралізації ВІЛ-послуг для дітей та інтеграції послуг.

Подолання наявних перешкод та розширення послуг для дітей з метою досягнення максимального клінічного результату потребує аналізу конкретних обмежень, що залежать від певних умов, для встановлення пріоритетності у комплексі вискоелективних заходів для забезпечення континууму лікування (рисунок 7.2). У документі UNICEF «Підвищення якості надання послуг з ведення ВІЛ у немовлят, дітей та підлітків: загальні принципи для впровадження програми на рівні країни» (278) наведено загальну схему надання медичних послуг із зазначенням заходів для покращення якості надання послуг у континуумі «виявлення–залучення–лікування–утримання», підтримувальних елементів для зміцнення системи та адаптації ВІЛ-послуг до місцевих епідеміологічних умов.



*Джерело:* Підвищення якості надання послуг з ведення ВІЛ у немовлят, дітей та підлітків: загальні принципи для впровадження програми на рівні країни (278).

## Рисунок 7.2. Заходи для забезпечення континууму лікування

### 7.10.1. Виявлення та залучення

Через низький рівень поширеності ВІЛ серед дітей віком від 0 до 9 років у загальній популяції впровадження тестування серед усіх дітей цієї вікової групи буде неефективним для виявлення осіб із ВІЛ. Проведення цільового тестування на ВІЛ з орієнтацією на дітей, які мають вищий ризик інфікування ВІЛ, – це стратегія, яка максимально підвищує цінність тестування та мінімізує втрату можливості виявлення дітей з ВІЛ. Впровадження інтегрованих підходів, які включають скринінг на основі ризиків з використанням надійних інструментів, особливо серед дітей-сиріт та дітей з вразливих груп населення (279, 280), індексне сімейне тестування (281), тестування дітей з ознаками захворювання (282, 283) та проведення ранньої діагностики немовлят у пункті надання медичної допомоги (284), має вирішальне значення. У розділі 2 детально описано конкретні рекомендації з проведення тестування на ВІЛ.

Тестування на ВІЛ серед біологічних дітей індексних дорослих та біологічних братів і сестер індексних дітей, у яких діагностовано ВІЛ або які отримують АРТ, має бути пріоритетним. Визначення найбільш зручних та прийнятних умов для індексного сімейного тестування на рівні медичного закладу або громади є дуже важливим, оскільки сприяє відповідному розкриттю інформації та наданню психосоціальної підтримки при залученні до послуг АРТ нещодавно виявлених дітей із ВІЛ.

Для ефективного та своєчасного виявлення дітей із ВІЛ пріоритетним є зміцнення наявних систем тестування немовлят. Послуги з ранньої діагностики немовлят здебільшого надають у межах медичних закладів вищого рівня, проте можливість розширення із наданням цих послуг

у закладах, розташованих поблизу, сприятиме підвищенню показників своєчасного виявлення ВІЛ-інфекції у немовлят, що зумовить ранній початок лікування та отримання догляду. При проведенні тестування у пункті надання медичної допомоги слід враховувати потребу у наявності підготовлених працівників та відповідного обладнання, а також необхідність впровадження заходів із забезпечення якості. Разом із ранньою діагностикою немовлят слід постійно працювати над розширенням тестування поза межами ранньої діагностики через впровадження послуг експрес-тестування для дітей старшого віку, які становлять основну когорту дітей та підлітків з ВІЛ-інфекцією віком молодше 15 років.

Наявність надійних систем ведення даних (за можливості, впровадження електронних систем) має важливе значення для відстеження дітей. Використання таких механізмів відстеження як телефонні дзвінки, текстові повідомлення, звичайна пошта, електронна пошта та особисте відстеження з використанням підходу за принципом «рівний–рівному» із залученням матерів-наставниць полегшує виявлення та контроль пар «мати–немовля», братів і сестер, а також дітей індексних клієнтів, для проведення ранньої діагностики немовлят, сімейного та індексного тестування і залучення до послуг з лікування та догляду при ВІЛ.

Ключовим кроком до проведення цільового тестування на ВІЛ є оцінювання ризику за допомогою простих контекстних інструментів скринінгу належного рівня чутливості та специфічності для виявлення дітей з високим ризиком інфікування ВІЛ. Інструменти мають бути простими у застосуванні як для персоналу вищого, так і нижчого рівня. Це потребує впровадження стандартних оперативних процедур із проведення скринінгу щодо наявності ризиків та процедур, які пов'язують скринінг із тестуванням на ВІЛ. За даними систематичного огляду та метааналізу проспективних та ретроспективних досліджень, сучасні інструменти скринінгу мають лише помірну чутливість та специфічність, не виявляючи більшість дітей із ВІЛ у регіонах з високим рівнем поширеності ВІ-інфекції (285). Тому необхідним є розроблення інструментів скринінгу з високим рівнем чутливості та специфічності, оскільки це має вирішальне значення для належного виявлення дітей з високим ризиком інфікування ВІЛ.

Крім того, необхідно забезпечити підготовку та нагляд медичного персоналу і працівників без спеціальної освіти для проведення таких заходів:

- цільового тестування та консультивання за ініціативи медичного працівника із швидким початком АРТ в усіх дітей із ВІЛ, що перебувають в умовах стаціонару, відвідують амбулаторні заклади, протитуберкульозні диспансери та перинатальні центри;
- індексного сімейного тестування з використанням стандартних методів для відстеження дітей, залучення членів сім'ї та сімейного тестування на ВІЛ у різних умовах із наданням психосоціальної підтримки й супутніх послуг як у медичних закладах, так і на рівні громади;
- оцінювання ризиків як невід'ємного компоненту алгоритму тестування на ВІЛ у дітей;

- надання підтримки у розкритті особистого ВІЛ-статусу.

### 7.10.2. Лікування

Затримка початку АРТ у дітей призводить до прогресування захворювання та летального наслідку, тому ранній початок АРТ у дітей з ВІЛ є пріоритетним. На сьогодні у протидії ВІЛ-інфекції найбільшого навантаження зазнають лікарі, а надання послуг зосереджено на закладах охорони здоров'я і медичних центрах вищого рівня, що обмежує доступ до послуг. Встановлено, що можливість впровадження послуг з лікування ВІЛ для дітей у закладах первинної медико-санітарної допомоги дозволить покращити показники надання медичної допомоги та прискорити початок АРТ. Проте у дітей віком до двох років рідше розпочинають АРТ у закладах первинної медико-санітарної допомоги (286). ВООЗ рекомендовано переведення педіатричних послуг з ведення ВІЛ, зокрема із наданням АРТ, до закладів первинної медико-санітарної допомоги. Для подальшого покращення доступу, належного утримання в системі лікування ВІЛ та своєчасного початку АРТ ВООЗ також рекомендовано призначати АРТ для дітей за межами закладів охорони здоров'я, впроваджуючи швидкий початок АРТ (при прогресуючій ВІЛ-інфекції) та початок АРТ того ж дня (за можливості). Хоча слід надавати перевагу забезпеченню сприятливих умов, що позитивно впливатиме на дотримання схеми лікування та утримання в системі лікування ВІЛ, наявність соціальних перешкод не повинна затримувати початок АРТ, тому слід одночасно із наданням АРТ своєчасно впроваджувати необхідні допоміжні заходи (як-от консультування за принципом «рівний–рівному», надання психосоціальної підтримки та інших послуг для вразливих дітей).

Підготовка, наставництво та нагляд за медичним персоналом і працівниками без спеціальної освіти у закладах первинної медико-санітарної допомоги та на рівні громади матиме вирішальне значення при наданні якісного комплексного пакету послуг з використанням підходів, придатних для дітей (зокрема із початком АРТ та моніторингом результатів лікування, просвітництвом особи, яка здійснює догляд, розкриттям інформації та наданням психологічної підтримки, консультуванням з прихильності до лікування, спостереженням за розвитком у ранньому дитинстві та іншими доступними послугами для вразливих дітей), а також впровадження чітких механізмів направлення до отримання додаткових клінічних та соціальних послуг (за потреби). Ведення окремих випадків за допомогою мобільного зв'язку (mHealth), телемедицини та мобільних груп – це метод, за допомогою якого лікарі вищої категорії можуть надавати підтримку медичному персоналу та працівникам без спеціальної освіти у закладах первинної медико-санітарної допомоги і на рівні громади для розширення можливостей при наданні медичних послуг та підтримки децентралізації медичних послуг.

На сьогодні переведення послуг з медичної допомоги для дітей з ВІЛ до закладів нижчого рівня протікає повільно, при цьому кількість даних щодо дітей, які отримують АРТ у закладах первинної медико-санітарної допомоги або за межами закладів охорони здоров'я, є обмеженою. Для розширеного впровадження необхідним є отримання інформації щодо результатів та ефективності надання децентралізованої допомоги дітям із ВІЛ. Метод

ведення окремих випадків за допомогою мобільного зв'язку (mHealth) хоча і є перспективним, все ще знаходиться на ранній стадії розробки (287). Тому необхідним є проведення подальших досліджень щодо придатності використання цього методу та впливу на клінічні результати у дітей за різних умов.

У розділі 4 наведено рекомендації щодо початку АРТ у дітей, а в розділі 7.8 – рекомендації щодо децентралізованого лікування.

Надання медичних послуг, придатних для дітей, описано у документі UNICEF «Підвищення якості надання послуг з ведення ВІЛ у немовлят, дітей та підлітків: загальні принципи для впровадження програми на рівні країни» (278).

### **7.10.3. Утримання**

Впровадження певних підходів сприятиме утриманню дітей в системі лікування ВІЛ-інфекції, зокрема надання підтримки за принципом «рівний–рівному» з боку матерів-наставниць, підтримки з прихильності до лікування та психосоціального консультування у домашніх умовах, використання системи призначення відвідувань і мобільних SMS-нагадувань, проведення моніторингу вірусного навантаження, надання послуг на рівні громади та диференційоване надання медичних послуг. Всі ці заходи сприятимуть зниженню показників втрати з-під нагляду та підвищенню показників дотримання схеми лікування і досягнення вірусологічної супресії (288–290).

Стратегія надання медичних послуг на рівні громади та диференційованого надання медичних послуг для дітей, у якій визначено відповідність вимогам, структурні елементи (що, коли, хто і де) за різних умов, рекомендації щодо моніторингу за моделлю диференційованого надання медичних послуг та критерії для направлення, має створити умови для охоплення такими послугами дітей, що дозволить підвищити показники дотримання схеми лікування та утримання в системі лікування ВІЛ.

Крім того, запорукою успіху є інвестування у підготовку, наставництво та нагляд за медичним персоналом, працівниками без спеціальної освіти і надавачами послуг за принципом «рівний–рівному» для забезпечення відповідного високоякісного комплексного пакету послуг (зокрема із клінічною складовою, дотриманням схеми лікування та психосоціальною підтримкою) у медичних закладах та на рівні громади, адаптованого до потреб окремих дітей. Залучення громадських діячів, як-от лідерів громад, представників громадських організацій та надавачів послуг на рівні громади, можна розглядати як захід для зменшення стигматизації, надання послуг на рівні громади та раціонального використання ресурсів.

У розділі 7.11 наведено детальні рекомендації щодо заходів із прихильності до лікування та надання психосоціальної підтримки на рівні громади і в домашніх умовах.

#### **Диференційований підхід при наданні медичних послуг**

Для дітей у стабільному стані на фоні АРТ можливим є впровадження диференційованого надання медичних послуг (див. критерії ВООЗ для оцінювання ефективності лікування у дітей, які отримують АРТ, наведені

у розділі 7.3). Диференційоване надання медичних послуг для дітей хоча і адаптовано для цієї вікової групи, проте має узгоджуватись з диференційованим підходом надання медичних послуг для осіб, які здійснюють за ними догляд, орієнтованим на сім'ю. У таблиці 7.2 наведено рекомендації щодо диференційованого надання медичних послуг для дітей від народження до 9 років.

Існує декілька моделей диференційованого надання медичних послуг для дітей, в яких передбачено низку варіантів впровадження, зокрема із поповненням запасу АРВ-препаратів на декілька місяців, гнучким графіком роботи, сімейними клініками та залученням громади. Інноваційною є модель віртуального ведення окремих випадків або надання віртуальної підтримки, особливо для осіб, яка здійснюють догляд, та сімей, що мають доступ до телекомунікаційних послуг. Необхідним є отримання надійних доказів щодо тривалого утримання в системі лікування ВІЛ та підтримання вірусологічної супресії у дітей, а також узгодження рекомендацій щодо критеріїв відбору та впровадження.

У розділі 7.3 наведено детальні рекомендації щодо диференційованого надання медичних послуг.

#### **Повторне залучення до лікування**

Необхідним є розроблення стратегії для активного відстеження дітей, втрачених з-під нагляду, та підготовці стандартних протоколів для забезпечення швидкого виявлення із зазначенням відповідних процедурних механізмів, зокрема із впровадженням комплексних підходів на підтримку повторного залучення. Для цього надзвичайно важливо регулярно отримувати підтвердження контактних даних осіб, які здійснюють догляд, зі згодою на їх використання для проведення подальшого спостереження на рівні громади. Для відстеження дітей можна використовувати телефонні дзвінки, текстові повідомлення, пошту, електронну пошту та особистий нагляд або поєднання цих заходів. Після повторного залучення слід докласти максимальних зусиль для утримання дітей в системі лікування ВІЛ, зокрема із консультуванням, розкриттям інформації, психологічною підтримкою, груповою підтримкою за принципом «рівний–рівному» для осіб, які здійснюють догляд, та наданням медичних послуг за відповідними моделями диференційованого підходу.

**Таблиця 7.2. Диференційоване надання медичних послуг для дітей**

<b>Структурні елементи</b>	<b>Клінічні візити</b>	<b>Візити для поповнення запасу АРВ-препаратів</b>	<b>Психосоціальна підтримка</b>
Коли?	<ul style="list-style-type: none"> <li>У віці 2–4 роки: кожні 3 міс;</li> <li>у віці 5–9 років: кожні 6 міс.</li> </ul> <p>Слід призначати час і дати, які не заважають відвідуванню школи.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кожні 3–6 міс.</li> </ul> <p>Немає потреби у більш частих візитах.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кожні 1–6 міс.</li> </ul> <p>Частота візитів і тривалість психосоціальної підтримки залежить від потреб дитини та/або особи, яка здійснює догляд. Такі</p>

Структурні елементи	Клінічні візити	Візити для поповнення запасу АРВ-препаратів	Психосоціальна підтримка
			послуги можна надавати під час візитів для поповнення запасу АРВ-препаратів.
Де?	Близько розташовані (за можливості) заклади з надання первинної медико-санітарної допомоги. Більші пункти з надання АРТ за відсутності доступу до закладів первинної медико-санітарної допомоги. Послуги з надання індивідуальної підтримки дорослим.	Заклади з надання первинної медико-санітарної допомоги. Послуги з надання індивідуальної підтримки. Доставка запасу АРВ-препаратів додому. Громадські організації.	Заклади з надання первинної медико-санітарної допомоги. Інші медичні заклади (зокрема із послугою поповнення запасу або отримання підтримки на рівні громади). Віртуальна допомога (у випадках, коли недоцільно створювати групи підтримки через замалу кількість дітей).
Хто?	Медсестри. Медичний персонал. Лікарі.	Медсестри. Медичний персонал. Лікарі. Працівники без спеціальної освіти.	Медсестри. Медичний персонал. Лікарі. Працівники без спеціальної освіти. Допомога за принципом «рівний–рівному». Психологи. Соціальні працівники. Підтримка за принципом «рівний–рівному» із залученням матерів-наставниць.
Що?	Пакет медичної допомоги: фізичне обстеження, скринінг на ТБ, оцінювання нутритивного статусу, щеплення.	Поповнення запасу АРВ-препаратів. Поповнення запасу ко-тримоксазолу. Перевірка дотримання схеми лікування.	Групи підтримки за принципом «рівний–рівному»: для осіб, які здійснюють догляд, та дітей до підліткового віку. Окрема підтримка за принципом «рівний–

Структурні елементи	Клінічні візити	Візити для поповнення запасу АРВ-препаратів	Психосоціальна підтримка
	Перевірка та коригування дози. Лабораторні дослідження: тестування на вірусне навантаження кожні 6–12 міс.	Перевірка процесу розкриття інформації. Перевірка щодо направлення: чіткий спосіб визначення необхідності проведення консультації у лікаря.	рівному» для осіб, які здійснюють догляд. Перевірка дотримання схеми лікування. Перевірка процесу розкриття інформації. Перевірка щодо направлення.

### **Вставка 7.6. Моделі диференційованого надання медичних послуг для дітей**

Педіатричним фондом боротьби зі СНІДом Елізабет Глейзер було проведено оцінювання програм та стратегій диференційованого надання медичних послуг для дітей та підлітків, впроваджених у семи країнах Африки на південь від Сахари. У впроваджених програмах використовували моделі поповнення запасу АРВ-препаратів на декілька місяців, клініки вихідного дня, клініки допомоги під час шкільних канікул, дитячі чи підліткові клуби, сімейну модель надання послуг та моделі на рівні громади. Було встановлено доцільність використання низки моделей диференційованого надання медичних послуг для дітей, але під час перегляду результатів було виявлено певні недоліки стратегії, що обмежували доступ до послуг. У декількох країнах не було чітко визначено політику чи впроваджено настанову із врахуванням диференційованого надання медичних послуг згідно критеріїв відповідності ВООЗ, що призвело до змін у структурі та впровадженні моделі, зокрема критеріїв відбору (291).

Інші варіанти диференційованого надання медичних послуг для дітей:

- децентралізоване надання первинної медико-санітарної допомоги з індивідуальною підтримкою для дітей та підлітків від народження до 16 років (Замбія) (292);
- модель надання медичних послуг дітям та підліткам з ВІЛ (SPEEDI) (52);
- сімейні клуби (Хаеліта, Кейптаун, ПАР) (293).

#### **7.10.4. Комплексні заходи при наданні послуг з лікування та догляду**

##### **Розподіл обов'язків**

З 2013 р. ВООЗ рекомендовано залучення підготовленого середнього медперсоналу, акушерок та медсестер для призначення початку та продовження АРТ першого ряду (190). У 2016 р. ВООЗ було зазначено, що ці рекомендації стосуються всіх дорослих, підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ



(3). Проте досвід впровадження програм свідчить про недостатню поширеність розподілу обов'язків при наданні послуг для дітей. Як і раніше, лікарі розпочинають лікування, особливо у дітей молодшого віку, здебільшого в умовах стаціонару. При оцінюванні цінностей та вподобань медичних працівників щодо розподілу обов'язків для початку та підтримки лікування у дітей, проведеному мережею PACTA у 2020 р., було виявлено проблеми із розподілом обов'язків, зокрема пов'язані з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, відсутністю оптимальних форм випуску АРВ-препаратів та коригуванням дозування, що викликало певні труднощі у медсестер та акушерок. Розподіл обов'язків є надзвичайно важливим і актуальним для прискореного початку АРТ у дітей.

Це передбачає перегляд нормативно-правової бази та інвестування у підвищення кваліфікації медсестер та акушерок з питань АРТ для дітей, забезпечення регулярного клінічного наставництва та підтримувального нагляду, надання віддаленої підтримки (віртуальні платформи та гарячі лінії), розподіл обов'язків та забезпечення кадровими ресурсами на всіх етапах лікування й догляду. Стандартні оперативні процедури мають містити чіткі показання, визначені шляхи та системи для направлення до фахівців середнього та вищого рівня, як-от медичний персонал та лікарі (63). Дані з впровадження розподілу обов'язків при лікуванні дітей є обмеженими. Тому для розробки стратегії необхідним є отримання додаткових доказових даних щодо розподілу обов'язків із визначенням результатів впливу у дітей за різних умов.

#### **Програми надання допомоги за принципом «рівний–рівному»**

Підхід, пов'язаний із залученням людей у схожій ситуації, зокрема в межах програми з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, – це недорогий, ефективний та прийнятний захід, метою якого є покращення стану здоров'я дитини, своєчасне проведення ранньої діагностики немовлят та утримання в системі лікування ВІЛ (294, 295). Залучення людей до надання послуг за принципом «рівний–рівному» надає ще одну можливість для розподілу обов'язків. Отримавши належну підготовку і маючи відповідні інструменти, ці люди можуть допомагати медичним працівникам, виконуючи у закладах певні функції, зокрема із просвітою та наданням психосоціальної допомоги для осіб, які здійснюють догляд, підтримкою прихильності до лікування, наданням АРТ та подальшим спостереженням на рівні громади. Слід чітко означити роль і перелік обов'язків людей у схожій ситуації, розглянути можливість їх офіційного залучення до системи надання медичних послуг та встановити механізми утримання цих кадрів.

У системах моніторингу та оцінювання слід встановити розподіл обов'язків та визначити показники ефективності програм при наданні послуг за принципом «рівний–рівному», призначених для дітей, а також механізми забезпечення якості, що допоможуть контролювати якість послуг, які надають дітям, відповідно до рівня компетентності кожного співробітника та встановлених стандартів. Для полегшення процесу розподілу обов'язків слід використовувати різні посібники, зокрема із таблицями розрахунку дозування,

рекомендації з консультування та просвіти осіб, які здійснюють догляд. У розділі 7.7 наведено детальні рекомендації щодо розподілу обов'язків.

### **Допомога у розкритті ВІЛ-статусу**

Розкриття інформації підвищує рівень дотримання схем АРТ, проте у дітей можливим є виникнення певних емоційних та психічних наслідків розкриття інформації (296, 297). За наявними якісними даними, особи, які здійснюють догляд, потребують підтримки та консультування щодо розкриття інформації дітям (298). У межах просвітницької моделі слід впровадити заходи для підвищення рівня обізнаності та вдосконалення навичок щодо розкриття інформації для осіб, які здійснюють догляд, та медичних працівників (299). У більшості країн вже впроваджено політику щодо розкриття ВІЛ-статусу дітям. Медичний персонал та працівники без спеціальної освіти повинні мати належні навички та використовувати певні засоби для підтримки процесу повідомлення особистого ВІЛ-статусу дітям і супроводу після розкриття інформації. Слід оцінити можливість розкриття особистого ВІЛ-статусу дітям, що мають проблеми з дотриманням схеми лікування, плануючи процедуру розкриття відповідно до вікових особливостей, з урахуванням здатності розуміти основні поняття ВІЛ, когнітивного розвитку та емоційної зрілості.

Отже, існує необхідність у проведенні якісного оперативного дослідження для отримання вагоміших доказових даних щодо ефективності моделей надання медичних послуг для дітей та осіб, які здійснюють догляд, адаптованих до епідемічних умов. Ці дані мають засвідчити досвід використання програм як у пілотних проєктах, так і під час впровадження, що стане підтвердженням ефективності заходів і надасть додаткову інформацію для визначення політики та подальшого впровадження.

## **7.11. Надання медичних послуг підліткам**

Впровадження ефективного континууму послуг з лікування та догляду при ВІЛ має гарантувати збереження у системі при переході між закладами охорони здоров'я. При зміні медичного закладу існує ризик негативного впливу таких факторів як стигматизація і дискримінація, необхідність розкриття інформації новим лікарям та занепокоєння чи незручності, що виникають через зміну лікарів і стиль їх роботи, а також віддалене розташування закладу. Прикладом такої зміни є перехід підлітків від послуг педіатричної допомоги до послуг з надання медичної допомоги дорослим; перехід вагітних жінок і жінок у післяпологовому періоді від послуг охорони здоров'я матері та дитини до лікування ВІЛ; перехід від отримання допомоги у лікарнях до закладів первинної медико-санітарної допомоги; перехід від допомоги у закладах охорони здоров'я до отримання допомоги на рівні місцевих громад; перехід людей з виправних закладів до загальної амбулаторної допомоги. Для полегшення цих переходів необхідним є проведення ефективного планування та надання відповідної підтримки.

### **7.11.1. Надання підліткам високоякісних послуг з ведення ВІЛ**

**Рекомендації (2013 р.)**

У програмах протидії ВІЛ слід впроваджувати послуги, орієнтовані на підлітків, для забезпечення вищого рівня залучення та покращення результатів (*наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних*).

Впровадження підходів на рівні громади може покращити рівень прихильності до лікування та утримання в системі лікування у підлітків, які живуть з ВІЛ (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

Підвищення кваліфікації медичних працівників може сприяти покращенню рівня прихильності до лікування та утримання в системі лікування у підлітків, які живуть з ВІЛ (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

Підлітків необхідно консультувати щодо потенційних переваг та ризиків розкриття особистого ВІЛ-статусу та заохочувати й підтримувати їхнє рішення щодо того, чи повідомляти цю інформацію, коли це робити, яким чином та кому (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних*).

*Джерело:* ВІЛ та підлітки. Настанова з тестування на ВІЛ, консультування і надання допомоги підліткам із ВІЛ: рекомендації з позиції громадського здоров'я та міркування для керівників програм й осіб, що визначають політику (300).

### **Передумови**

ВООЗ рекомендовано розпочинати АРТ в усіх підлітків із ВІЛ (віком 10–19 років) незалежно від кількості клітин CD4 та клінічної стадії захворювання. Зростаюча кількість підлітків, які живуть з ВІЛ (1,7 млн), включає осіб, інфікованих від народження, та людей, що набули ВІЛ пізніше у дитинстві або у підлітковому віці (301, 302). Попри обмеженість даних щодо результатів лікування цієї вікової групи, наявні дані свідчать про те, що підлітки з ВІЛ отримують послуги з ведення ВІЛ у недостатньому обсязі та мають значно нижчий рівень доступу до АРТ і гірші результати лікування, ніж люди старшої вікової групи (303–305). Підлітки зазнають високого ризику втрати з-під нагляду як до, так і після початку АРТ, причому особливо вразливими є підлітки старшої вікової групи, вагітні дівчата-підлітки, матері підліткового віку з ВІЛ та підлітки з ключових груп населення (304, 306–313). Застосування моделей лікування із наданням послуг за принципом «рівний–рівному» підвищує рівень звернення по допомогу та покращує результати у підлітків, які живуть з ВІЛ, зокрема показники залучення до лікування, дотримання схеми АРТ, утримання в системі лікування ВІЛ та досягнення вірусологічної супресії (314–316).

### **Обґрунтування та доказові дані**

Всі підлітки, зокрема з ВІЛ, стикаються зі значними перешкодами у доступі до медичних послуг через недостатню обізнаність щодо аспектів системи охорони здоров'я, обмежену поінформованість щодо медичних послуг, юридичні вимоги щодо отримання згоди батьків або опікунів, а також недостатність ресурсів для покриття прямих і непрямих витрат на медичні послуги (317, 318). Підлітки стикаються зі значною стигматизацією та дискримінацією, особливо підлітки з ключових груп населення,

а залученість до протизаконної діяльності, наприклад до комерційного сексу чи вживання наркотиків, та гомосексуалізм поглиблюють соціальну маргіналізацію і перешкоджають у доступі до медичних послуг та отримання допомоги (319, 320). Швидкий розвиток та зміна соціального статусу, що відбуваються у підлітковому віці, посилюють вплив таких перешкод і можуть значною мірою вплинути на взаємодію підлітків із системою охорони здоров'я (321).

Низька якість послуг також не перешкоджає залученню підлітків до отримання медичної допомоги. Підлітки часто вважають медичні послуги неприйнятними через занепокоєння щодо питань конфіденційності та негативного ставлення з боку медичних працівників (319, 320, 322). Нерідко заклади охорони здоров'я не задовольняють потреби підлітків, пропонують незручний графік відвідування та негнучку систему призначення консультацій, що поглиблюється загальним непривітним ставленням (320, 321). За відсутності належної уваги і підтримки підлітки можуть бути втрачені з-під нагляду при переході від послуг педіатричної допомоги до послуг з надання медичної допомоги дорослим.

Через особливі потреби підлітки, які живуть з ВІЛ, потребують високоякісних комплексних послуг для забезпечення доступу до медичної допомоги, підвищення рівня утримання в системі лікування ВІЛ та підтримки прихильності до лікування. Це стосується надання психологічної допомоги, послуг щодо статевого і репродуктивного здоров'я та підтримки психічного здоров'я (321, 323). Нижче наведено принципи надання дружніх до підлітків медичних послуг, визначених ВООЗ (вставка 7.7) (322, 324).

**Вставка 7.7. Характеристики дружніх до підлітків медичних послуг, визначені ВООЗ**

*Рівність:* всі підлітки, а не лише окремі групи, можуть отримувати медичну допомогу, якої вони потребують.

*Доступність:* підлітки можуть отримувати наявні послуги.

*Прийнятність:* медичні послуги мають надаватися відповідно до очікувань клієнтів підліткового віку.

*Відповідність:* слід надавати саме ті послуги, яких потребують підлітки.

*Ефективність:* необхідні медичні послуги слід надавати у належний спосіб для отримання позитивних результатів у підлітків.

Для оцінювання ефективності дружніх до підлітків медичних послуг та порівняння зі стандартною допомогою було проведено систематичний огляд (3). Через обмеженість доказових даних щодо підлітків вікову вибірку було розширено до 24 років включно. Дружні до підлітків медичні послуги було визначено відповідно до характеристик ВООЗ та світових стандартів надання високоякісної медичної допомоги підліткам. Було виявлено 11 рандомізованих контрольованих випробувань (325–335) та 8 обсерваційних досліджень (336–343) з чотирьох із шести регіонів ВООЗ. Чотири дослідження були зосереджені на підлітках із ВІЛ; в усіх інших дослідженнях надавали послуги зі статевого та

репродуктивного здоров'я, з профілактики ВІЛ, психічного здоров'я, лікування цукрового діабету, а також загальні медичні послуги та впроваджували заходи із припинення куріння. Усі дослідження включали дві чи більше характеристик ВООЗ та міжнародних стандартів з надання високоякісних медичних послуг підліткам. Лише в одному дослідженні було відзначено наявність всіх характеристик ВООЗ, проте у жодному дослідженні не розглядали всі міжнародні стандарти якості надання медичних послуг.

Порівняно до стандартної медичної допомоги, у молодих людей, що отримували дружні до підлітків медичні послуги, спостерігали незначні, але вагомні покращення результатів, як-от стан здоров'я (менша кількість випадків вагітності), звернення по медичну допомогу (з проблемами психічного здоров'я, для отримання консультацій і проходження тестування на ВІЛ в амбулаторному закладі), отримання послуг (тестування на ВІЛ), підвищення рівня поінформованості (про шляхи передачі ВІЛ та ПСШ, контрацепцію та статеве здоров'я), ставлення (до сексу та тестування на ВІЛ), дотримання безпечних сексуальних практик (застосування презервативів), підвищення рівня власної відповідальності (застосування презервативів або лікування цукрового діабету) і прийнятність отриманих послуг. Не було відзначено відмінностей щодо ведення здорового способу життя або зміни показників якості життя. Серед молодих людей з ВІЛ, які отримували дружні до підлітків медичні послуги, було відзначено підвищення рівня досягнення короткострокової вірусологічної супресії і тривале дотримання схеми АРТ порівняно до показників при отриманні стандартної медичної допомоги. Загальна якість доказових даних була низькою. Проте Група з розробки настанови сформулювала наполегливу рекомендацію, враховуючи перспективу покращення результатів, досвід впроваджених програм та доказові дані щодо доцільності і прийнятності послуг для кінцевих користувачів (3).

### **Витрати та економічна ефективність**

За даними дослідження з моделювання вартості та ретроспективного аналізу витрат при впровадженні дружніх до підлітків медичних послуг у країнах з низьким та середнім рівнем доходів, відзначено, що надання високоякісних дружніх до підлітків медичних послуг потребує додаткових ресурсів, проте інвестування у впровадження і розширення цих послуг, зокрема із забезпеченням декількох заходів, є доцільним та має сприятливий вплив на підлітків (344, 345).

### **Справедливість та прийнятність**

Дружні до підлітків підходи до надання послуг мають сприяти забезпеченню підлітків необхідними медичними послугами із встановленням правил та процедур, що полегшують надання таких послуг, а також гарантувати уважне та чуйне ставлення медичних працівників до підлітків незалежно від їхнього ВІЛ-статусу чи дотримання ризикованої поведінки.

Було проведено міжнародну консультацію за участі 470 молодих людей, які живуть з ВІЛ, та ситуаційний аналіз понад 200 закладів в Африканському регіоні ВООЗ (320, 346). Також було розглянуто додаткові попередні дані двох

міжнародних проспективних якісних досліджень за участі 147 підлітків, які живуть з ВІЛ (3). Стратегії із врахуванням ключових аспектів з оптимізації надання медичних послуг базувались на довірі та підтримці; можливості відкритого та відвертого обговорення; підтримці статевого та репродуктивного здоров'я і розкритті особистого ВІЛ-статусу з раннього віку; комплексній допомозі із врахуванням інших проблем, не пов'язаних з ВІЛ, зокрема підтримці підлітків з ключових груп населення; впровадженні гнучкого графіку відвідувань медичного закладу без переривання занять у школі; забезпеченні безкоштовною допомогою ближче до місця проживання та наданні послуг на рівні громади; виділенні часів прийому для підлітків; впровадженні заходів та послуг за принципом «рівний–рівному» та залученні персоналу із досвідом надання допомоги підліткам.

Крім того, оскільки підлітки з ВІЛ – це гетерогенна група з різними потребами, очікуваннями, вподобаннями та ступенем вразливості, слід враховувати забезпечення рівності надання медичних послуг у різних вікових категоріях, приділяючи особливу увагу найбільш вразливим підліткам, зокрема з ключових груп населення. ВООЗ опубліковано відповідні рекомендації із переліком заходів на підтримку використання справедливих дружніх до підлітків підходів та програм, в яких слід враховувати різну інтенсивність та періодичність надання послуг підліткам (21, 347).

#### **Доцільність**

Програмні дані та результати досліджень із впровадження дружніх до підлітків медичних послуг на рівні закладу охорони здоров'я свідчать про доцільність використання такого підходу. При проведенні ситуаційного аналізу у понад 200 закладах охорони здоров'я в Африканському регіоні ВООЗ було виявлено, що 35% закладів надають послуги підліткам з ВІЛ окремо від дорослих та/або дітей шляхом впровадження окремого графіку відвідувань, залучення окремого персоналу та/або використання окремих приміщень (311). За даними ситуаційного аналізу роботи державної клініки, в якій надавали послуги АРТ у Південній Африці, впровадження дружніх до підлітків медичних послуг у закладі лікування ВІЛ є доцільним. Хоча фінансові витрати були незначними, слід передбачити такі фактори, як залучення зацікавлених сторін, зокрема підлітків, а також проведення тренінгів, розрахованих на підлітків, мінімальну ротацію персоналу та виділення певного часу на планування реорганізації при наданні послуг. Під час опитування керівників програм протидії ВІЛ було визначено ключові проблеми у наданні ВІЛ-послуг для підлітків, тобто відсутність належним чином підготовлених медичних працівників і потребу у кращому плануванні медичних послуг (3).

За результатами досвіду впровадження програм для підлітків у Зімбабве було виявлено потребу у розширенні дружніх до підлітків послуг з ведення ВІЛ, зокрема забезпечення національного мультисекторального узгодженого зв'язку; визначення політики та впровадження настанови із врахуванням особливих потреб підлітків; додаткове залучення підлітків; проведення підготовки та постійного наставництва для медичних працівників; зміцнення систем надання послуг на рівні громади; при отриманні послуг на рівні

громади врахування можливості перенаправлення до медичних закладів; впровадження державної нормативно-правової бази з моніторингу та оцінювання із відокремленням чітких показників для підлітків.

### **Міркування щодо впровадження**

Міжнародними стандартами ВООЗ щодо високоякісних медичних послуг для підлітків визначено підхід до покращення послуг для цієї групи (72). Нижче наведено приклади того, як ці стандарти можуть бути адаптовані до послуг з лікування та догляду при ВІЛ (таблиця 7.3) (316). Стандарти супроводжуються рекомендаціями з впровадження, в яких наведено необхідні заходи на державному, районному та обласному рівнях для досягнення стандартів, та інструментами для оцінювання після впровадження (72).

**Таблиця 7.3. Міжнародні стандарти якості медичних послуг для підлітків та заходи з ведення ВІЛ, узгоджені зі стандартами**

<b>Міжнародний стандарт</b>	<b>Опис</b>	<b>Приклад заходів, впроваджених для реалізації стандарту</b>
1. Обізнаність підлітків щодо медичних послуг	Заклад охорони здоров'я має впровадити системи, які забезпечать обізнаність підлітків щодо стану свого здоров'я із визначенням часу і місця отримання медичних послуг.	<p>Підготовка надавачів підтримки за принципом «рівний–рівному», а також підлітків, які живуть з ВІЛ, щодо аспектів профілактики ВІЛ, статевого та репродуктивного здоров'я, психічного здоров'я та навичок безпечної життєдіяльності.</p> <p>Розробка інструкцій з тестування на ВІЛ, догляду та лікування, моніторингу вірусного навантаження, консультування з питань дотримання схеми лікування та надання інформації і контрацепції, а також забезпечення особливими послугами підлітків.</p> <p>Залучення надавачів підтримки за принципом «рівний–рівному» та працівників, що пояснюють особливості лікування, для надання інформації про ВІЛ та необхідність дотримання схеми лікування, а також для</p>

Міжнародний стандарт	Опис	Приклад заходів, впроваджених для реалізації стандарту
		обговорення занепокоєнь підлітків.
2. Підтримка на рівні громади	Заклад охорони здоров'я має впровадити системи, які забезпечать визнання батьками, опікунами та іншими членами громади і громадськими організаціями важливості надання медичних послуг підліткам, а також надання підтримки при отриманні цих послуг підлітками.	Впровадження клубів для осіб, які здійснюють догляд, їх участь у заходах в межах клубу та між різними клубами. Проведення роз'яснювальних заходів у школах з метою усунення стигматизації та заохочення до тестування, дотримання схеми лікування і утримання в системі лікування ВІЛ для підлітків, які живуть з ВІЛ. Залучення батьків та опікунів до занять для осіб, які здійснюють догляд, та ознайомлення їх з наявними послугами.
3. Належний пакет послуг	Заклад охорони здоров'я має надати пакет інформаційних, консультаційних та діагностичних послуг, а також забезпечити лікування та догляд, які задовольняють потреби всіх підлітків. Послуги слід надавати у медичному закладі, за направленням та в індивідуальному порядку.	Розробка та впровадження стандартних оперативних процедур для спрощеного інформування про можливості пакету послуг. Створення мультидисциплінарної наставницької групи під управлінням міністерства охорони здоров'я, метою якої є розширення можливостей для задоволення потреб підлітків.
4. Кваліфікація медичних працівників	Медичні працівники мають отримати необхідну для надання ефективних медичних послуг підліткам кваліфікацію. Як медичні працівники, так і	Підготовка медичних працівників у пунктах надання медичної допомоги для забезпечення дружніх до підлітків медичних послуг



<b>Міжнародний стандарт</b>	<b>Опис</b>	<b>Приклад заходів, впроваджених для реалізації стандарту</b>
	<p>додатковий персонал мають поважати та захищати права підлітків щодо отримання інформації, збереження приватності та конфіденційності, попереджуючи дискримінацію та дотримуючись неупередженого ставлення і поваги.</p>	<p>в межах пакету інтегрованих послуг.</p> <p>Регулярні зустрічі, підтримка на місцях та семінари з наставництва і підвищення кваліфікації.</p> <p>Пакет навчальних програм для надання послуг за принципом «рівний–рівному» та посібник з діяльності підліткового клубу для осіб у схожій ситуації і медичних працівників.</p>
<p>5. Характеристики закладу</p>	<p>Заклад охорони здоров'я має працювати за зручним розкладом, бути чистим, персонал має бути привітним, поважати право на приватність і конфіденційність клієнтів. Також він має бути оснащений обладнанням, лікарськими засобами та витратними матеріалами. Мають бути впроваджені технології, необхідні для ефективного надання послуг підліткам.</p>	<p>Визначення зручних для підлітків годин прийому в клініці та гнучкого графіку роботи поза межами визначеного розкладу, наприклад ввечері, у вихідні дні або у період шкільних канікул, щоб полегшити відвідування та створити безпечний простір для ведення ВІЛ і надання психосоціальної підтримки.</p> <p>Створення мультидисциплінарних груп з планування та надання різних послуг: поповнення запасу АРВ-препаратів, проведення тестування на вірусне навантаження та консультування клієнтів.</p> <p>Розробка політики та дотримання її вимог щодо профілактики та боротьби з інфекціями.</p>

<b>Міжнародний стандарт</b>	<b>Опис</b>	<b>Приклад заходів, впроваджених для реалізації стандарту</b>
6. Рівність при наданні послуг та відсутність дискримінації	Заклад охорони здоров'я надає високоякісні послуги всім підліткам незалежно від платоспроможності, віку, статі, сімейного статусу, рівня освіти, етнічної приналежності, сексуальної орієнтації та інших характеристик.	<p>Безкоштовне надання послуг та відсутність витрат для користувачів.</p> <p>Періодичне опитування щодо якості надання послуг та отримання зворотного зв'язку для покращення.</p> <p>Забезпечення багаторівневого та багатогалузевого охоплення через залучення різних установ, зокрема служб соціального захисту та районної групи медичних працівників.</p>
7. Статистика та підвищення якості	Заклад охорони здоров'я збирає, аналізує та використовує дані щодо попиту на послуги та якості їхнього надання зі стратифікацією за статтю та віком для забезпечення підвищення якості. Персонал закладу охорони здоров'я заохочують до постійного підвищення якості.	<p>Розробка та впровадження моніторингу й оцінювання для чіткого визначення показників ефективності процесу та результатів.</p> <p>Розробка та впровадження стандартів для ведення бази даних на рівні закладу та визначення порядку звітності із зазначенням віку, статі та отриманих результатів.</p> <p>Впровадження груп з підвищення якості для регулярного перегляду стратифікованих даних та колективного обговорення з персоналом закладу охорони здоров'я і районними радами.</p>
8. Участь підлітків	Підлітків залучають до планування, моніторингу та оцінки медичних послуг, прийняття рішень щодо власного лікування, а також до певних відповідних	Створення молодіжних консультативних груп та впровадження процесів для розробки, реалізації та зворотного зв'язку щодо якості отриманих послуг.

Міжнародний стандарт	Опис	Приклад заходів, впроваджених для реалізації стандарту
	аспектів надання допомоги.	Залучення надавачів послуг за принципом «рівний–рівному» до участі у відповідних нарадах медичного персоналу, зокрема для перегляду випадків та впровадження дружніх до підлітків медичних послуг. Надавачі послуг за принципом «рівний–рівному» мають навчати як собі допомогти, керувати своєю мотивацією та бути позитивним прикладом для інших.

У посібнику із впровадження наведено подальші заходи з дотримання стандартів на національному і районному рівнях та на рівні громади (72).

Моделі підтримки підлітків за принципом «рівний–рівному» є глобальними ключовими стратегіями залучення підлітків до послуг з лікування. У практичних інструкціях ВООЗ щодо впровадження таких моделей (316) наведено міркування з реалізації та адаптації дружніх до підлітків послуг із зазначенням прикладів досвіду найкращих практик з п'яти досліджень, проведених у різних країнах. У цьому документі зазначено, що впроваджувати заходи з підтримки за принципом «рівний–рівному» слід разом з проведенням планового моніторингу для визначення показників ефективності та якості послуг, залученням визначеної кількості консультантів для проведення заходів з розуміння, підготовки та наставництва серед персоналу та інших зацікавлених сторін, спеціалізованою диференційованою допомогою для консультантів та медичних працівників, а також врахуванням досягнення консультантами, що працюють за принципом «рівний–рівному», певного віку та їх вибування з програми.

Додаткові міркування щодо впровадження послуг з ведення ВІЛ:

- інтеграція ВІЛ-послуг для підлітків до інших медичних послуг, зокрема для підтримки психічного, статевого та репродуктивного здоров'я;
- узгодження дружніх до підлітків підходів до ведення ВІЛ, визначених ВООЗ, з державними стандартами, протоколами та заходами для надання медичної допомоги;
- врахування впроваджених дружніх до підлітків підходів у системах моніторингу та контролю ведення ВІЛ;
- забезпечення можливостей професійної підготовки, розвитку та

підвищення кваліфікації медичних працівників із врахуванням особливостей ведення ВІЛ у підлітків;

- залучення медичних працівників, підлітків та інших ключових зацікавлених сторін для визначення прийнятності й доцільності заходів;
- впровадження дружніх до підлітків медичних послуг в усіх службах з ведення ВІЛ, до яких звертаються підлітки, зокрема при наданні послуг допологового догляду для вагітних дівчат-підлітків та матерів підліткового віку, які живуть з ВІЛ;
- забезпечення прив'язки та встановлення шляхів направлення для отримання комплексного безперервного лікування, особливо при переході від послуг з ведення ВІЛ для дітей до послуг для дорослих;
- врахування потреб підлітків з ключових груп населення, а також специфіки забезпечення їх медичними послугами (70).

Раніше ВООЗ було розроблено відповідні рекомендації та інструменти для надання таких послуг (71, 319, 300, 348, 349–352).

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Хоча існують приклади ефективного впровадження дружніх до підлітків з ВІЛ медичних послуг (317, 353–355), результати таких програм не задокументовано належним чином, а якість і стандарти значною мірою відрізняються.

Необхідним є проведення додаткових досліджень для забезпечення кращого розуміння шляхів впровадження дружніх до підлітків медичних послуг до системи лікування та догляду при ВІЛ на рівні програм, а також визначення економічної доцільності впровадження таких підходів у країнах з обмеженими ресурсами. Для визначення потреб підлітків з ВІЛ при наданні певних медичних послуг слід провести подальше дослідження з впровадження мінімального пакету послуг, визначення моделі надання послуг на різних рівнях, зокрема для ключових груп населення та вагітних дівчат-підлітків з ВІЛ, інтеграції послуг з підтримки статевого та репродуктивного здоров'я до комплексу послуг для підлітків з ВІЛ, розроблення заходів з підтримки безпечного розкриття інформації, підвищення рівня обізнаності щодо лікування, впровадження заходів з підтримки психічного здоров'я, а також визначення впливу рівня підготовки медичних працівників та використання заходів з підтримки за принципом «рівний–рівному».

У практичних інструкціях ВООЗ щодо моделей лікування ВІЛ за принципом «рівний–рівному» для підлітків (316) наголошено на важливості проведення оперативного аналізу, дослідження із впровадження для оцінювання ефективності та визначення досвіду найкращих практик в межах програм підтримки за принципом «рівний–рівному».

### **Підтримка психічного здоров'я та психосоціального благополуччя підлітків**

Як у наведених вище характеристиках дружніх до підлітків медичних послуг, визначених ВООЗ, так і у міжнародних стандартах ВООЗ щодо надання високоякісних медичних послуг підліткам (72, 322) наголошено на важливості надання відповідного пакету послуг, що задовольняє потреби підлітків. Розвиток майже 50% усіх психічних розладів починаються у віці до

14 років, а приблизно кожен п'ятий підліток щороку зазнає погіршення стану психічного здоров'я (356). Підлітки з ВІЛ зазнають підвищеного ризику виникнення таких психічних розладів як депресія та тривожність (356, 357).

У Настанові ВООЗ з питань профілактики психічного здоров'я у підлітків наведено обґрунтовані рекомендації щодо заходів психосоціальної підтримки для підлітків віком 10–19 років, які можуть бути впроваджені у школах, медичних закладах, громадах або за допомогою цифрових платформ (356), і є актуальними у контексті ведення ВІЛ.

### 7.11.2. Заходи психосоціальної підтримки для підлітків та молоді з ВІЛ

#### Рекомендація (2021 р.)

Всім підліткам та молодим людям, які живуть з ВІЛ, рекомендовано пропонувати психосоціальну підтримку (*наполеглива рекомендація, помірна якість доказових даних*).

*Джерело:* Оновлені рекомендації з надання медичних послуг із лікування та догляду для людей, які живуть з ВІЛ (63).

#### Передумови та обґрунтування

У Зведеній настанові ВООЗ із ведення ВІЛ від 2016 р. докладно описано ключові елементи загальної медичної допомоги у контексті надання безперервного лікування та догляду для людей, які живуть з ВІЛ (3). Проте підлітки та молодь, які живуть з ВІЛ, стикаються з різними взаємопов'язаними проблемами, коли намагаються зорієнтуватись у системі охорони здоров'я, взяти на себе відповідальність за управління власним доглядом і лікуванням та вирішують питання, пов'язані зі стигматизацією й розкриттям інформації (316). Тому необхідним є надання окремих рекомендацій для визначення та оцінювання ефективності заходів, спрямованих на підлітків та молодь.

Підлітковий вік супроводжується біологічними, когнітивними та соціальними змінами. Це період характеризується поглибленим вивченням власної ідентичності, вразливістю та експериментами, отже орієнтування на цьому етапі може бути особливо складним (358). Підлітки та молодь з ВІЛ зазнають численних психічних та соціальних проблем, зокрема стикаються з депресією, стигматизацією, ізоляцією, труднощами у дотриманні схеми лікування та утримання в системі лікування ВІЛ, ризикованими сексуальними практиками та вживанням наркотичних речовин (359). Крім того, певні дані свідчать про те, що ці люди не отримують послуги з ведення ВІЛ у повному обсязі порівняно до дорослих осіб віком від 25 років, мають значно гірший доступ до медичних послуг та нижчий рівень охоплення АРТ, гірші показники пригнічення вірусного навантаження і зазнають підвищеного ризику втрати з подальшого спостереження як до, так і після початку АРТ (3).

У різних соціально-демографічних умовах було впроваджено заходи з психосоціальної підтримки, в яких застосовували психологічні, соціальні

та/або поведінкові підходи до розвитку навичок та знань, проте загалом їх не було достатньо вивчено.

Під час систематичного огляду було проведено оцінювання впливу заходів з психосоціальної підтримки на усвідомлення необхідності початку АРТ, показники залучення до лікування, дотримання схеми АРТ, утримання в системі лікування ВІЛ та пригнічення вірусного навантаження, розуміння і врахування питань статевого та репродуктивного здоров'я і успішний перехід до отримання медичних послуг для дорослих. Було виявлено 30 рандомізованих контрольованих випробувань щодо оцінювання заходів психосоціальної підтримки для підлітків та молоді (360). Впровадження таких заходів сприяло підвищенню показників дотримання схеми АРТ (стандартизована різниця – 0,39; 95% ДІ 0,11–0,68) та досягнення вірусологічної супресії (СШ=1,9; 95% ДІ 1,0–3,8), зниженню показників вірусного навантаження (стандартизована різниця – 0,26; 95% ДІ від –0,45 до –0,07) та досягнення невизначального рівня вірусного навантаження (СШ=1,8, 95% ДІ 1,1–3,1). Не було виявлено жодних небажаних наслідків. Групою з розробки настанови було визначено помірну якість доказових даних.

За даними систематичного огляду було визначено такі заходи з психосоціальної підтримки:

- проведення мотиваційних бесід, використання клієнт-орієнтованого підходу консультування, зосередженого на підвищенні мотиваційної готовності до зміни поведінки (361–366);
- впровадження заходів, в яких беруть участь підлітки та відповідальні за них особи: сімейні зустрічі, метою яких є зміцнення психічного здоров'я та попередження негативного ставлення до лікування (зокрема недотримання схеми лікування) серед підлітків з ВІЛ; ці заходи спрямовані на покращення комунікації та вирішення проблем як підлітків, так і осіб, які здійснюють догляд (367);
- підтримка за принципом «рівний–рівному» і використання соціальних мереж, що включає різноманітні заходи, спрямовані на підлітків та молодь з ВІЛ, для покращення результатів, зокрема дотримання схеми лікування, утримання в системі лікування ВІЛ та пригнічення вірусного навантаження (314, 368–370);
- використання цифрових засобів для надання нової інформації та демонстрації навичок зміни поведінки (371–375).

### **Переваги та ризики**

Загальний вплив на дотримання схеми лікування та пригнічення вірусного навантаження був визнаний позитивним. Не було зареєстровано небажаних наслідків, а впроваджені заходи сприяли підвищенню показників прихильності до лікування та досягнення вірусологічної супресії. Групою з розробки настанови було визначено користь помірною, а ризики незначними.

### **Доцільність, витрати та економічна ефективність**

Загалом впровадження заходів з психосоціальної підтримки підлітків, які живуть з ВІЛ, було визнано доцільним (314, 376, 377). У більшості досліджень було відзначено низький рівень втрати з-під нагляду, що свідчить

про доцільність та прийнятність впровадження таких заходів (362, 367, 378, 379). Місце проведення заходів також впливало на доцільність, оскільки заходи з використанням цифрових технологій або надані у домашніх умовах вважають більш доцільними через зручність та гнучкість (369, 380).

Комплексна підготовка наявного чи додатково залученого персоналу та інтеграція заходів з психосоціальної підтримки у закладах охорони здоров'я була важливою запорукою ефективності впровадження (365, 381, 382). Для інших доцільних заходів використовували наявні мережі підтримки задля підвищення показників залучення до лікування (368).

Використання цифрових заходів та надання підтримки через віртуальні платформи є перспективним напрямком (383). Надання комбінованої віртуальної та особистої психосоціальної підтримки сприятиме збереженню доступу до справедливих широкомасштабних послуг.

В межах систематичного огляду було отримано дані щодо використаних ресурсів та супутніх витрат. Часткове підвищення витрат, необхідних для масштабного впровадження, може компенсувати довгострокові економічні та соціальні витрати, спричинені відсутністю пригнічення вірусного навантаження у підлітків з ВІЛ (314). Заходи з психосоціальної підтримки, розроблені для впровадження волонтерами або консультантами за принципом «рівний–рівному», відносно недорогі (367, 376, 378, 384). Використання цифрових стратегій надання послуг може зменшити витрати (371, 379). Ефективність цифрових заходів була співставною або навіть вищою, ніж заходи на особистому рівні (378). І навпаки, трудомісткі заходи коштують дорожче (379). Підготовка додаткового персоналу та його залучення до впровадження заходів також передбачає певні витрати. Групою з розробки настанови було визначено якість доказових даних щодо витрат та потреб у ресурсах помірною.

### **Справедливість та прийнятність**

Заходи з психосоціальної підтримки сприяють підвищенню рівності у наданні послуг, особливо серед найбільш вразливих груп, як-от дівчата-підлітки та молоді жінки, вагітні дівчата-підлітки, матері підліткового віку та люди з ключових груп населення, а також у контексті високого рівня безробіття серед молоді та постійної стигматизації у зв'язку із ВІЛ. За даними систематичного огляду було відзначено підвищення рівності при наданні медичних послуг, коли було впроваджено заходи для забезпечення структурної підтримки, оптимізовано допомогу за принципом «рівний–рівному» та залучено відповідні мережі з урахуванням гендерних вподобань при наданні психосоціальної підтримки (385–387). Розширення обсягу надання психосоціальних послуг дає підліткам з ВІЛ шанс отримати користь від покращення показників лікування ВІЛ-інфекції, гарантуючи забезпечення кожної особи належною підтримкою під час пристосування до життя з ВІЛ як у фізичному, так і психологічному аспектах. Групою з розробки настанови було зазначено, що впровадження заходів психосоціальної підтримки для підлітків та молодих людей з ВІЛ сприяє збільшенню рівності.

Серед 388 підлітків та молодих людей, які живуть з ВІЛ, із 45 країн світу було проведено глобальну консультацію, доповнену десятьма сеансами обговорення у фокус-групах за участі 61 підлітка та молодих людей з ВІЛ із 10 країн (63). Було досягнуто майже загальної згоди (95–98% респондентів), що заходи з психосоціальної підтримки мають значний сприятливий вплив при наданні усіх послуг з ведення ВІЛ та покращують клінічні результати. Надання психосоціальної підтримки вважали критично важливим як для психічного, так і для фізичного здоров'я підлітків та молоді з ВІЛ. За отриманими висновками, надання психосоціальної підтримки є вкрай необхідним, а користь від впровадження таких заходів має потенційний позитивний вплив на результати лікування ВІЛ (діагностику та початок АРТ, дотримання схеми лікування, утримання в системі лікування ВІЛ, пригнічення вірусного навантаження, психічне здоров'я, статеве і репродуктивне здоров'я та дотримання прав людини). Також отримані дані свідчать про те, що підлітки та молоді люди з ВІЛ хочуть постійно отримувати психосоціальну підтримку на кожному етапі ведення ВІЛ (63).

Підлітки та молодь з ВІЛ надають перевагу різноманітному пакету заходів з психосоціальної підтримки, але вважають підтримку за принципом «рівний–рівному» особливо важливою. Також корисним буде впровадження заходів, спрямованих на посилення підтримки з боку довірених членів сім'ї та медичних працівників.

Інше опитування було проведено серед медичних працівників, які безпосередньо працюють з підлітками, щоб оцінити спектр медичних послуг, прогалин та можливостей лікування (388). У цьому опитуванні взяли участь 324 медичні працівники з 30 країн, переважно з країн Африки на південь від Сахари. На кожному етапі каскаду лікування медичні працівники повідомляли про виникнення психосоціальних проблем та рекомендували впровадження стратегій психосоціальної підтримки більше за будь-які інші заходи. Групою з розробки настанови не було виявлено суттєвих відмінностей у вподобаннях та прийнятності.

### **Впровадження рекомендацій**

При розробці пакету послуг необхідно враховувати прийнятність і доцільність впровадження в умовах, в яких його планують використовувати. Цей пакет має бути диференційований відповідно до потреб і досвіду різних підгруп населення підлітків та молоді з ВІЛ.

Деякі підлітки та молоді люди, які живуть з ВІЛ, можуть потребувати надання адаптованих послуг психосоціальної підтримки. До цих груп належать підлітки та молоді люди: з інвалідністю; з психічними розладами; які вживають наркотичні речовини; які навчаються чи не навчаються у школі; сироти; особи, що належать до етнічних меншин; ЛГБТКІ; вагітні дівчата-підлітки, що перебувають у складному становищі, як-от за межею бідності та/або у надзвичайній ситуації гуманітарного характеру. Крім того, слід враховувати відмінності у ризиках та захисних факторах залежно від віку, стадії розвитку, статі, стану здоров'я, приналежності до ключової групи населення та умов життя.



Отримані дані обґрунтовують користь впровадження психологічних підходів, а саме – проведення мотиваційної бесіди та когнітивно-поведінкової терапії. Програми можуть охоплювати такі питання як встановлення цілей, вирішення особистих проблем, дотримання здорового способу життя, формування міжособистісних та комунікативних навичок, активізація соціальної підтримки та використання інших стратегій. Такі заходи можуть бути впровадженні у різний спосіб із залученням різних медичних працівників; це може включати візити до медичного закладу, консультування у домашніх умовах, відвідування груп підтримки (надання підтримки за принципом «рівний–рівному» та психосоціальної підтримки при отриманні АРТ, наприклад у підліткових клубах), залучення соціальних мереж та проведення телефонних розмов. Для оптимізації впливу такі заходи мають бути повністю інтегровані до пакету медичних послуг. Надавачі психосоціальної підтримки повинні мати можливість розвивати довірливі та неупереджені стосунки для максимального залучення до програми, що потребуватиме певних інвестицій у постійну підготовку, нагляд та підтримку персоналу.

При впровадженні заходів необхідним є врахування міжнародних принципів та стандартів надання високоякісних медичних послуг для підлітків. Слід дотримуватись найвищих етичних стандартів, зокрема права на добровільну участь, приватність і конфіденційність, та враховувати інтереси кожного окремого підлітка й молоді людини. Відмова від участі не має впливати на доступ до АРТ або інших послуг.

Використання підходу за принципом «рівний–рівному» та участь підлітків є необхідними елементами. Залучення підлітків та молодих людей з ВІЛ до планування, розробки, впровадження і оцінювання заходів може підвищити рівень прийнятності та сприяти поширенню заходів.

Підтримка громади і залучення батьків, опікунів, шкіл та інших членів громади забезпечує зміцнення програм і сприяє успішності впроваджених заходів.

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

Корисним є проведення додаткових досліджень для визначення заходів, які сприятимуть покращенню результатів у різних групах підлітків та молодих людей з ВІЛ. Також необхідним є визначення змісту заходів та розроблення стратегій із залученням батьків та осіб, які здійснюють догляд, як для молодших, так і для старших підлітків, а також проведення подальшого оцінювання ефективності цих програм.

Результати подальших досліджень можуть надати інформацію щодо проведення доцільної та ефективної підготовки, нагляду та впровадження моделей підтримки, що стануть у нагоді організаторам заходів психосоціальної підтримки, зокрема надавачам послуг за принципом «рівний–рівному».

Необхідним є проведення дослідження з оцінювання заходів психосоціальної підтримки для цієї групи у країнах з обмеженими ресурсами,

а також отримання додаткових даних про витрати та економічну ефективність заходів, яких на сьогодні бракує. Для отримання даних щодо впровадження заходів у дослідженнях слід впровадити методи документування та звітування про витрати.

Крім того, для покращення порівнянності отриманих результатів рекомендовано використовувати стандартизовані визначення для звітування про критичні результати.

Нарешті, для визначення тривалості впливу заходів психосоціальної підтримки необхідно розпочати спостереження відразу після впровадження певного заходу.

## **7.12. Підвищення якості послуг з ведення ВІЛ**

### **Передумови**

У цьому розділі наведено рекомендації з підвищення якості послуг з ведення ВІЛ для керівників програм та медичних працівників. Він зосереджений на ключових принципах, підходах та заходах. В ньому також наведено практичні приклади забезпечення та підвищення якості медичних послуг. При впровадженні програм протидії ВІЛ не слід обмежуватись наведеними прикладами, а скоріше зосередитись на пошуку інноваційних раціональних рішень, спрямованих на оптимізацію моніторингу програми та поточне використання програмних даних для підвищення якості послуг з ведення ВІЛ. Належна якість передбачає, що послуги є ефективними, а їх надання сприяє досягненню бажаних результатів при впровадженні заходів охорони здоров'я, при цьому у медичних практиках слід використовувати клієнт-орієнтований підхід та надавати безпечні послуги (389). У глобальній стратегії ВООЗ з надання комплексних медичних послуг, орієнтованих на потреби людей, враховано загальні принципи, наведено огляд доказових даних та відзначено досвід найкращих практик (390, 391). Стратегії з підвищення якості надання послуг при веденні ВІЛ слід розробити як на рівні управління програмами, так і на рівні закладів охорони здоров'я та громади, де надають такі послуги (391). Для досягнення бажаних результатів захід має бути науково обґрунтованим та високоякісним, а рівень охоплення – достатнім для отримання визначених результатів на популяційному рівні.

### **Обґрунтування підвищення якості послуг з ведення ВІЛ**

Незважаючи на значний прогрес у протидії СНІДу з огляду на загрозу для громадського здоров'я – у 2019 р. з 38 млн людей, які живуть з ВІЛ, 25,4 млн (67%) отримували АРТ, залишається багато можливостей для покращення доступу до медичних послуг та оптимізації якості надання медичних послуг. Можливості вдосконалення охоплюють весь каскад лікування. Вони включають розширення доступу до первинних профілактичних заходів, як-от ДКП і тестування на ВІЛ, а також до АРТ, покращення показників утримання в системі лікування ВІЛ і дотримання схеми АРТ, підвищення доступності тестування на вірусне навантаження для людей, які отримують послуги з лікування та догляду при ВІЛ. Оскільки менше половини людей, які живуть з ВІЛ (41%), досягли пригнічення

вірусного навантаження під час отримання АРТ, все залишається ризик передачі ВІЛ на рівні популяції та поширення резистентності до лікарських засобів. Також слід врахувати й інші прогалини в якості надання медичних послуг, що потребує додаткових важливих змін, а саме – постійне підвищення рівня захворюваності та смертності від ВІЛ, які необхідно усунути шляхом вдосконалення програм з лікування та догляду при ВІЛ для досягнення цілей, зазначених у публічному маніфесті ООН щодо ВІЛ та СНІДу. Нарешті, існують проблеми у рівності надання послуг та дотриманні прав людини: ключові групи населення мають недостатній рівень охоплення, зазнають постійної стигматизації та дискримінації, страждають від криміналізації, насильства та інших порушень прав людини (390).

Для усунення наявних прогалин при наданні послуг з ведення ВІЛ та досягнення глобальних цілей у програмах протидії ВІЛ слід створити та підтримувати системи для забезпечення стабільно високого рівня якості надання медичних послуг. Ці системи слід впровадити в межах загального охоплення медичними послугами, підтримуючи їх вимогами державної політики і стратегіями забезпечення якості. У трьох публікаціях від 2018 р. (389–391) висвітлено можливі наслідки надання неякісної медичної допомоги. Щороку приблизно від 5,7 до 8,4 млн смертельних випадків можна віднести на рахунок надання неякісної медичної допомоги у країнах з низьким та середнім рівнем доходу (ця цифра становить до 15% загальної смертності у цих країнах) (391). Неналежна якість медичної допомоги призводить до більшої кількості смертельних випадків, ніж відсутність доступу до медичних послуг, спричинюючи щорічні економічні втрати, що перевищують 6 трлн доларів США (392).

У Зведеній настанові ВООЗ щодо ВІЛ від 2016 р. (3) визначено такі правила належної практики надання послуг з ведення ВІЛ, які відображають ширшу глобальну стратегію ВООЗ щодо пацієнт-орієнтованих інтегрованих медичних послуг.

### **Досвід найкращих практик (2016 р.)**

Програми з ведення ВІЛ мають:

- забезпечити надання клієнт-орієнтованої допомоги, зосередженої та організованої з урахуванням медичних потреб, побажань та очікувань людей і громад на засадах гідності й поваги, зокрема із врахуванням потреб вразливих груп населення, і залучення людей та їхніх сімей до більш активної участі у власному лікуванні шляхом прийняття обґрунтованих рішень;
- вчасно пропонувати безпечні, прийнятні та необхідні медичні й інші супутні послуги для зниження рівня захворюваності та смертності, пов'язаної з ВІЛ-інфекцією, покращення клінічних результатів і підвищення загального рівня якості життя;
- заохочувати до ефективного та результативного використання ресурсів.

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (3).

У контексті надання послуг з ведення ВІЛ та врахуванням вимог Зведеної настанови ВООЗ з лікування ВІЛ від 2016 р. (3) для надання високоякісних послуг щодо ВІЛ необхідно:

- використовувати підхід, орієнтований на потреби людей;
- пропонувати безпечні, прийнятні та необхідні медичні й інші супутні послуги;
- заохочувати до ефективного та результативного використання ресурсів (393).

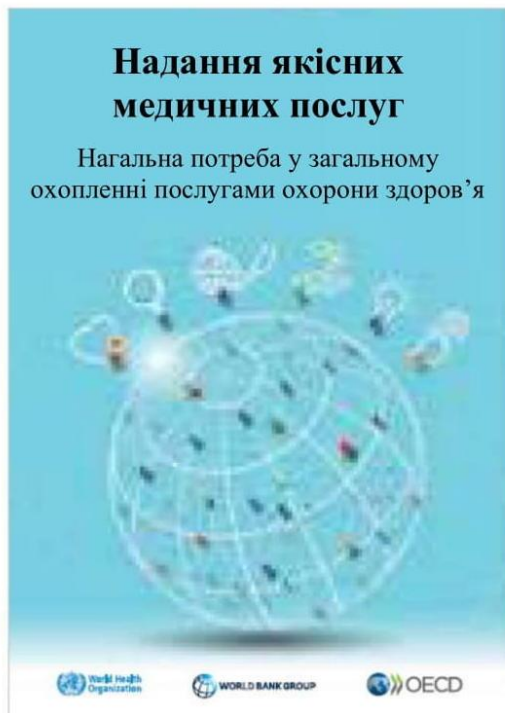
Крім того, послуги з ведення ВІЛ мають зосереджуватись на таких аспектах:

- позитивний досвід користувача та врахування думки пацієнта (394);
- відстеження випадків стигматизації та дискримінації і зниження її рівня, особливо у системі охорони здоров'я (395);
- впровадження та підтримка заходів з підвищення якості у програмах і організаціях, що надають медичні послуги (396).

### **Технічні засоби ВООЗ для надання високоякісних послуг з ведення ВІЛ**

У 2018 р. ВООЗ було опубліковано посібник для допомоги країнам з низьким та середнім рівнем доходу у розробці національних стратегій в контексті загального охоплення послугами охорони здоров'я (393); також було опубліковано звіт ОЕСР та Світового Банку (389), в якому зазначено необхідність підвищення якості медичних послуг (рисунок 7.3).

Разом із настановою щодо ВІЛ ВООЗ було опубліковано рекомендації щодо стандартів якості (393), високоякісного тестування на ВІЛ (397) та підвищення якості послуг з ведення ВІЛ (3).



#### Вставка 6.1. Високоякісні заходи для підвищення ефективності медичних послуг

##### Усі уряди повинні:

- впровадити національну політику та стратегію у сфері якості надання медичних послуг;
- забезпечити облік надання безпечних високоякісних послуг;
- забезпечити врахування якості надання медичних послуг у складі реформ, спрямованих на досягнення загального охоплення послугами охорони здоров'я;
- забезпечити впровадження у систему охорони здоров'я інформаційної інфраструктури та технологій для визначення якості надання медичної допомоги та ведення звітності;
- скоротити розрив між фактичними та досяжними показниками якості;
- зміцнити партнерські відносини між надавачами медичних послуг та їх користувачами, що сприятиме підвищенню якості надання медичної допомоги;
- забезпечити заклади охорони здоров'я професійним персоналом, здатним задовольнити потреби і вимоги населення щодо отримання високоякісних медичних послуг;
- проводити закупівлю, здійснювати фінансування та формувати замовлення із врахуванням оптимальності витрат;
- фінансувати дослідження з підвищення якості.

##### Усі системи охорони здоров'я повинні:

- впроваджувати заходи з підвищення якості, враховуючи наявні доказові дані;
- враховувати досвід отримання найкращих показників якості у подібних системах;
- забезпечити всіх людей із хронічними захворюваннями належними послугами для мінімізації впливу на якість життя;
- сприяти впровадженню стратегій підвищення якості із врахуванням зменшення ризиків для пацієнтів;
- створити стійку систему для профілактики, виявлення та реагування на будь-яку загрозу безпеці здоров'я шляхом зосередження уваги на аспектах якості медичних послуг;
- впровадити необхідну інфраструктуру для навчання;
- надавати технічну допомогу та керувати базами даних для вдосконалення.

##### Усі громадяни та пацієнти повинні:

- мати доступ до медичної допомоги для підтримання належного стану здоров'я;
- відігравати провідну роль у розробці нових моделей лікування для задоволення потреб місцевої громади.

Джерело: Надання якісних медичних послуг: нагальна потреба у загальному охопленні послугами охорони здоров'я (389).

### Рисунок 7.3. Заклик щодо підвищення якості послуг

#### Вставка 7.8. Як ВООЗ визначає високоякісні медичні послуги?

Високоякісні медичні послуги мають бути:

- ефективними: надання медико-санітарних послуг доказової ефективності особам, що їх потребують;
- безпечними: уникнення завдання шкоди людям, для яких призначена допомога;
- орієнтованими на потреби людини: надання допомоги, яка відповідає індивідуальним вподобанням, потребам та цінностям.

Крім того, для отримання переваг високоякісної медичної допомоги медичні послуги мають бути:

- своєчасними: скорочення часу очікування, а іноді шкідливих затримок для людей, що отримують і надають лікування;
- справедливими: надання допомоги, якість якої не змінюється з огляду на вік, стать, гендер, расу, етнічну приналежність, географічне розташування, релігійні погляди, соціально-економічний статус або мовленнєву чи політичну приналежність;

- інтегрованими: надання допомоги із належною координацією між рівнями та постачальниками, що робить доступним весь спектр медичних послуг протягом усього життя;
- раціональними: максимальне використання наявних ресурсів та уникнення надмірних витрат.

*Джерело: Чому існує потреба у загальному охопленні послугами охорони здоров'я? (398).*

Високоякісні послуги з ведення ВІЛ включають ефективне надання клієнт-орієнтованої клінічної допомоги у різних громадах та закладах, які інтегровані до інших служб, як-от медичні послуги для матерів, новонароджених та дітей (394), на національному, регіональному, районному та обласному рівнях. Надання високоякісних послуг залежить від можливостей системи охорони здоров'я та потребує оптимізованого управління, фінансування, наявності кадрових ресурсів, системи звітності, налагодженої закупівлі високоякісних препаратів та інших фармацевтичних виробів, а також витратних матеріалів та обладнання для лабораторій.

Національні програми з протидії ВІЛ мають забезпечувати управління якістю (389, 390, 392, 399, 401) через впровадження необхідних структур, функцій та процесів для підтримки надання високоякісних послуг з ведення ВІЛ.

#### **Вставка 7.9. Управління якістю: визначальні терміни**

Країни, програми та організації використовують низку термінів для позначення систем та процесів, пов'язаних із забезпеченням якості медичної допомоги. У наведеному огляді термінів представлено ключові поняття, а не загальноприйняті визначення. Фактично, більшість представлених тут термінів можуть бути взаємозамінними або їх значення можуть використовувати в іншому сенсі у різних країнах або умовах впровадження програми. Методи вирішення проблем якості не мають залежати від відмінностей у моделях і підходах чи стикатися з мовленнєвими бар'єрами, а зацікавлені сторони мають досягнути спільного порозуміння щодо заходів, необхідних для підвищення якості в межах системи чи програми.

**Управління якістю** стосується всіх заходів для визначення політики, цілей та відповідальності, впроваджених за допомогою планування, забезпечення та підвищення якості.

- *Планування якості* охоплює загальні цілі щодо якості, пріоритетні показники, управління, організаційну структуру, відбір медичного персоналу, розподіл ресурсів, моніторинг та оцінювання, а також розроблення та нагляд за підвищенням якості й ініціативами щодо забезпечення якості.
- *Забезпечення якості* у контексті надання медичних послуг стосується низки заходів, пов'язаних із систематичним оцінюванням та



моніторингом, спрямованих на забезпечення встановлених вимог якості. Такі заходи стосуються визначення ефективності за стандартами; проведення зовнішнього оцінювання (наприклад, акредитація); інформування користувачів про стандарти та забезпечення контролю дотриманням встановлених стандартів. Прикладами, що використовують у програмах протидії ВІЛ, є покращення роботи пунктів надання медичної допомоги через звітування до системи моніторингу на сайтах PEPFAR; оцінювання показників якості на місцях; використання контрольного переліку із забезпечення якості для експрес-тестів на ВІЛ; проведення підтримувального нагляду.

- *Підвищення якості* – це особливий метод, створений для постійного підвищення ефективності у визначеному порядку, що зазвичай використовують у закладах охорони здоров'я в межах національної програми з підвищення якості; цей метод призначений для тестування змін у програмних послугах, контролювання наслідків таких змін та впровадження заходів для усунення недоліків та поступового покращення клінічних показників і результатів.

Існує безліч визначень термінів, пов'язаних з якістю; наведене формулювання було обрано за погодженням з експертами робочої групи HIVResNet з питань профілактики резистентності до АРВ-препаратів та якості лікування.

*Джерела:* Посібник з національної політики та стратегії забезпечення якості: практичний підхід до розробки політики та стратегії з підвищення якості медичної допомоги (399); Посібник із забезпечення якості Джурана (400).

## **Планування із забезпечення якості: як державні програми мають забезпечувати високоякісні послуги з ведення ВІЛ?**

*1. Включення концепції забезпечення якості до національної політики ведення ВІЛ, стратегічного плану, інформаційної бази, операційних планів та планів надання медичних послуг. Якість послуг має бути забезпечена на всіх рівнях системи охорони здоров'я – від управління національними програмами до надання медичних послуг, в межах систем моніторингу та у складі заходів з покращення клінічних результатів (рисуюнок 7.4) (3).*

### **Фактори надання якісних послуг з ведення ВІЛ**

Система забезпечення якості послуг з ведення ВІЛ інтегрована до національної політики та програм

Система забезпечення та підвищення якості інтегрована до послуг з ведення ВІЛ, управління на рівні закладів охорони здоров'я та громади

Визначено пакет послуг з ведення ВІЛ із зазначенням пріоритетних груп населення та рівня надання допомоги

Залучення громади до вдосконалення послуг з ведення ВІЛ, організація спільнот, створення попиту, обізнаність громади щодо якості надання ВІЛ-послуг

*Джерело:* Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (3).

## Рисунок 7.4. Фактори надання якісних послуг з ведення ВІЛ

2. *Визначення чітких національних директив з якості, як зазначено у посібнику ВООЗ з національної політики та стратегії забезпечення якості (399).* Національна політика та стратегія у сфері якості – це організована діяльність країни, спрямована на сприяння та планування заходів з підвищення якості медичної допомоги у системі охорони здоров'я, підтримку лідерства та відповідальність при наданні високоякісних послуг з ведення ВІЛ з боку національних органів охорони здоров'я, забезпечуючи інтеграцію як із послугами охорони здоров'я на національному рівні, так і з іншими програмами, пов'язаними з конкретним захворюванням чи популяцією. У посібнику з визначення національної політики та стратегії у сфері забезпечення якості використано нестандартний підхід до розробки політики та стратегій на підтримку високоякісних програм і послуг у сфері охорони здоров'я. Підхід включає визначення восьми взаємозалежних елементів, які допомагають країнам у забезпеченні якості надання медичної допомоги (рисунок 7.5).

### Вісім елементів національної політики та стратегії у сфері якості



*Джерело:* Посібник з національної політики та стратегії забезпечення якості: практичний підхід до розробки політики та стратегії з підвищення якості медичної допомоги (399).

### Рисунок 7.5. Вісім основних елементів для визначення національної політики та стратегії у сфері якості

На рисунку 7.6 показано, як можна забезпечити високу якість послуг з ведення ВІЛ на різних рівнях, наведено заходи з оптимізації якості медичної допомоги, можливі на всіх рівнях системи охорони здоров'я. Однак кожна країна та рівень мають розробити свій власний набір заходів, що ґрунтуються на місцевих особливостях, потребах, можливостях, фактичних даних та досвіді впровадження.





**Рисунок 7.6. Заходи з підвищення якості послуг з ведення ВІЛ: як забезпечити високу якість послуг з ведення ВІЛ на різних рівнях**

Стратегії управління якістю, зокрема щодо зниження рівня стигматизації та дискримінації, передбачають впровадження заходів на різних рівнях системи охорони здоров'я. Ці заходи виходять далеко за межі клінічних аудитів та планового оцінювання якості і включають проведення моніторингу на рівні громади. В ідеалі, стратегії управління якістю слід також запровадити на системному рівні, включаючи не тільки різні рівні системи охорони здоров'я, але й враховуючи зовнішні фактори, що впливають на ВІЛ (наприклад, дефіцит продуктів харчування та соціальна нерівність). Розробка ефективних раціональних стратегій управління якістю потребує зміни способу мислення від примітивного лінійного підходу до системного розуміння складності лікування ВІЛ. Однією з ключових характеристик складних систем є те, що успішне вирішення проблеми в одному з елементів системи не гарантує вирішення основних проблем. Дійсно, зміни в одному аспекті можуть призвести до ненавмисних негативних (або позитивних) наслідків в інших частинах системи. Таким чином, глибоке розуміння складної системи, її динаміки та необхідності отримання результатів звітування є життєво важливим для виявлення місць у системі, в яких впровадження певних заходів, ймовірно, покращить якість медичної допомоги і системи в цілому (3).

**Забезпечення якості: моніторинг стандартів надання медичних послуг**

Забезпечення якості є загальним терміном і має різні значення залежно від контексту. Щодо надання медичних послуг, забезпечення якості зазвичай відносять до низки заходів, пов'язаних із систематичним моніторингом та оцінюванням для підтвердження відповідності послуг заявленим вимогам щодо якості. Державні системи забезпечення якості включають заходи, зазвичай із залученням зовнішнього персоналу, спрямовані на оцінювання, моніторинг та підвищення якості медичної допомоги. Вони можуть включати розроблення стандартів та настанов, проведення реєстрації та ліцензування, створення та впровадження програм зовнішнього оцінювання. При впровадженні програм протидії ВІЛ слід враховувати, які механізми можна використати для встановлення відповідних стандартів, проведення ефективного моніторингу якості наданих послуг, узгоджуючи їх, за можливості, з більш широким підходом системи охорони здоров'я до забезпечення якості, та вбудовуючи функцію обліку в управління програмою. У Зведеній настанові ВООЗ від 2017 р. щодо орієнтованого на потреби людей, які живуть з ВІЛ, моніторингу та спостереження за окремими випадками (402) описано послуги та наведено показники на рівні пацієнтів у рамках каскаду профілактики, догляду та лікування. Показники здебільшого стосуються лікування та ведення випадків, а також моніторингу та управління програмами (контроль окремих випадків). Перелік цих показників визначено клінічною настановою ВООЗ і вони можуть стати відправною точкою для визначення конкретних аспектів ВІЛ-інфекції, які слід інтегрувати у засоби та системи забезпечення якості. У Зведеній настанові ВООЗ з тестування на ВІЛ (9) наведено рекомендації щодо забезпечення якості при тестуванні на ВІЛ, а документ ВООЗ щодо інструментів для встановлення та моніторингу цілей профілактики, діагностики і лікування ВІЛ у представників ключових груп населення (403) включає врахування показників якості та контрольного переліку.

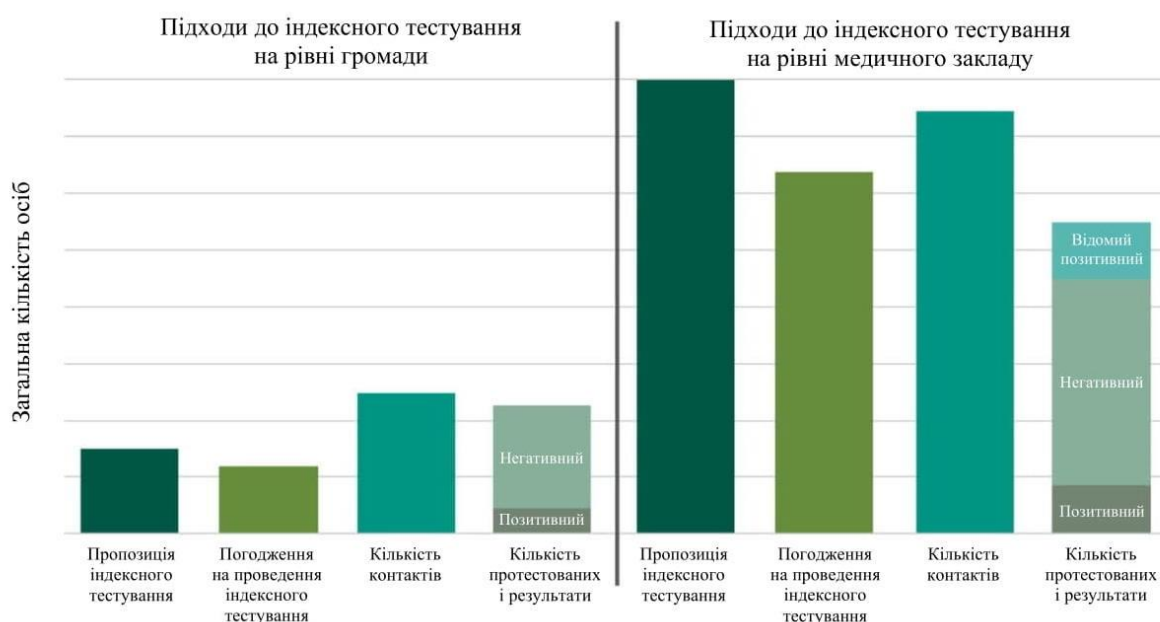
### **Підвищення якості: моніторинг показників ефективності та використання даних для прийняття рішень**

Підвищення якості надання медичної допомоги потребує системного підходу та використання стандартизованих показників, визначення першопричини певних недоліків при наданні медичних послуг, розробки та впровадження відповідних коректив з подальшим оцінюванням їх впливу (404). Впровадження заходів із підвищення якості потребує виявлення достовірних даних, ведення звітності та врахування її показників. Використання операційно сумісних інформаційних систем (наприклад, загальних та на рівні окремої особи) допоможе у визначенні якості послуг, заповненні прогалини та спілкуванні з кінцевими користувачами, як-от районними групами з питань охорони здоров'я та комітетами з питань якості у закладах охорони здоров'я. На сьогодні багато програм протидії ВІЛ використовують методи підвищення якості, які обирають із врахуванням наявного місцевого потенціалу, ресурсів, відповідних інструментів та досвіду. Незалежно від обраної моделі при впровадженні програм протидії ВІЛ слід

враховувати постійне підвищення якості та створювати необхідні умови для вдосконалення на всіх рівнях.

Підвищення якості передбачає поєднання спільних зусиль всіх зацікавлених сторін щодо внесення змін, які призведуть до покращення функціонування програми та системи і, врешті-решт, до покращення клінічних результатів (рисунок 7.7). Існує багато моделей підвищення якості, зокрема моделі для вдосконалення (405) «Six Sigma», «Lean», «Total quality management» тощо. У більшості з цих моделей використовують цикл Демінга, який призначений для постійного вдосконалення роботи системи охорони здоров'я (406).

У Зведеній настанові ВООЗ щодо ВІЛ у секторі охорони здоров'я від 2015 р. (407) впроваджено цілі стратегії «90–90–90», що включає показники профілактики, догляду та лікування, рекомендовані для щоденного звітування з місць надання медичних послуг (закладу чи громади) до центрального рівня, із зазначенням окремої вибірки даних, призначених для глобального звітування. Конкретна вибірка показників якості послуг, обраних країною, залежить від кількох факторів. За можливості, підходи до визначення якості послуг з ведення ВІЛ слід інтегрувати до національної системи якості та надавати дані з відповідним розподілом за статтю, віком та конкретними ключовими групами населення, як-от вагітні жінки, ЧСЧ, ЛВНІ, РКС або люди з ВІЛ, хворі на ТБ, а показники в межах стратегії «90–90–90» чи інші дані можна використовувати для проведення каскадного аналізу з метою виявлення програмних недоліків та визначення переліку пов'язаних показників для оцінювання і підвищення ефективності (рисунок 7.7).



Джерело: Katz et al. (408).

**Рисунок 7.7. Каскадний аналіз ПТВ та індексного тестування**

Підгрупою з моніторингу та вдосконалення у складі робочої групи HIVResNet з питань профілактики ВІЛ-резистентності та якості медичної

допомоги було надано пріоритет досвіду пацієнтів і включено ці показники до національної програми з підвищення якості. Крім того, у звіті за 2018 р. Комісії Lancet з питань глобального психічного здоров'я та сталого розвитку високоякісних систем охорони здоров'я (392) приділено значної уваги отриманню позитивного досвіду користувачами при визначенні ключових компонентів високоякісних медичних послуг із наведенням відповідних показників. За даними досвіду пацієнтів (409) було виявлено перешкоди із доступом до медичної допомоги серед людей з ключових груп населення через стигматизацію та дискримінацію, що має вирішальне значення.

Стандарти ВООЗ з охорони здоров'я матерів та новонароджених (396) включають пункти щодо спілкування та гідності (стандарти 4 та 5), використання яких можна розглянути у програмах протидії ВІЛ. Необхідним є врахування таких аспектів забезпечення якості послуг, як співчуття та досвід пацієнтів (392), тому ВООЗ працює над стандартизацією відповідних методологічних підходів. Нарешті, важливим також є врахування показників, що відображають обсяг залучення громад та фактори попиту. Вони можуть включати визначення рівня задоволення отримувачів медичної допомоги щодо наданих послуг, а також стосуватись врахування цінностей громади та уявлення про те, якими повинні бути високоякісні медичні послуги, що може відрізнятись у різних країнах та культурах.

### **Впровадження національних політик і стратегій у сфері якості в межах програми протидії ВІЛ**

У багатьох країнах програми протидії ВІЛ вже мають належним чином налагоджені процеси управління якістю, що пропонують: 1) можливість інтеграції при розробці національної політики та стратегії у сфері якості; 2) можливість надання провідної ролі для визначення національної політики та стратегій у сфері якості для програм протидії ВІЛ (поширення досвіду, підвищення кваліфікації та надання варіантів початкового розгортання стратегії); 3) відповідні точки для зміцнення національної системи якості медичної допомоги.

#### **Моніторинг у громадах для підвищення якості медичної допомоги**

Моніторинг з боку громади – це один з низки заходів із можливістю залучення людей з ВІЛ, якими управляє громада. Такий моніторинг та послідовна інформаційно-пропагандистська діяльність є основою процедури підвищення якості надання медичних послуг, що дає змогу отримувачам оцінити якість, ефективність та доступність програм і послуг у сфері охорони здоров'я. Моніторинг з боку громади ставить отримувача допомоги в центр моніторингу та захисту його прав, а при впровадженні заходів використовують різні підходи, якими управляють громади у співпраці з представниками інших ключових зацікавлених сторін. Його можуть проводити як незалежні, так і місцеві громадські організації або комітет представників громад на місцевому, національному, регіональному та світовому рівнях.

Запорукою ефективного моніторингу з боку громади та належного захисту прав отримувачів послуг є просвітництво щодо профілактики та лікування ВІЛ. Коли громади усвідомлюють і повністю розуміють стандарти

профілактики, лікування та догляду, вони можуть визначити найбільш важливі показники для подальшого відстеження. Громади мають відстежувати кількісні та якісні дані, а також результати нагляду за впровадженням і використанням медичних послуг, для оцінювання прийнятності, наявності та доступності послуг. Процедуру слід впровадити у плановому порядку, проводячи моніторинг щонайменше раз на півроку із залученням місцевих представників системи охорони здоров'я. Метою такого підходу є залучення отримувачів допомоги до надання структурованої інформації про медичні послуги на основі фактичних даних та особистого досвіду у ході спільного прийняття рішень.

Показники оцінювання та зворотній зв'язок мають бути адаптовані до місцевих потреб у послугах охорони здоров'я, визначених місцевими громадами. За допомогою впровадження процедури консультування громади мають підтримувати розробку показників, заходів та інструментів, які будуть надалі використовуватимуть для моніторингу та захисту прав на рівні громади.

Моніторинг під управлінням громади (або на рівні громади) складається з п'яти етапів: збору даних, аналізу та інтерпретації, залучення та поширення, захисту прав та моніторингу (рисунок 7.8).



*Джерело:* Моніторинг надання медичних послуг під управлінням громади: облік у сфері якості послуг з ведення ВІЛ (410).

### Рисунок 7.8. П'ять етапів циклу моніторингу на рівні громади

Приклади моделей проведення моніторингу на рівні громади варіюються від розміщення скриньок для пропозицій та опитувань щодо рівня задоволення послугами до утворення комітетів у закладах охорони здоров'я і

наглядних рад на рівні громади. Оптимальним є впровадження механізмів зворотного зв'язку у кожному пункті надання медичної допомоги або відділенні закладу охорони здоров'я, а не тільки у великих закладах, як-от лікарні. Весь медичний персонал має регулярно переглядати відгуки, враховуючи важливість врахування занепокоєнь клієнтів. Моніторинг на рівні громади і впровадження стандартних механізмів зворотного зв'язку дозволяють пацієнтам використати право на отримання послуг охорони здоров'я та висловити свої побажання й зауваження щодо стандартів, наявності і доступності наданих послуг.

Завдяки впровадженню стандартного структурованого моніторингу громади сприяють оптимізації послуг місцевих структур охорони здоров'я. Моніторинг на рівні громади та відповідний захист прав користувачів зумовлюють підзвітність медичних закладів та місцевих і національних посадових осіб щодо стандартів надання високоякісних медичних послуг, включаючи наявність та доступність послуг; такий облік сприяє покращенню клінічних результатів (411). Різноманітні донорські та регуляторні організації протидії ВІЛ (PEPFAR, Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, ініціатива UNAIDS) дедалі більше визнають важливість моніторингу на рівні громади та відповідного захисту прав, вимагаючи від країн-реципієнтів включення моніторингу під управлінням громад до складу планових витрат (411, 412).

### **Стабільність**

У програмах протидії ВІЛ слід впроваджувати та підтримувати системи управління якістю, особливо у контексті розширеного загального охоплення послугами охорони здоров'я, розробляючи на національному рівні політики і стратегії у сфері якості для зменшення рівня захворюваності та смертності від ВІЛ й досягнення цілей стратегії «95–95–95», тобто показників сталого розвитку і припинення епідемії СНІДу як загрози громадському здоров'ю до 2030 р. Наявні заходи з підвищення якості мають позитивний вплив на клінічні результати, але потребують збереження ресурсів системи охорони здоров'я. Докази стабільності та економічної ефективності заходів із забезпечення і підвищення якості (як і у більшості глобальних ініціатив у сфері охорони здоров'я) та впровадження перевірених заходів серед загального населення є дуже обмеженими. Проте наявні практичні заходи з інформування про необхідність підвищення якості можуть бути посилені, що підтверджується численними прикладами з різних країн.

Вирішення цих проблем потребує планування, залучення представників системи охорони здоров'я та зацікавлених сторін, громад та отримувачів допомоги, а також партнерства з місцевими та донорськими організаціями. Існує необхідність у зміні організаційної структури, а також місцевих систем та інфраструктури, зокрема інформаційної системи, для отримання поточних програмних даних високої якості. Враховуючи актуальність підвищення якості медичних послуг та важливість провадження необхідних заходів (413), можна з упевненістю зазначити, що настав час для реформування сфери якості та розширення заходів сфери управління якістю у межах програм протидії



ВІЛ. Це набуває особливого сенсу у контексті загального охоплення послугами охорони здоров'я та заклику до створення високоякісних систем охорони здоров'я, яким довіряють люди та громади, із дотриманням вимог, встановлених під час наради високого рівня ООН з питань загального охоплення послугами охорони здоров'я, яку було проведено у вересні 2019 р. (рисунок 7.9).

### **7.13. Системи управління закупівлями та постачанням товарів медичного призначення для лікування ВІЛ**

#### **Огляд**

У цьому розділі наведено операційні рекомендації з управління закупівлями та постачанням із рахуванням впливу нових рекомендацій, наведених у поточній настанові, на системи управління закупівлями та постачанням. Комплексні рекомендації з питань загального управління такими системами наведено у публікаціях і навчальних матеріалах, посилання на які наведено наприкінці цього розділу.

Головним завданням системи управління закупівлями та постачанням є підтримка національної політики через забезпечення закладів охорони здоров'я наявністю у достатній кількості найбільш ефективних АРВ-препаратів гарантованої якості з фіксованим дозуванням у термостабільній формі, а також забезпечення діагностичними засобами та іншими витратними матеріалами у потрібних обсягах, за найменшою можливою ціною та своєчасним постачанням.

В усіх людей, які живуть з ВІЛ, слід розпочинати АРТ незалежно від клінічної стадії захворювання або кількості клітин CD4. Це потребує комплексного національного стратегічного реагування із врахуванням всіх наявних ресурсів, що дозволить створити надійні системи управління закупівлями на всіх рівнях системи охорони здоров'я. Крім того, той факт, що всі люди з ВІЛ мають отримувати АРТ, прискорить розширення масштабів програм з надання АРТ.

#### **Міркування щодо впровадження**

Проблеми та можливості, пов'язані із впровадженням рекомендацій ВООЗ щодо АРВ-препаратів та діагностичних засобів, включають таке:

- відбір продукції;
- оцінювання обсягу та прогнозування попиту;
- здатність системи глобального постачання відповідати на зростання загального попиту;
  - планування та проведення закупівель, зокрема вчасне замовлення продукції та постачання;
  - зберігання та розповсюдження, зокрема врахування логістичних обмежень;
  - моніторинг споживання та зміни попиту;
  - частота надання АРВ-препаратів та гнучкий алгоритм видачі на декілька місяців (стосується саме АРВ-препаратів);
  - обмін інформацією між зацікавленими сторонами на різних рівнях;

- витрати та можливість економії ресурсів;
- термін придатності продукції;
- ризик вичерпання запасів, якщо обсяг закупівель не відповідає попиту;
- ризик закінчення терміну зберігання медичної продукції у разі перевищення обсягу закупівель.

Ці питання можуть бути вирішені за допомогою розробки спеціального плану державною партнерською робочою групою, що складається з осіб, які визначають політику у галузі охорони здоров'я, виконавців, спонсорів, фахівців з управління закупівлями та постачанням, представників керівництва центральних складів медичних товарів та міністерства фінансів.

### **Відбір фармацевтичної та діагностичної продукції**

- Лікарські засоби слід відбирати відповідно до вимог національної настанови з проведення АРТ із врахуванням потреб програми.
- Національна настанова має містити рекомендації щодо альтернативних схем лікування або технологій діагностики у разі виникнення побічних реакцій та невдачі лікування, за певних обмежень інфраструктури або вичерпання запасів (відповідно до рекомендацій ВООЗ).
- ВООЗ рекомендовано звести до мінімуму загальну кількість схем для оптимізації лікування та використання ресурсів. За даними опитувань, проведених ВООЗ у різних країнах у 2020 р., деякі країни застосовують понад 20 різних схем лікування з використанням АРВ-препаратів.
- Перед включенням нової продукції до національного переліку основних лікарських засобів та діагностичних засобів слід перевірити і підтвердити наявність реєстрації та статус інтелектуальної власності для гарантування можливості імпорту.
- Якщо обраний АРВ-препарат або діагностичний засіб відсутній у національному переліку та/або не зареєстрований у країні, керівники програм протидії ВІЛ мають звернутись до національного регуляторного органу та зробити запит на включення цього препарату до переліку і провести відповідну реєстрацію. Виробники фармацевтичної та діагностичної продукції також несуть відповідальність за реєстрацію своєї продукції у тих країнах, де вони її продають, а країни зобов'язані забезпечити реєстрацію продукції, яку планують закуповувати.
- Для попередження плутанини лікарські засоби та діагностичні засоби, які більше не рекомендовані ВООЗ для включення до схем АРТ та вилучені з Переліку основних лікарських засобів ВООЗ, слід видалити з національної настанови щодо АРТ та переліку основних лікарських засобів, а також скласти плани переведення людей, які живуть з ВІЛ, до застосування ефективніших схем з використанням наявних запасів у відповідних випадках. Усі залишки потрібно належним чином утилізувати.

• Впровадження нової настанови одночасно з прогнозуванням, плануванням закупівель та розповсюдженням продукції зведе до мінімуму як втрати продукції, що вилучається з обігу, так і ймовірність дефіциту нових



рекомендованих лікарських засобів під час перехідного періоду.

- Слід розробити основні показники ефективності для моніторингу використання лікарських засобів та діагностичних засобів, а також витрат та запасів.

Державний перелік основних лікарських засобів слід оптимізувати з урахуванням наявності дитячих лікарських форм АРВ-препаратів відповідно до настанови з рекомендованої педіатричної медичної продукції, представленої у документі ВООЗ «Оптимальний формуляр та перелік педіатричних антиретровірусних препаратів обмеженого використання: аналітична довідка» від 2021 р. (414).

#### **Визначення обсягу та прогнозування попиту**

Для визначення обсягу продукції, необхідної для задоволення потреб програми, керівникам управління закупівлями та постачанням необхідно врахувати наступне:

- кількість людей, що отримують лікування, з розподілом за віком;
- схеми АРТ, які призначають цим людям;
- запропоновані зміни у схемах АРТ (за необхідності);
- очікувані темпи розширення масштабів лікування, тобто прогнозування підвищення кількості людей, які будуть отримувати кожен схему протягом певного періоду часу;
- кількість експрес-тестів, необхідних для виявлення осіб з позитивним ВІЛ-статусом, відповідно до масштабів розширення;
- прогнозоване застосування та продовження ДКП (415);
- частота видачі АРВ-препаратів для поповнення запасу;
- перелік продукції, затвердженої у країні, із зазначенням реєстраційного статусу.

Подібним чином, для визначення обсягу та прогнозування при закупівлях діагностичних засобів буде корисним отримання ключової інформації, а саме визначення:

- кількості людей, які потребуватимуть тестування (для кожного типу тестування слід окремо визначити обсяг: тестування на кількість клітин CD4 для виявлення прогресуючої ВІЛ-інфекції, діагностика немовлят і тестування на вірусне навантаження для людей, які живуть з ВІЛ і отримують лікування);
- кількості тестів, необхідних кожній групі населення;
- кількості конкретних тестів, що використовуються у кожній групі населення та у кожному закладі охорони здоров'я;
- очікуваних темпів розширення обсягу тестування.

Процес визначення потреб може бути досить складним. Досвід найкращих практик дозволяє припустити, що визначення обсягу слід проводити щорічно (з перспективою щонайменше раз на два роки) із щоквартальним або піврічним переглядом для визначення необхідності будь-яких істотних коригувань щодо зменшення або збільшення обсягу. За наявності достатнього фінансування фахівці з управління закупівлями та постачанням можуть заздалегідь планувати і розміщувати довгострокові замовлення з використанням алгоритму поетапного постачання, що надає

певної гнучкості для коригування потенційних змін при розширенні масштабів, переході на інші схеми лікування та/або врахуванні інших непередбачуваних змін, що впливають на обсяг споживання продукції.

Після визначення потреб на певний період фахівці із закупівель мають розробити систему постачання з урахуванням таких аспектів:

- обсяг продукції залежно від місячного попиту;
- перелік наявних замовлень, які ще належить виконати постачальникам;
- бюджет для нових замовлень;
- обсяг нових замовлень, необхідних для задоволення прогнозованого попиту, зокрема для забезпечення резервного запасу;
- необхідні терміни поставок нових партій для попередження дефіциту.

ВООЗ рекомендовано складати плани поставок щоквартально або кожні півроку, враховуючи зміни попиту та будь-які затримки постачання продукції від постачальників.

### **Закупівлі**

Для ефективних закупівель прийнятних за ціною АРВ-препаратів та діагностичних засобів гарантованої якості потрібна наявність єдиної узгодженої системи закупівель. Закупівлі мають ґрунтуватись на відборі необхідної продукції та прогнозованих потребах з урахуванням таких аспектів, як обсяг споживання, розширення послуг, введення нових та видалення не рекомендованих лікарських форм, а також впровадження нових рекомендацій, зокрема із видачею препаратів на декілька місяців. Для забезпечення оптимальних закупівель слід використовувати прозорі процедури та задіяти систему контролю якості закупівель, зберігання і розповсюдження високоякісних фармацевтичних й діагностичних засобів та іншої медичної продукції.

Національні програми закупівель повинні:

- вимагати від партнерів, які підтримують національну програму протидії ВІЛ, зміцнення системи управління закупівлями та постачанням, об'єднуючи закупівлі АРВ-препаратів та діагностичних засобів;
- розглянути можливість приєднання до інших механізмів спільних закупівель для підвищення економії за рахунок збільшення обсягів та зведення до мінімуму ризику тривалих термінів поставки, які спостерігаються при замовленнях невеликого обсягу (препарати для АРТ другого ряду та АРВ-препарати для дітей);
- створити узгоджені специфікації для окремих видів продукції з метою забезпечення спільної основи для конкурсу на закупівлі, стандартів забезпечення якості продукції, а також врахування будь-яких специфічних потреб, а саме – упаковки або ідентифікації з особливими вимогами, які, ймовірно, призведуть до підвищення ціни;
- використовувати конкурентний процес для забезпечення співвідношення ціни та якості;
- укласти довгострокові угоди з великими дистриб'юторами медичної продукції та виробниками, відповідно до яких розміщувати термінові замовлення на товари регулярного та тривалого попиту, а саме лікарські та

діагностичні засоби; це дозволить скоротити витрати на закупівлі, а також час, необхідний на визначення термінів виконання замовлення, і допоможе налагодити співпрацю між покупцями (керівниками національних програм закупівель) та продавцями (постачальниками);

- за можливості, застосовувати стратегію закупівель у декількох постачальників для підтримки здорової конкуренції та попередження залежності від одного постачальника; ця стратегія також забезпечить гнучкість у періоди обмеження ресурсів або у тих випадках, коли окремі постачальники стикаються з проблемами, пов'язаними з доступом до активних фармацевтичних інгредієнтів та ключової сировини, на додачу до виробничих чи логістичних труднощів, які призводять до затримки поставок;

- використовувати бази даних, що знаходяться у відкритому доступі, для отримання інформації про ціни та підтримання конкуренції;

- дотримуватись принципів, наведених у міжвідомчій настанові ООН щодо лікарських засобів, які надаються безкоштовно, та моделі системи забезпечення якості закупівель ВООЗ (416).

У національних програмах протидії ВІЛ слід враховувати, що інші країни та програми будуть замовляти ті самі або аналогічні препарати і тести, а виробники вже можуть мати замовлення з урахуванням виробничих потужностей, можливо, на кілька місяців наперед. Працюючи зі своїми постачальниками, фахівці із закупівель зможуть розміщувати замовлення відповідно до узгодженого обсягу та графіку поставок. Консультації з питань виробничих потужностей та будь-яких обмежень можливості поставок можуть бути також надані організаціями та контактними особами, перелік яких наведено наприкінці цього розділу.

### **Зберігання та розповсюдження**

Належне зберігання та розповсюдження препаратів, діагностичних засобів та іншої медичної продукції для лікування ВІЛ-інфекції має дуже важливе значення. Останні рекомендації щодо призначення АРТ, бажано із включенням DTG, для всіх людей з ВІЛ, проведення щонайменше одного тестування на вірусне навантаження щороку, визначення кількості клітин CD4 для встановлення стадії ВІЛ-інфекції у немовлят, розширення масштабів проведення ранньої діагностики немовлят та впровадження нової моделі видачі препаратів із запасом на декілька місяців призводять до значного збільшення обсягу необхідної продукції та підвищують вимоги до зберігання і розповсюдження в усьому ланцюгу поставок. На державному рівні слід визначити, який обсяг товарів тримати в запасі, запланувати будівництво нових державних об'єктів або розглянути альтернативні варіанти, зокрема щодо розширення можливостей за рахунок залучення об'єктів приватного сектору за умови, що вони відповідають вимогам для зберігання фармацевтичних та діагностичних засобів. Жоден з цих варіантів не є швидким вирішенням проблеми; за наявності фінансування укладання договорів з приватними постачальниками може зайняти декілька місяців, необхідних для завершення відповідних тендерів, підписання контракту та

перевірки для гарантування забезпечення якості, перш ніж наявні об'єкти можуть бути використані. Також слід розглянути можливість використання наявних паралельних систем, наприклад об'єктів «холодового ланцюга» у межах програм вакцинації для зберігання продукції, що потребує дотримання температурного режиму.

Системам управління закупівлями та постачанням слід враховувати заплановані програмні зміни у наданні медичних послуг, пов'язані з частотою відвідування та кількістю пунктів видачі АРВ-препаратів. Наприклад, отримання АРВ-препаратів людьми у стабільному стані та тестування на ВІЛ на рівні громади може додати ще одну ланку до локальної системи постачання та, можливо, підвищити обсяг АРВ-препаратів і діагностичних засобів, що необхідно враховувати при закупівлі та розповсюдженні. При врахуванні позитивних змін, що впливають на обсяг продукції на кожному рівні, зокрема у клієнта, слід дотримуватись терміну придатності АРВ-препаратів. Наприклад, найбільш поширені АРВ-препарати для АРТ першого ряду зараз мають термін зберігання 36 міс, а більшість експрес-тестів – від 12 до 18 міс.

При плануванні щодо зберігання та розповсюдження слід враховувати:

- якість продукції при отриманні на зберігання;
- наявність надійних складських приміщень, які підходять для зберігання фармацевтичних та діагностичних засобів;
- можливість зберігання у холодильниках продукції, що потребує підтримки температурного режиму;
- оптимізацію умов зберігання для зменшення часу, витраченого на маршрут поставок;
- дані системи обліку запасів з відповідним визначенням максимального та мінімального рівнів, які є відправною точкою для формування повторних замовлень;
- наявність впорядкованої структури розповсюдження продукції серед медичних закладів з підвищенням частоти поставок меншого обсягу для більш ефективного використання наявного обмеженого простору та можливостей розповсюдження;
- отримання регулярної звітності з медичних закладів для моніторингу використання та виявлення змін у прогнозованих моделях споживання для попередження ризику виникнення надлишкових запасів (які можна перерозподілити для уникнення закінчення терміну зберігання) або вичерпання запасів;
- дані системи контролю закінчення терміну зберігання продукції.

**Організація надійного постачання для забезпечення гнучкості програм та попередження вичерпання запасів і закінчення терміну придатності медичної продукції**

Дуже важливо не допускати вичерпання запасів для попередження припинення лікування. Нижче наведено рекомендації щодо запобігання ризику вичерпання запасів.

- Слід налагодити тісну взаємодію керівників програм протидії ВІЛ та

осіб, які визначають політику щодо цього питання, для повного розуміння запланованого розвитку у напрямку «лікування для всіх». Для забезпечення наявності необхідної продукції керівники програм та лікарі мають узгодити терміни початку лікування нових клієнтів для гарантування наявності необхідних препаратів і засобів для визначення результатів лікування, скринінгу немовлят та оцінювання у людей з прогресуючою ВІЛ-інфекцією. Якщо кількість людей, що отримують АРТ, зростає швидше, ніж планували, це може призвести до дефіциту запасів та підвищення ризику повного їх вичерпання, а при повільнішому зростанні – призведе до ризику створення позапланових складських залишків та втрати продукції через закінчення терміну придатності.

- Необхідно чітко прогнозувати наслідки для системи постачання у випадку впровадження будь-яких передбачуваних змін у моделі надання медичних послуг, наприклад, видачі препаратів на декілька місяців та розповсюдження АРВ-препаратів на рівні громади.

- У системі постачання АРВ-препаратів та діагностичних засобів, особливо під час розподілу між закладами, слід враховувати географічні аспекти епідемії ВІЛ.

- У нових клієнтів слід починати лікування за рекомендованою схемою першого ряду за відсутності клінічних протипоказань.

- При визначенні обсягу замовлення необхідно враховувати резервний запас, що періодично змінюється, для компенсації помилок у прогнозуванні та врахування можливих затримок у поставках. Рекомендовано включати резервний запас до звичайного обороту продукції, а не робити окремим товарним запасом, щоб уникнути ризику зберігання препаратів з вичерпаним терміном придатності. Обсяг резервного запасу може бути різним, але повинен покривати не менше одного циклу планових поставок у такий спосіб, щоб жодні затримки постачання не призвели до вичерпання запасів. Прогнозування слід переглядати щонайменше один раз на півроку для коригування різниці між прогнозами та реальним попитом, а також для аналізу попиту на найближчі 12–18 міс, коригуючи, за необхідності, обсяг замовлень.

- Для своєчасного постачання замовлення слід розміщувати заздалегідь. Фахівці із закупівель мають працювати у тісному контакті зі своїми постачальниками, щоб знати реальні терміни поставок та, виходячи з цього, складати відповідні плани. Рекомендовано розміщувати замовлення не менше ніж за 12 міс до необхідної дати поставки, оскільки це надасть достатньо часу для виробництва і, якщо дозволяє обсяг, проведення доставки морем для зниження її вартості. Також доцільним є врахування можливості проведення поетапної поставки на протипагу великим партіям – протягом шести місяців чи довше. Поетапне постачання дозволяє складати більш гнучкий графік поставок і дає можливість фахівцям системи управління закупівлями та постачанням якнайкраще використати наявний потенціал для зберігання та розповсюдження.

- Фахівці з управління закупівлями та постачанням мають бути поінформовані щодо потенційних та реальних обмежень на світовому ринку.

Так, у 2020 р. було відзначено певні обмеження доступності важливих активних фармацевтичних інгредієнтів. Це впливає на здатність виробників виготовити та поставити готову продукцію, тому має враховуватись у запитах щодо термінів поставки нових замовлень.

- За можливості, особливу увагу слід приділяти продукції, що має низький попит, як у випадку багатьох препаратів, що застосовують для АРТ другого або третього ряду у дорослих і підлітків та у більшості педіатричних схем АРТ. Ці лікарські засоби випускають у меншому обсязі, а більшість країн потребують їх невеликої кількості, зазвичай меншої за повну партію продукції. Тому для постачання такої продукції може бути доцільним об'єднання закупівель на національному рівні та співпраця з іншими країнами і постачальниками. Можливо, доведеться збільшити резервні запаси для компенсування менш регулярних поставок і труднощів з точним прогнозуванням використання та споживання. Прикладами таких структур є Регіональний центр з видачі лікарських засобів Панамериканської організації охорони здоров'я (РАНО) та Педіатрична робоча група закупівель АРВ-препаратів. Країни також можуть розглянути можливість розміщення замовлень за допомогою інституційних механізмів, як-от платформа [wambo.org](http://wambo.org) Глобального фонду ООН, яка гарантує найкращі ціни та терміни постачання.

- Рекомендовано укладати базові угоди для можливості розміщення термінових замовлень, якщо це дозволено нормативними актами щодо закупівельної діяльності. Це забезпечує максимальну гнучкість графіку постачання, який можна адаптувати до фактичного споживання, а також зменшує потребу у частих повторних закупівлях та тендерах без зниження співвідношення ціна/якість.

- Деякі з наведених вище заходів сприятимуть обмеженню ризиків вичерпання запасів та закінчення терміну придатності продукції (наприклад, переміщення АРВ-препаратів зі закладів з низькою інтенсивністю лікування до закладів з високою інтенсивністю лікування). Проте, коли термін зберігання продукції закінчується, її слід знищити відповідно до принципів та методів утилізації, викладених у Настанові ВООЗ з безпечної утилізації непотрібної фармацевтичної продукції у надзвичайних ситуаціях (417).

### **Використання та моніторинг**

Впровадження надійних інформаційних систем забезпечує наявність точних та оперативних даних щодо споживання препаратів і діагностичних засобів та іншої інформації, необхідної для ефективного моніторингу ефективності всієї системи постачання, а також прогнозування потреб щодо АРВ-препаратів та діагностичних засобів. Моніторинг системи управління закупівлями та постачанням шляхом використання показників раннього сповіщення дозволяє уникнути вичерпання запасів або, навпаки, попередити утворення надлишків, що може призвести до закінчення терміну придатності продукції. Належним чином зібрані та проаналізовані дані щодо використання і споживання, отримані з медичних закладів, можна використовувати у методиці визначення потреби та прогнозуванні за принципом «знизу вгору»,

що відображає зміни попиту та підтримує гнучкий підхід до впровадження нових рекомендацій, викладених у поточній настанові.

### **Міркування щодо призначення схем АРТ у дорослих**

Враховуючи рекомендовані схеми лікування із застосуванням АРВ-препаратів, система постачання має чотири основні завдання.

- Затверджені постачальники комбінованого препарату з фіксованим дозуванням TLD повинні мати достатні виробничі потужності для задоволення зростаючого попиту на цей препарат у міру збільшення кількості осіб, які отримують таку схему лікування, за умови поступового підвищення попиту, щоб уникнути різких стрибків. Проте можуть виникнути нетривалі обмеження постачання, що підкреслює необхідність належного планування та підтримки резервних запасів на державному рівні.

- Терміни постачання рекомендованих препаратів для АРТ першого ряду можуть зростати у періоди максимального попиту. Фахівці систем управління закупівлями та постачанням мають бути поінформовані щодо поточних термінів поставок, відповідним чином плануючи свої замовлення та постачання.

- Покупцям та партнерам-виконавцям, які надають препарати TLE, TEE, AZT та EFV і мають запаси та поточні замовлення, слід розглянути питання щодо управління такими запасами для уникнення їх виснаження або втрат, пов'язаних із закінченням терміну придатності препаратів через наявність надлишків.

- В умовах обмеження попиту на певні схеми лікування рекомендовано проводити спільні закупівлі для збільшення обсягу замовлень та впевненості, що постачальники зможуть здійснити поставки та адекватно реагувати на попит.

### **Перехід до рекомендованих схем та використання лікарських форм, яким слід надавати перевагу**

У програмах слід проводити ретельне планування та обговорювати з постачальниками умови, при яких може бути доступною більша кількість препаратів TDF та DTG. Щоб гарантувати наявність достатніх запасів для задоволення прогнозованого попиту, наполегливо рекомендовано поетапне впровадження програми. Запропоновані підходи наведено нижче.

- Починати лікування нових пацієнтів з ВІЛ, що відповідають критеріям отримання АРТ, за схемою на основі DTG, надаючи перевагу використанню комбінованого препарату з фіксованим дозуванням TLD.

- Включити резервні запаси до планів поставок, підтримувати тісні контакти з постачальниками, глобальними платформами закупівель у державному секторі та основними структурами об'єднаних закупівель для розуміння моделей світового попиту та прийняття відповідних рішень.

У межах програм слід припинити закупівлі такої продукції: d4T, ddI, FPV, IDV, NFV, NVP та SQV, оскільки ці препарати більше не рекомендовано як альтернативні НІЗТ або ІІ у схемах АРТ першого чи другого ряду для дорослих або підлітків через токсичність, нижчу ефективність та незручність застосування.

Люди, які отримують АРТ за схемами першого ряду на основі AZT та/або NVP, мають бути поетапно переведені на TLD, TLE у дозі 400 мг, якщо вони погано переносять DTG.

У регіонах з високим рівнем поширеності ВІЛ-2 краще надати перевагу закупівлі та застосуванню двокомпонентних комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням (TDF з 3ТС, TDF з FTC та AZT з 3ТС для АРТ другого ряду), оскільки це дає можливість об'єднати схему на основі НІЗТ з ІІ або ІІІ у терапії першого чи другого ряду для людей з ВІЛ-2.

Щодо нових препаратів, як-от DTG, DRV та RAL для дітей, або препаратів із низьким попитом, зокрема для схем другого чи третього ряду, фахівці систем закупівель мають, якщо це можливо і доречно, розглянути проведення спільних закупівель з іншими національними програмами, сусідніми країнами чи іншими регіональними програмами та/або співпрацю з оптовими покупцями для формування частини загального обсягу замовлення, який відповідатиме обсягу партій виробників. Враховуючи терміни придатності, наявність приміщень для зберігання та норми споживання, фахівці систем управління закупівлями та постачанням мають також планувати збільшення резервних запасів для основних видів продукції в умовах низького попиту. Що стосується нових препаратів, слід також враховувати, що перші замовлення можуть потребувати більше часу на виконання.

**Міркування щодо організації системи постачання для впровадження рекомендацій зі зниження частоти відвідувань для отримання АРВ-препаратів, з надання АРТ на рівні громади та розповсюдження АРВ-препаратів медичними працівниками без спеціальної освіти**

Є декілька аспектів організації системи постачання, які повинні враховувати керівники програм та особи, що визначають політику, під час прийняття та впровадження рекомендацій з менш частої видачі АРВ-препаратів, надання АРТ на рівні громади та розповсюдження АРВ-препаратів медичними працівниками без спеціальної освіти. Фахівці систем управління закупівлями та постачанням і особи, що визначають політику, мають оцінити наявну модель системи постачання АРВ-препаратів та її ефективність, щоб визначити обсяг змін, необхідних для сприяння впровадженню цих рекомендацій. Оскільки жоден стандартний підхід до організації постачання не буде задовольняти потреби при впровадженні моделей диференційованого надання медичної допомоги, місцева система постачання має бути досить гнучкою для врахування потреб різних моделей надання послуг, зокрема на рівні громади. Крім того, керівники програм мають розглянути використання поетапного підходу, в якому враховано:

- потребу у додаткових АРВ-препаратах в медичних закладах або пунктах видачі, зокрема із забезпеченням резервного запасу;
- загальну кількість клієнтів, які отримуватимуть препарати на декілька місяців (від 3 до 6 міс) і дотримуватимуться поточних схем лікування;
- можливості місцевих пунктів видачі АРВ-препаратів щодо безпечного та надійного зберігання, а також управління додатковими поставками;



- додаткову звітність, необхідну для логістичної інформаційної системи задля відстеження розповсюдження АРВ-препаратів через ці пункти, зокрема на рівні громади;
- будь-які обмеження терміну придатності АРВ-препаратів;
- загальну ефективність системи постачання у місці впровадження рекомендації;
- включення необхідності поставок додаткових АРВ-препаратів до щорічних національних планів із визначення потреб, фінансування, закупівель та постачання.

Крім обсягу додаткової продукції, необхідної для впровадження нових рекомендацій, виробнича потужність та час виготовлення також можуть вплинути на темпи прийняття нових рекомендацій на державному рівні.

#### **Міркування щодо призначення АРТ у дітей**

Враховуючи постійні проблеми із доступністю АРВ-препаратів для дітей, ВООЗ та партнерами для сприяння безпечному сталому постачанню впроваджено рекомендації щодо оптимальних АРВ-препаратів для дітей. Перегляд та оновлення оптимального формуляру було проведено на зустрічі у грудні 2020 р. (414). Шосте видання оптимального формуляру (таблиця 7.4) та переліку препаратів обмеженого використання (таблиця 7.5) призначене для підтримки переходу і впровадження рекомендованих та альтернативних схем АРТ для немовлят і дітей згідно настанови ВООЗ.

**Таблиця 7.4. Оптимальний формуляр: мінімальна кількість АРВ-препаратів, необхідних для забезпечення всіх рекомендованих ВООЗ та альтернативних схем АРТ першого і другого ряду для немовлят і дітей, а також профілактики вертикальної передачі ВІЛ у немовлят**

<b>Препарат</b>	<b>Лікарська форма</b>	<b>Дозування</b>	<b>Обґрунтування використання</b>	<b>Форма випуску</b>
DTG <sup>a</sup>	Таблетки (дисперговані, з поділкою)	10 мг	Для АРТ першого та другого ряду у немовлят та дітей віком від 4 тижнів та масою тіла від 3 до 20 кг	90 шт.
ABC + 3ТС	Таблетки (дисперговані, з рисою)	120 мг/60 мг	Для схем АРТ першого та другого ряду, яким надають перевагу, у немовлят та дітей з масою тіла 3–25 кг	30 та 60 шт.
AZT <sup>b</sup>	Пероральний розчин	50 мг/5 мл	Для постнатальної профілактики та лікування новонароджених (протягом перших 4 тижнів життя)	Пляшка об'ємом 240 мл

Препарат	Лікарська форма	Дозування	Обґрунтування використання	Форма випуску
NVP	Пероральний розчин	50 мг/5 мл	Лише для постнатальної профілактики та лікування новонароджених	Пляшка об'ємом 100 мл
LPV/r	Таблетки (термостабільні)	100 мг/25 мг	Для альтернативних схем АРТ першого або другого ряду у дітей з масою тіла $\geq 10$ кг та навичками ковтання цілої таблетки	Упаковка 60 шт.
LPV/r	Пероральні гранули	40 мг/10 мг	Для альтернативних схем АРТ першого або другого ряду у немовлят та дітей з масою тіла $\leq 10$ кг або при неможливості ковтання цілої таблетки 100 мг/25 мг	Упаковка 120 шт.
AZT + ЗТС	Таблетки (дисперговані, з поділкою)	60 мг/30 мг	Для АРТ другого ряду у немовлят та дітей з масою тіла 3–25 кг	Упаковка 60 шт.

<sup>a</sup>DTG у формі таблеток, вкритих оболонкою, в дозі 50 мг – це найкраща лікарська форма для дітей з масою тіла  $\geq 20$  кг (а комбінація DTG (50 мг) + TDF (300 мг) + ЗТС (300 мг), відома як TLD, для дітей з масою тіла  $\geq 30$  кг) через зменшення кількості застосовуваних таблеток, спрощення системи постачання та зниження програмних витрат. У програмах слід враховувати кількість пацієнтів з масою тіла  $\geq 20$  кг під час визначення необхідного обсягу закупівель DTG у формі таблеток в дозі 50 мг.

<sup>b</sup>Станом на березень 2021 р. AZT у формі розчину для перорального застосування доступний лише в об'ємі 240 мл. Очікується, що цей препарат призначатимуть лише для лікування новонароджених або посиленої профілактики у немовлят. Пероральний розчин AZT має чотиритижневий термін зберігання після відкриття, тому якщо призначено довший термін застосування перорального розчину AZT, нову пляшку слід видати через чотири тижні.

**Таблиця 7.5. Перелік препаратів обмеженого використання: лікарські форми АРВ-препаратів, включені до настанови ВООЗ, які застосовують протягом обмеженого часу або у невеликих обсягах**

Препарат	Лікарська форма	Дозування	Обґрунтування використання	Форма випуску
NVP	Таблетки (дисперговані, з поділкою)	50 мг	Лише для постнатальної профілактики, коли пероральний розчин NVP недоступний	Упаковка 60 шт.

<b>Препарат</b>	<b>Лікарська форма</b>	<b>Дозування</b>	<b>Обґрунтування використання</b>	<b>Форма випуску</b>
ЗТС	Пероральний розчин	50 мг/5 мл	Лише для лікування новонароджених (протягом перших 4 тижнів життя)	Пляшка об'ємом 240 мл
RAL	Гранули для приготування суспензії	100 мг	Лише для лікування новонароджених (протягом перших 4 тижнів життя)	Упаковка 60 шт.
LPV/r	Пероральні пелети	40 мг/10 мг	Для використання в особливих випадках, коли DTG у формі таблеток з поділкою в дозі 10 мг та/або LPV/r у формі пероральних гранул недоступні або протипоказані	Упаковка 120 шт.
DRV	Таблетки	75 мг, 150 мг	Для схем АРТ третього ряду у дітей віком від трьох років	Упаковка 480 або 240 шт.
RTV	Таблетки	25 мг	Для значного посилення ефекту LPV/r під час лікування ТБ та для призначення при застосуванні DRV	Упаковка 60 шт.

Для забезпечення безперервного лікування дітей за рекомендованими схемами першого ряду особи, які визначають політику, мають враховувати обсяг постачання АРВ-препаратів для дітей. У національних програмах слід обмежити закупівлю АРВ-препаратів для дітей лише лікарськими формами, зазначеними у педіатричному оптимальному формулярі. Дотримання оптимального формуляру щодо АРВ-препаратів для дітей, який базується на рекомендаціях ВООЗ, допоможе спростити ланцюг постачання та об'єднати глобальний попит для стабілізації поставок АРВ-препаратів для дітей.

Фінансові установи, закупівельні організації, виробники, національні медичні регуляторні органи та уряди відіграють важливу роль у спільній роботі для забезпечення наявності препаратів, зазначених в оптимальному формулярі та переліку препаратів обмеженого використання, чого можна досягти шляхом швидкого відстеження реєстраційного статусу в країні, підтримкою планування закупівель і постачання, сприянням організації серійного виробництва, забезпеченням виробничих потужностей та поданням

заявок на реєстрацію в інших країнах. Критерієм вибору продукції є наявність одного або декількох постачальників, які гарантують забезпечення якості на державному рівні.

### **Особливі міркування щодо лікування дітей та проведення відповідних закупівель**

За можливості, слід надавати перевагу використанню комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням відповідно до віку у складі будь-якої рекомендованої схеми.

Дисперговані таблетки (або гранули для перорального розчину) є кращим варіантом для дітей, оскільки при застосуванні препарату у дитини таблетки або гранули можна перетворити на рідину. Якщо відповідні дисперговані форми відсутні і необхідно використовувати пероральні розчини, рекомендовано якомога швидше перевести дитину на тверду пероральну лікарську форму (як-от гранули, пелети або дисперговані таблетки).

Призначення АРТ новонародженим зазвичай потребує використання перорального розчину, тому рекомендовано якомога швидше перейти на тверду пероральну лікарську форму (наприклад з RAL або NVP до DTG у формі диспергованих таблеток з поділкою в дозі 10 мг після досягнення віку у 4 тижні).

Для забезпечення точного дозування слід надавати перевагу таблеткам з поділкою. Слід уникати розколювання таблеток без поділки, оскільки неможливим є забезпечення рівномірного розподілу діючої речовини, а біодоступність препарату в організмі може знизитись.

Слід уникати пероральних розчинів і надавати перевагу твердим пероральним лікарським формам (за наявності).

Подальші рекомендації щодо сприяння переходу на нові лікарські форми для дітей наведено в інструкціях та аналітичних довідках у безкоштовному посібнику зі СНІДу (348).

### **Контрольний перелік для впровадження нових препаратів та поступової відмови від старих**

Впровадження нових лікарських або діагностичних засобів є одним з найбільш складних та непередбачуваних заходів у будь-якій програмі протидії ВІЛ і, відповідно, є важким завданням для осіб, які визначають політику, фахівців з управління закупівлями та постачанням і виробників. При плануванні впровадження нової продукції слід враховувати наведені нижче фактори, пов'язані з управлінням закупівлями та постачанням.

Чи знаходиться препарат під патентним захистом або іншим захистом інтелектуальної власності, що обмежує доступ до генеричних лікарських форм препарату у вашій країні? У країнах із середнім рівнем доходів доступ до генеричних лікарських форм препарату здебільшого обмежений. Якщо так, можна звернутись за консультацією до ВООЗ (418).

Чи засіб зареєстрований для використання у вашій країні? Якщо ні, слід розглянути можливість отримання тимчасового дозволу і, разом з тим, прискорити офіційні реєстраційні процеси для майбутніх закупівель. Цю

інформацію повинен надати національний регуляторний орган. Незважаючи на те, що за реєстрацію відповідає виробник, процес реєстрації лікарського засобу може бути тривалим і вартісним.

☑ Яким буде прогнозований попит на засіб, враховуючи очікувані темпи затвердження? Дуже важко точно спрогнозувати темпи споживання, які слід враховувати при складанні графіків замовлень та поставок. Більш високий рівень споживання може призвести до вичерпання запасів, якщо планом закупівель це не було передбачено, тоді як більш повільний темп споживання може призвести до закінчення термінів придатності запасів, якщо у графіку закупівель було припущено більш швидке споживання. Фахівці з управління закупівлями та постачанням мають належним чином контролювати темпи споживання та мати наготові стратегії зниження ризиків. У разі швидкого споживання слід повідомити постачальників для забезпечення можливості термінового замовлення. У разі повільнішого споживання постачальникам слід запропонувати здійснювати поставки поступово, відповідно до потреб країни, поки не буде використано весь замовлений обсяг. Замовлення великого обсягу має переваги з огляду на економію, проте постачальники мають діяти у досить гнучкий спосіб, щоб відправляти продукцію відповідно до національного попиту, запобігаючи втраті продукції через закінчення терміну придатності. При розробці планів зниження ризиків фахівцям з управління закупівлями та постачанням рекомендовано працювати спільно з керівниками програм протидії ВІЛ, враховуючи труднощі щодо точного прогнозування попиту та темпів затвердження.

☑ Як впровадження нового засобу вплине на використання наявних лікарських та діагностичних засобів? Якщо не буде рекомендовано припинення застосування певного засобу через значний рівень токсичності або з інших причин, фахівці з управління закупівлями та постачанням завжди мають враховувати оптимальне використання наявних запасів і контролювати замовлення до повного переходу на нову продукцію задля уникнення втрат.

☑ Як придбання нового засобу вплине на бюджет закупівель? Фахівці з управління закупівлями та постачанням можуть потребувати консультацій з великими міжнародними замовниками для розрахування очікуваної ціни і розподілу в межах бюджету фінансування наявних та нових засобів. У деяких випадках відсутність достатнього фінансування затримувала повний перехід на нову продукцію, яка була дорожчою, або призводила до вичерпання запасів наявних засобів.

☑ Який термін придатності засобу і як він може вплинути на стратегію закупівель та розповсюдження препарату в країні?

☑ Чи має новий продукт будь-які особливі вимоги до транспортування чи зберігання, наприклад, дотримання температурного режиму? Слід розглянути можливість адаптації наявних приміщень до нових умов зберігання.

☑ Який виробничий статус нового препарату? Який мінімальний обсяг замовлення встановлено постачальником та якими є очікувані терміни виконання замовлення від розміщення до доставки? Щодо продукції зниженого попиту, виробники можуть прийняти рішення про виготовлення

засобу тільки після того, як вони переконуються у рентабельності такого замовлення.

☑ Якщо нові засоби потрібні у невеликому обсязі, фахівці з управління закупівлями та постачанням мають розглянути можливість співпраці з сусідніми країнами або міжнародними організаціями для проведення спільних закупівель і досягнення такого обсягу замовлення, який влаштовує виробника. Застосування такої стратегії може бути доцільним при замовленні лікарських засобів для АРТ другого і третього ряду, а також АРВ-препаратів для дітей.

☑ Особи, які визначають політику, та фахівці з управління закупівлями і постачанням можуть проконсультуватись з великими закупівельними організаціями й іншими обізнаними особами для отримання інформації щодо ситуації на ринку нових лікарських форм поки триває процес розроблення стратегії для впровадження цих засобів на державному рівні.

### **Фактори, які слід враховувати для визначення залишкового терміну придатності медичної продукції при доставці (419)**

Рішення щодо залишкового терміну придатності медичної продукції мають ґрунтуватись на реалістичному аналізі ситуації і адаптуватись до кожного імпортера після ретельного оцінювання ризиків з урахуванням наведених нижче критеріїв. Термін слід визначати, спираючись на відповідні фактори, зокрема із врахуванням категорії та типу продукції, обсягу запасів, часу на виготовлення і транспортування, терміну виконання місцевого замовлення, умов зберігання, ланцюга доставки та наявності ресурсів у країні чи регіоні одержувача.

Постачальники, покупці та одержувачі мають укласти угоди, що охоплюють відповідні обов'язки кожної зі сторін, зокрема із визначенням залишкового терміну придатності або дати закінчення терміну придатності.

Продукцію слід транспортувати, отримувати, зберігати та розповсюджувати відповідно до вимог зберігання та належної практики розповсюдження, визначених ВООЗ (420). Особливу увагу слід приділяти продукції із чутливістю до температури, світла та вологи.

Продукція, що поставляється виробником або постачальником, має відповідати вимогам політики національного уряду та рекомендаціям щодо залишкового терміну придатності, наведеним у поточній настанові.

Продукція повинна мати відповідне маркування. Маркування має містити термін придатності, період повторного тестування або дату закінчення терміну придатності.

Отриману продукцію слід перевірити, щоб визначити можливі неякісні та фальсифіковані продукти. Зокрема слід переконатися, що термін придатності не підроблено (421).

Якщо для продукції було встановлено різні періоди залишкового терміну зберігання, одержувачі мають переконатись, що продукція відповідає вимогам щодо залишкового терміну придатності у передбачуваному місці зберігання, наприклад, на центральному складі, регіональному складі, в експериментальному центрі або у пункті отримання користувачами.

Державна ліцензія на імпорт, за необхідності, має бути отримана на основі наявної інформації, зокрема із зазначенням терміну придатності, що надасть можливість розрахувати залишковий термін зберігання та допоможе у прискоренні реєстрації.

За необхідності, постачальники, отримувачі та національні регуляторні органи можуть домовитись про відхилення від політики щодо залишкового терміну придатності. Якщо залишковий термін придатності менший за передбачений політикою, слід переконатися, що запас буде спожито до закінчення цього терміну, а лікарський засіб надійде до кінцевих споживачів з достатнім терміном придатності для повного його використання.

Щоб переконатися у дотриманні критеріїв, наведених вище, ризик слід оцінювати з урахуванням таких міркувань:

- оцінювання потреб;
- тип продукції: різні наслідки впливу щодо безпеки для пацієнтів при застосуванні фармацевтичних засобів, вакцин, медичних виробів та засобів для діагностики *in vitro*;
- дата звершення терміну придатності: допомагає оцінити залишковий термін придатності під час доставки;
- дотримання рекомендацій ВООЗ щодо належного зберігання та розповсюдження (418);
  - термін доставки на склад;
  - умови зберігання;
  - обіг запасів;
  - час доставки зі складу до кінцевого користувача;
  - частота поповнення запасів – частота замовлень (на основі споживання): отримувачі та кінцеві споживачі повинні регулярно перевіряти, що наявні на складі лікарські засоби, залучено до обігу або використано протягом залишкового терміну придатності, і коригувати обсяг замовлення для забезпечення повного використання лікарських засобів впродовж залишкового терміну придатності;
  - оцінювання фактичних потреб для забезпечення використання лікарських засобів протягом терміну придатності;
  - надзвичайні ситуації: під час надзвичайної ситуації політика щодо залишкового терміну придатності має бути чітко визначена, щоб гарантувати вчасне надходження життєво важливих лікарських засобів і покриття потреб у разі зростання попиту;
  - логістичні аспекти: розташування складських приміщень, вимоги до транспортування, кількість транспортних засобів та їх відповідне оснащення впливатимуть на швидкість доставки, а отже, на впевненість у тому, що продукція буде використана до закінчення терміну придатності;
  - специфіка діяльності: залежно від того, чи будуть медичні вироби розподіляти в межах національної програми або управління безпосередньо провадитиметься імпортером поза національною програмою, матиме значення для визначення терміну доставки кінцевому споживачу. Місце призначення, тобто національні склади або установи імпортерів чи кінцевих споживачів, також є фактором, що впливає на швидкість доставки.

## **Корисні ресурси з управління закупівлями та постачанням**

Цей документ не охоплює всіх технічних питань, що стосуються управління ланцюгами постачання. У переліку заходів з управління закупівлями та постачанням (422) наведено корисні заходи, класифіковані за технічною сферою та видавничою організацією.

### **7.14. Лабораторні та діагностичні послуги**

#### **Огляд**

Впровадження рекомендацій, наведених у поточній настанові, потребуватиме розширення доступу до лабораторних та діагностичних послуг.

Щоб забезпечити точність та надійність діагностичних послуг, необхідно створити і посилити відповідні системи забезпечення якості. В одній країні може існувати велика кількість діагностичних закладів, а саме – лабораторії, заклади охорони здоров'я матері та дитини, заклади з тестування та консультування щодо ВІЛ і пункти тестування на рівні громади. Тому необхідно спланувати та затвердити всебічний мережевий підхід до вибору діагностичних і лабораторних систем. Через те, що на ринок виходить все більше діагностичних тестів і систем з можливістю використання у місці надання медичних послуг, необхідно забезпечити використання високоякісних діагностичних методів та обладнання. Необхідно підготувати стратегічні плани для відповідного розташування та узгодженого використання платформ з тестування для забезпечення належної економічної доцільності.

Ефективність лабораторних та діагностичних послуг залежить від належного керівництва і управління для проведення таких заходів (423):

- посилення та розширення лабораторних і діагностичних послуг;
- підтримки спеціальної системи направлення зразків на дослідження;
- розширення доступу до діагностики ВІЛ, зокрема з проведенням діагностики у немовлят, визначенням кількості клітин CD4 і тестуванням на вірусне навантаження;
- підтримки розширення діагностичних послуг таким чином, щоб вони включали діагностику у пункті надання медичних послуг;
- професійна підготовка та атестація медичних працівників, які проводять тестування;
- забезпечення високоякісної діагностики та створення планів її впровадження, зокрема забезпечення якості.

ВООЗ та Центри з контролю і профілактики захворювань розробили посібник з рекомендаціями щодо підходів до забезпечення якості при проведенні тестування у пунктах надання медичних послуг та лабораторіях у країнах з низьким та середнім рівнем доходів (рисунок 7.9) (424).





**Рисунок 7.9. Три етапи забезпечення якості діагностики**

### **Посилення та розширення лабораторних і діагностичних послуг**

Наведені нижче аспекти є важливими для посилення ефективності мережі лабораторних та діагностичних послуг з огляду на впровадження рекомендацій, наведених у цій настанові:

- затвердження національних стратегічних планів та політики щодо лабораторних послуг;
- аналіз наявних методів діагностики із врахуванням їхньої ефективності та визначення операційних характеристик для відбору оптимальної продукції перед впровадженням;
- проведення стратегічного планування та оптимізація діагностичної мережі для належного розміщення і узгодження платформ тестування для забезпечення раціонального використання та економічної доцільності;
- розширення поточних діагностичних мереж та проведення моніторингу; децентралізація та інтеграція тестування і діагностичних послуг;
- виділення відповідних ресурсів для своєчасного постачання діагностичних тестів; забезпечення кадровими та фінансовими ресурсами;
- рекомендації щодо процедури та надання медичних послуг.

### **Підтримка спеціальної системи відправлення зразків на дослідження**

Якщо тестування у пункті надання медичної допомоги недоступне, необхідно посилити системи відправлення зразків до лабораторії та процедури взяття і обробки зразків для розширення доступу до тестування на вірусне навантаження, а також для проведення інших досліджень. Для створення та посилення інтегрованої, ефективної, безпечної та економічно доцільної системи відправлення зразків необхідно забезпечити надійне транспортування із дотриманням відповідних умов для зразків цільної крові, плазми крові, СКК та інших потенційних типів зразків. Також слід забезпечити оперативне належне повернення результатів тестів до того ж закладу, який направив зразки, для подальшого початку лікування. Інтеграція систем відправлення зразків для тестування при різних захворюваннях може стати корисним чинником для ефективного використання наявних процедур та підвищення результативності різних програм.

### **Розширення доступу до діагностики ВІЛ**

У даній настанові рекомендовано використання декількох методів діагностики ВІЛ, зокрема проведення діагностики немовлят, визначення кількості клітин CD4 і тестування на вірусне навантаження. Це потребуватиме постійного посилення наявних лабораторних послуг та поетапного розширення моніторингу у віддалених закладах. Це може включати:

- посилення, застосування та інтеграцію діагностичних процедур у межах наявних мереж;
- забезпечення закладів охорони здоров'я та лабораторій відповідною інфраструктурою, кадровими ресурсами, технологіями і програмами обслуговування із дотриманням належної якості, а також проведення нагляду, моніторингу управління ланцюгами поставок та впровадження програм підвищення якості;
- оптимізацію масштабного централізованого лабораторного тестування і тестування у пункті надання медичної допомоги із наданням пріоритету пацієнтам, що зазнають найвищого ризику захворюваності та смертності.

**Таблиця 7.6. Багаторівнева мережа лабораторій на різних рівнях системи надання медичної допомоги**

<b>Рівень надання медичних послуг</b>	<b>Лабораторні послуги</b>	<b>Заходи із забезпечення якості</b>	<b>Кадрові ресурси</b>
Національна референсна лабораторія	ІФА для діагностики. Визначення кількості клітин CD4 з високою пропускнуою здатністю. Молекулярні дослідження для	Впровадження заходів із забезпечення якості наданих послуг. Валідація тестування у пункті надання допомоги.	Старший лабораторний персонал. Завідувачі лабораторією. Викладачі.

Рівень надання медичних послуг	Лабораторні послуги	Заходи із забезпечення якості	Кадрові ресурси
	діагностики ВІЛ, зокрема з тестуванням на вірусне навантаження, кількісним і якісним тестуванням у немовлят. Визначення резистентності до АРВ-препаратів.	Підготовка та сертифікація. Координація забезпечення якості. Кваліфікаційне випробування. Підтверджувальне тестування. Збір та аналіз даних. Коригуючі заходи.	Старші лаборанти.
Регіональна або обласна референсна лабораторія	ІФА для діагностики. Визначення кількості клітин CD4 з високою пропускнуою здатністю. Молекулярні дослідження для діагностики ВІЛ, зокрема з тестуванням на вірусне навантаження, кількісним і якісним тестуванням у немовлят.	Діагностичні експрес-тести, тести на визначення кількості клітин CD4 у пункті надання медичної допомоги, діагностика немовлят і тестування на вірусне навантаження. Впровадження заходів із забезпечення якості наданих послуг. Координація регіональної підготовки та забезпечення якості. Збір та аналіз даних. Коригуючі заходи.	Завідувачі лабораторією. Викладачі. Старші лаборанти.
Районна лабораторія	ІФА для діагностики. Визначення кількості клітин CD4 з високою пропускнуою здатністю. Діагностика немовлят, тестування на вірусне навантаження та визначення кількості клітин CD4 у пункті надання медичної допомоги.	Впровадження заходів із забезпечення якості наданих послуг. Контролюючі органи. Коригуючі заходи.	Лаборанти. Молодші лаборанти.

Рівень надання медичних послуг	Лабораторні послуги	Заходи із забезпечення якості	Кадрові ресурси
	<p>Діагностичні експрес-тести на ВІЛ, біохімічні, гематологічні та мікробіологічні дослідження.</p> <p>Взяття зразків цільної крові та/або зразків СКК.</p>		
Первинна медико-санітарна допомога	<p>Діагностичні експрес-тести на ВІЛ.</p> <p>Діагностика немовлят, тестування на вірусне навантаження та визначення кількості клітин CD4 у пункті надання медичної допомоги.</p> <p>Взяття зразків цільної крові та/або зразків СКК.</p>	Впровадження заходів із забезпечення якості наданих послуг.	<p>Підготовлені медичні працівники первинної ланки, як-от медсестри та клінічний персонал.</p> <p>Підготовлений медичний персонал та працівники без спеціальної освіти.</p>
Заходи на рівні громади	<p>Діагностичні експрес-тести на ВІЛ.</p> <p>Взяття зразків крові з пальця та/або зразків СКК для тестування.</p>	Впровадження заходів із забезпечення якості наданих послуг.	Громадські медичні працівники.

### 7.15. Зв'язок з лабораторією

#### Рекомендація (2016 р.)

Можна розглянути застосування електронних засобів зв'язку для передачі результатів тестів, скорочуючи затримку при обробці результатів діагностики немовлят та очікуванні інших результатів важливих лабораторних досліджень (*умовна рекомендація, низька якість доказових даних*).

*Джерело: Зведена настанова ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я, друге видання, 2016 р. (3).*

Децентралізація лікування ВІЛ на нижчих рівнях системи охорони здоров'я дозволила розширити доступ до послуг та покращити результати. Однією з проблем надання медичної допомоги у віддалених закладах охорони здоров'я є забезпечення швидкої та надійної обробки результатів лабораторних досліджень. Відсутність ефективних систем транспортування зразків може призвести до затримок або втрати результатів, що, зі свого боку, може затримати прийняття клінічних рішень.

Хоча цю проблему можна частково вирішити шляхом використання обладнання або експрес-тестів у пункті надання медичної допомоги, що дозволить отримати результати того ж дня, тобто у день взяття зразків, проте за відсутності необхідного обладнання і швидких тестів слід застосовувати альтернативні методи для зведення до мінімуму затримки обробки важливих результатів лабораторних досліджень, зокрема при діагностиці немовлят. Використання SMS/GSM/GPRS-принтерів може допомогти у вирішенні цієї проблеми, оскільки у лабораторій з'явиться можливість пересилати повідомлення до клініки у режимі реального часу за допомогою стандартних телекомунікаційних мереж. У низці країн вже впроваджено надійні програми, в яких використовують SMS/GSM/GPRS-принтери, зокрема у Кенії, Мозамбіку, Руанді, Південній Африці, Замбії та Зімбабве. Декілька інших країн перебувають на етапі впровадження або використовують у пілотному режимі SMS/GSM/GPRS-принтери.

#### **Обґрунтування та доказові дані**

Було проведено систематичний огляд щодо скорочення термінів обробки результатів тестування немовлят на ВІЛ, в якому особливу увагу приділили можливостям використання електронної системи надання результатів (425). Найвищі показники смертності серед ВІЛ-позитивних немовлят було відзначено у перші три місяці життя, проте рання діагностика ВІЛ та негайний початок АРТ можуть значно знизити цей ризик (426). Терміни обробки результатів досліджень за допомогою традиційних систем з використанням паперових носіїв можуть становити до двох місяців, що призводить до втрати матерів та їхніх немовлят з подальшого спостереження і підвищення показника дитячої смертності за умови відкладення лікування.

При проведенні огляду було виявлено 11 досліджень з Африки, за даними яких, використання SMS/GPRS-принтерів зменшило час обробки на 17 днів (з 68 до 51 дня), причому в декількох дослідженнях повідомляли про обробку результатів менше ніж за 20 днів. Якість доказових даних вважали низькою через відсутність рандомізації і даних про клінічний вплив. Оскільки існує ймовірність, що подібної ефективності можна досягти і стосовно інших результатів лабораторних досліджень, електронну систему надання результатів можна використовувати і для інших досліджень, зокрема при

визначенні кількості клітин CD4, тестуванні на вірусне навантаження та проведенні інших досліджень, не пов'язаних з ВІЛ.

### **Вартість**

Жодних формальних аналізів економічної доцільності не проводили. Проте Група з розробки настанови вважає, що витрати на впровадження цього заходу будуть компенсовані значною користю для здоров'я, пов'язаною з раннім виявленням ВІЛ-позитивних немовлят.

### **Справедливість**

Впровадження цієї технології сприятиме розширенню доступу до отримання лабораторних результатів у сільській місцевості, тому Група з розробки настанови вважає, що це покращить дотримання принципу рівності.

### **Доцільність**

Доцільність вже було підтверджено шляхом застосування SMS/GMS/GPRS-принтерів за різних умов.

### **Міркування щодо впровадження**

Належне покриття мережі мобільного зв'язку, технічне обслуговування, усунення неполадок та наявність системи забезпечення витратними матеріалами для принтерів є ключовими моментами для використання цього методу, надання достатнього покриття та безперебійного обслуговування.

Під час впровадження цих заходів слід враховувати необхідність гарантування безпеки даних та конфіденційності даних пацієнтів.

### **Прогалини у наукових дослідженнях**

При проведенні подальших досліджень слід оцінити клінічний вплив використання SMS/GSM/GPRS-принтерів на показники втрати з подальшого спостереження, рівень смертності та захворюваності. Існує необхідність в оцінюванні практичності та впливу застосування SMS/GSM/GPRS-принтерів й інших технологій з обробки результатів низки важливих лабораторних досліджень.

## **Література**

1. 2020 global AIDS update – seizing the moment – tackling entrenched inequalities to end epidemics. Geneva: UNAIDS; 2020 ([https://www.unaids.org/sites/default/fis/media\\_asset/2020\\_global-aids-report\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/fis/media_asset/2020_global-aids-report_en.pdf), accessed 1 June 2021).
2. Ford N, Ball A, Baggaley R, Vitoria M, Low-Beer D, Penazzato M, et al. The WHO public health approach to HIV treatment and care: looking back and looking ahead. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:e76–86.
3. 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://apps.who.int/iris/handle/10665/208825>, accessed 1 June 2021).
4. Haas AD, Zaniewski E, Anderegg N, Ford N, Fox MP, Vinikoor M, et al. Retention and mortality on antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: collaborative analyses of HIV treatment programmes. *J Int AIDS Soc.* 2018;21:e25084.
5. Wolff MJ, Cortes CP, Mejia FA, Padgett D, Belaunzaran-Zamudio P, Grinsztejn B, et al. Evaluating the care cascade after antiretroviral therapy initiation in Latin America. *Int J STD AIDS.* 2018;29:4–12.

6. Kariminia A, Law M, Davies MA, Vinikoor M, Wools-Kaloustian K, Leroy V, et al. Mortality and losses to follow-up among adolescents living with HIV in the IeDEA global cohort collaboration. *J Int AIDS Soc.* 2018;21:e25215.
7. Abuogi LL, Smith C, McFarland EJ. Retention of HIV-infected children in the first 12 months of anti-retroviral therapy and predictors of attrition in resource limited settings: a systematic review. *PLoS One.* 2016;11:e0156506.
8. Kaplan S, Nteso KS, Ford N, Boule A, Meintjes G. Loss to follow-up from antiretroviral therapy clinics: a systematic review and meta-analysis of published studies in South Africa from 2011 to 2015. *South Afr J HIV Med.* 2019;20:984.
9. Consolidated guidelines on HIV testing services, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336323>, accessed 1 June 2021).
10. Kelly N, Maokola W, Mudasiru O, McCoy SI. Interventions to improve linkage to HIV care in the era of «treat all» in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019;16:292–303.
11. Beckham SW, Beyrer C, Luckow P, Doherty M, Negussie EK, Baral SD. Marked sex differences in all-cause mortality on antiretroviral therapy in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2016;19:21106.
12. Hensen B, Baggaley R, Wong VJ, Grabbe KL, Shaffer N, Lo YR, et al. Universal voluntary HIV testing in antenatal care settings: a review of the contribution of provider-initiated testing & counselling. *Trop Med Int Health.* 2012;17:59–70.
13. Consolidated guidelines on HIV testing services for a changing epidemic: policy brief. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/329966>, accessed 1 June 2021).
14. Fox M, Rosen S. Systematic review of interventions to facilitate linkage to care to support development of the WHO 2015 consolidated guidelines for the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Unpublished, 2015.
15. Tucker JD, Tso LS, Hall B, Ma Q, Beanland R, Best J, et al. Enhancing public health HIV interventions: a qualitative meta-synthesis and systematic review of studies to improve linkage to care, adherence, and retention. *EBioMedicine.* 2017;17:163–71.
16. Duncombe C, Rosenblum S, Hellmann N, Holmes C, Wilkinson L, Biot M, et al. Reframing HIV care: putting people at the centre of antiretroviral delivery. *Trop Med Int Health.* 2015;20:430–47.
17. Grimsrud A, Bygrave H, Doherty M, Ehrenkranz P, Ellman T, Ferris R, et al. Reimagining HIV service delivery: the role of differentiated care from prevention to suppression. *J Int AIDS Soc.* 2016;19:21484.
18. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy: policy brief. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255885>, accessed 1 June 2021).
19. Differentiated service delivery for HIV treatment: summary of published evidence. Geneva: International AIDS Society; 2020 (<http://www.differentiatedservicedelivery.org/Portals/0/adam/Content/RE6PRDa1JEC5gcLSEBd9Xw/File/Summary%20of%20published%20evidence.pdf>, accessed 1 June 2021).
20. Ford N, Geng E, Ellman T, Orrell C, Ehrenkranz P, Sikazwe I, et al. Emerging priorities in HIV service delivery. *PLoS Med.* 2020;17:e1003028.
21. Key considerations for differentiated antiretroviral therapy delivery for specific populations: children, adolescents, pregnant and breastfeeding women and key populations. Geneva:

- World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/258506>, accessed 1 June 2021).
22. Tsondai PR, Wilkinson LS, Grimsrud A, Mdlalo PT, Ullauri A, Boulle A. High rates of retention and viral suppression in the scale-up of antiretroviral therapy adherence clubs in Cape Town, South Africa. *J Int AIDS Soc.* 2017;20:21649.
  23. Kehoe K, Boulle A, Tsondai PR, Euvrard J, Davies MA, Cornell M. Long-term virologic responses to antiretroviral therapy among HIV-positive patients entering adherence clubs in Khayelitsha, Cape Town, South Africa: a longitudinal analysis. *J Int AIDS Soc.* 2020;23:e25476.
  24. Kaplan SR, Oosthuizen C, Stinson K, Little F, Euvrard J, Schomaker M, et al. Contemporary disengagement from antiretroviral therapy in Khayelitsha, South Africa: a cohort study. *PLoS Med.* 2017;14:e1002407.
  25. Cassidy T, Keene C, Lebelo K, Grimsrud A, Wilkinson L. Twenty-four month retention and viral load outcomes from a non-inferiority cluster randomized trial of extending ART dispensing intervals to 6-monthly in adherence clubs. 23rd International AIDS Conference, 6–10 July 2020 (<http://programme.aids2020.org/Abstract/Abstract/11592>, accessed 1 June 2021).
  26. Tshuma N, Mosikare O, Yun JA, Alaba OA, Maheedhariah MS, Muloongo K, et al. Acceptability of community-based adherence clubs among health facility staff in South Africa: a qualitative study. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:1523–31.
  27. Nicols B, Fatti G, Cele R, Leodeba N, Maotoe T, Sejana M. Economic evaluation of differentiated service delivery models for ART service delivery from a cluster-randomized trial in Lesotho: cost to provider and cost to patient. 23rd International AIDS Conference, 6–10 July 2020 (<https://programme.aids2020.org/Search/Search?search=PEE1626>, accessed 1 June 2021).
  28. Wilkinson L, Moyo F, Henwood R, Runeyi P, Patel S, de Azevedo V, et al. Youth ART adherence clubs: outcomes from an innovative model for HIV positive youth in Khayelitsha, South Africa. 21st International AIDS Conference, 18–22 July 2016, Durban, South Africa ([https://differentiatedservicedelivery.org/Portals/0/adam/Content/sfIyJk7W3E6yrfBwB4jtw/File/11.%20Wilkinson%20Poster%20Youth%20clubs%20\(AIDS%202016\)-1-2.pdf](https://differentiatedservicedelivery.org/Portals/0/adam/Content/sfIyJk7W3E6yrfBwB4jtw/File/11.%20Wilkinson%20Poster%20Youth%20clubs%20(AIDS%202016)-1-2.pdf), accessed 1 June 2021).
  29. Tsondai P, Wilkinson L, Henwood R, Ullauri A, Cassidy T, Tutu S. Retention and viral suppression outcomes of patients enrolled in family ART adherence clubs in Cape Town, South Africa. 9th IAS Conference on HIV Science 2017; 23–26 July 2017, Paris, France (<https://programme.ias2017.org/Abstract/Abstract/2356>, accessed 1 June 2021).
  30. Lebelo K, Cassidy T, Duran L, Bhardwaj V, Mantangana N, Mdani L et al. Integrated postnatal clubs show improved maternal viral load completion and infant testing uptake compared to historical controls in Khayelitsha, South Africa. 23rd International AIDS Conference, 6–10 July 2020 (<http://programme.aids2020.org/Abstract/Abstract/7275>, accessed 1 June 2021).
  31. Athura S, Weikum D, Ajulong C. Leaving no one behind: assessing the impact of MSM community-based adherence clubs on retention and viral load suppression in Uganda. 23rd International AIDS Conference, 6–10 July 2020, (<http://programme.aids2020.org/Abstract/Abstract/5648>, accessed 1 June 2021).
  32. Finci I, Flores A, Gutierrez Zamudio AG, Matsinhe A, de Abreu E, Issufo S, et al. Outcomes of patients on second- and third-line ART enrolled in ART adherence clubs in Maputo, Mozambique. *Trop Med Int Health.* 2020;25:1496–1502.



33. Decroo T, Koole O, Remartinez D, dos Santos N, Dezembro S, Jofrisse M, et al. Four-year retention and risk factors for attrition among members of community ART groups in Tete, Mozambique. *Trop Med Int Health*. 2014;19:514–21.
34. Tukei BB, Fatti G, Tiam A, Ngorima-Mabhena N, Tukei VJ, Tshabalala I, et al. Twelve-month outcomes of community-based differentiated models of multimonth dispensing of ART among stable HIV-infected adults in Lesotho: a cluster-randomized noninferiority trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85:280–91.
35. Fatti G, Ngorima-Mabhena N, Mothibi E, Muzenda T, Choto R, Kasu T, et al. Outcomes of three- versus six-monthly dispensing of antiretroviral treatment (ART) for stable HIV patients in community ART refill groups: a cluster-randomized trial in Zimbabwe. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;84:162–72.
36. Rasschaert F, Telfer B, Lessitala F, Decroo T, Remartinez D, Biot M, et al. A qualitative assessment of a community antiretroviral therapy group model in Tete, Mozambique. *PLoS One*. 2014;9:e91544.
37. Auld AF, Shiraishi RW, Couto A, Mbofana F, Colborn K, Alfredo C, et al. A decade of antiretroviral therapy scale-up in Mozambique: evaluation of outcome trends and new models of service delivery among more than 300,000 patients enrolled during 2004–2013. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73:e11–22.
38. Bochner AF, Meacham E, Mhungu N, Manyanga P, Petracca F, Muserere C, et al. The rollout of community ART refill groups in Zimbabwe: a qualitative evaluation. *J Int AIDS Soc*. 2019;22:e25393.
39. Mantell JE, Masvawure TB, Mapingure M, Apollo T, Gwanzura C, Block L, et al. Engaging men in HIV programmes: a qualitative study of male engagement in community-based antiretroviral refill groups in Zimbabwe. *J Int AIDS Soc*. 2019;22:e25403.
40. Kagimu D, Egessa J, Oucul L, Senyonga E. Overcoming barriers to access of HIV/AIDS services among female sex workers through differentiated service delivery models, TASO Entebbe experience. 24th International AIDS Conference, 23–27 June 2018, Amsterdam, Netherlands (<https://programme.aids2018.org/Abstract/Index>, accessed 1 June 2021).
41. Mwamba D, Herce M, Wa Mwanza M, Thulani R. Community adherence group (CAG) for HIV viremic patients: early lessons learnt from Lusaka, Zambia. 10th IAS Conference on HIV Science, 21–24 July 2019, Mexico City, Mexico (<https://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/1483>, accessed 1 June 2021).
42. Jobarteh K, Shiraishi RW, Malimane I, Samo Gudo P, Decroo T, Auld AF, et al. Community ART support groups in Mozambique: the potential of patients as partners in care. *PLoS One*. 2016;11:e0166444.
43. Ssonko C, Gonzalez L, Mesic A, da Fonseca MS, Achar J, Safar N, et al. Delivering HIV care in challenging operating environments: the MSF experience towards differentiated models of care for settings with multiple basic health care needs. *J Int AIDS Soc*. 2017;20:21654.
44. Alamo ST, Wagner GJ, Ouma J, Sunday P, Marie L, Colebunders R, et al. Strategies for optimizing clinic efficiency in a community-based antiretroviral treatment programme in Uganda. *AIDS Behav*. 2013;17:274–83.
45. Christ B, van Dijk J, Ballif M, Nyandoro T, Reichmuth M, Mukondwa W. Differentiated antiretroviral therapy delivery in rural Zimbabwe: availability, needs and challenges. *OSF Preprints*. 2020 August 12. doi:10.31219/osf.io/zipq2e.

46. Obua C, Kayiwa J, Waako P, Tomson G, Balidawa H, Chalker J, et al. Improving adherence to antiretroviral treatment in Uganda with a low-resource facility-based intervention. *Glob Health Action*. 2014;7:24198.
47. Babigumira JB, Castelnuovo B, Stergachis A, Kiragga A, Shaefer P, Lamorde M et al. Cost-effectiveness of a pharmacy-only refill program in a large urban HIV/AIDS clinic in Uganda. *PLoS One*. 2011;6:e18193.
48. Wringe A, Cawley C, Szumilin E, Salumu L, Amoros Quiles I, Pasquier E, et al. Retention in care among clinically stable antiretroviral therapy patients following a six-monthly clinical consultation schedule: findings from a cohort study in rural Malawi. *J Int AIDS Soc*. 2018;21:e25207.
49. Bosomprah S, Zulu I, Herce M, Mulenga L, Shah M, Sikazwe I. Differentiated service delivery for HIV care: the fast track experience from Zambia. 2020 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 8–11 March 2020, Boston, MA, USA (<https://www.croiconference.org/abstract/differentiated-service-delivery-for-hiv-care-the-fast-track-experience-from-zambia>, accessed 1 June 2021).
50. Mesic A, Fontaine J, Aye T, Greig J, Thwe TT, Moreto-Planas L, et al. Implications of differentiated care for successful ART scale-up in a concentrated HIV epidemic in Yangon, Myanmar. *J Int AIDS Soc*. 2017;20:21644.
51. Kim MH, Wanless RS, Caviness AC, Golin R, Amzel A, Ahmed S, et al. Multimonth prescription of antiretroviral therapy among children and adolescents: experiences from the Baylor International Pediatric AIDS Initiative in 6 African countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;78(Suppl. 2):S71–80.
52. Bacha JM, Aririguzo LC, Mng'ong'o V, Malingoti B, Wanless RS, Ngo K, et al. The Standardized Pediatric Expedited Encounters for ART Drugs Initiative (SPEEDI): description and evaluation of an innovative pediatric, adolescent, and young adult antiretroviral service delivery model in Tanzania. *BMC Infect Dis*. 2018;18:448.
53. Mpima D, Birungi J, Makabayi R, Kanters S, Luzze C. Community antiretroviral therapy (ART) delivery models for high patient retention and sustaining good adherence: The AIDS Support Organisation (TASO) operational research findings, CDC/PEPFAR funded project in Uganda. 7th IAS Conference on HIV Science, 30 June–3 July 2013, Kuala Lumpur, Malaysia.
54. Vogt F, Kalenga L, Lukela J, Salumu F, Diallo I, Nico E, et al. Brief report: decentralizing ART supply for stable HIV patients to community-based distribution centers: program outcomes from an urban context in Kinshasa, DRC. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74:326–31.
55. Fox MP, Pascoe S, Huber AN, Murphy J, Phokojoe M, Gorgens M, et al. Adherence clubs and decentralized medication delivery to support patient retention and sustained viral suppression in care: Results from a cluster-randomized evaluation of differentiated ART delivery models in South Africa. *PLoS Med*. 2019;16:e1002874.
56. Hendriksz F, Dube T, Strydom B, Banoo S. Centralized dispensing and alternative pick up points increases access to ARVs in Zambia. 10th IAS Conference on HIV Science, 21–24 July 2019, Mexico City, Mexico (<https://programme.ias2019.org/PAGMaterial/eposters/2871.pdf>, accessed 1 June 2021).
57. Shoopala N, Baughman A, Mengistu A, Mitruka K, Woelk G, Mutandi G. Outcomes of community-based antiretroviral treatment program in Namibia. 2020 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 8–11 March 2020, Boston, MA, USA (<https://www.croiconference.org/abstract/outcomes-of-community-based-antiretroviral-treatment-program-in-namibia>, accessed 1 June 2021).
58. Cornell M, Dovel K. Reaching key adolescent populations. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13:274–80.

59. Selke HM, Kimaiyo S, Sidle JE, Vedanthan R, Tierney WM, Shen C, et al. Task-shifting of antiretroviral delivery from health care workers to persons living with HIV/AIDS: clinical outcomes of a community-based program in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:483–90.
60. Leisegang R, Calkins K, Cotton M, Cleary S, Karamchand S, Hammann F. HIV+ patients receiving ARVs through home delivery: does it matter? A causal analysis. 2020 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 8–11 March 2020, Boston, MA, USA (<https://www.croiconference.org/abstract/hiv-patients-receiving-antiretroviral-drugs-through-home-delivery-a-causal-analysis>, accessed 1 June 2021).
61. Vu L, Waliggo S, Zieman B, Jani N, Buzaalirwa L, Okoboi S, et al. Annual cost of antiretroviral therapy among three service delivery models in Uganda. *J Int AIDS Soc*. 2016;19:20840.
62. Long L, Kuchukhidze S, Pascoe S, Nichols B, Fox M, Cele R. Retention in care and viral suppression in differentiated service delivery models for HIV treatment in sub-Saharan Africa: a rapid systematic review. *J Int AIDS Soc*. 2020;23:e25640.
63. Updated recommendations on service delivery for the treatment and care of people living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/341052>, accessed 1 June 2021).
64. WHO global strategy on people-centred and integrated health services: interim report. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/155002>, accessed 1 June 2021).
65. Zanolini A, Sikombe K, Sikazwe I, Eshun-Wilson I, Somwe P, Bolton Moore C, et al. Understanding preferences for HIV care and treatment in Zambia: Evidence from a discrete choice experiment among patients who have been lost to follow-up. *PLoS Med*. 2018;15:e1002636.
66. Rabkin M, Strauss M, Mantell JE, Mapingure M, Masvawure TB, Lamb MR, et al. Optimizing differentiated treatment models for people living with HIV in urban Zimbabwe: findings from a mixed methods study. *PLoS One*. 2020;15:e0228148.
67. Eshun-Wilson I, Kim HY, Schwartz S, Conte M, Glidden DV, Geng EH. Exploring relative preferences for HIV service features using discrete choice experiments: a synthetic review. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2020;17:467–77.
68. Peitzmeier SM, Grosso A, Bowes A, Ceesay N, Baral SD. Associations of stigma with negative health outcomes for people living with HIV in the Gambia: implications for key populations. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68(Suppl. 2):S146–53.
69. Kennedy CE, Baral SD, Fielding-Miller R, Adams D, Dlodlu P, Sithole B, et al. «They are human beings, they are Swazi»: intersecting stigmas and the positive health, dignity and prevention needs of HIV-positive men who have sex with men in Swaziland. *J Int AIDS Soc*. 2013;16(Suppl. 3):18749.
70. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246200>, accessed 1 June 2021).
71. Beres L, Jingjia L, Aaron A, Khalifa B, Mody A, Schwartz S, et al. Patient-centered interventions to improve patient–provider interactions for patients living with HIV in low- and middle-income countries. In preparation.
72. UNAIDS, WHO. Global standards for quality health-care services for adolescents: a guide to implement a standards-driven approach to improve the quality of health care services for adolescents. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/183935>, accessed 1 June 2021).

73. Sabapathy K, Hensen B, Varsaneux O, Floyd S, Fidler S, Hayes R. The cascade of care following community-based detection of HIV in sub-Saharan Africa – a systematic review with 90–90–90 targets in sight. *PLoS One*. 2018;13:e0200737.
74. Ahmed S, Autrey J, Katz IT, Fox MP, Rosen S, Onoya D, et al. Why do people living with HIV not initiate treatment? A systematic review of qualitative evidence from low- and middle-income countries. *Soc Sci Med*. 2018;213:72–84.
75. WHO: addressing violence against women: key achievements and priorities. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/275982>, accessed 1 June 2021).
76. Seeley J, Bond V, Yang B, Floyd S, MacLeod D, Viljoen L, et al. Understanding the time needed to link to care and start ART in seven HPTN 071 (PopART) study communities in Zambia and South Africa. *AIDS Behav*. 2019;23:929–46.
77. Maughan-Brown B, Beckett S, Kharsany ABM, Cawood C, Khanyile D, Lewis L, et al. Poor rates of linkage to HIV care and uptake of treatment after home-based HIV testing among newly diagnosed 15- to 49-year-old men and women in a high HIV prevalence setting in South Africa. *AIDS Care*. 2021;33:70–9.
78. Nhassengo P, Cataldo F, Magaco A, Hoffman RM, Nerua L, Saide M, et al. Barriers and facilitators to the uptake of test and treat in Mozambique: a qualitative study on patient and provider perceptions. *PLoS One*. 2018;13:e0205919.
79. Eshun-Wilson I, Awotiwon A, Germann A, Amankwaa S, Ford N, Schwartz S, et al. The effects of community-based antiretroviral therapy initiation on HIV cascade outcomes: a living systematic review and meta-analysis. In preparation.
80. Ibiloye O, Decroo T, Eyona N, Eze P, Agada P. Characteristics and early clinical outcomes of key populations attending comprehensive community-based HIV care: experiences from Nasarawa State, Nigeria. *PLoS One*. 2018;13:e0209477.
81. Vu L, Tun W, Apicella L, Casalini C, Makyao N, Tsang S, et al. Community-based antiretroviral therapy (ART) delivery for female sex workers in Tanzania: intervention model and baseline findings. *AIDS Care*. 2020;32:729–34.
82. Reif L, Bertrand R, Rivera V, Joseph B, Anglade B, Pape JW, et al. A novel model of community cohort care for HIV-infected adolescents improves outcomes. *Top Antivir Med*. 2017;25(1 Suppl. 1):355s–6s.
83. Eholie SP, Badje A, Kouame GM, N'Takpe JB, Moh R, Danel C, et al. Antiretroviral treatment regardless of CD4 count: the universal answer to a contextual question. *AIDS Res Ther*. 2016;13:27.
84. Barnabas RV, Szpiro AA, van Rooyen H, Asiimwe S, Pillay D, Ware NC, et al. Community-based antiretroviral therapy versus standard clinic-based services for HIV in South Africa and Uganda (DO ART): a randomised trial. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e1305–15.
85. MacPherson P, Lalloo DG, Webb EL, Maheswaran H, Choko AT, Makombe SD, et al. Effect of optional home initiation of HIV care following HIV self-testing on antiretroviral therapy initiation among adults in Malawi: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:372–9.
86. Tun W, Apicella L, Casalini C, Bikaru D, Mbita G, Jeremiah K, et al. Community-based antiretroviral therapy (ART) delivery for female sex workers in Tanzania: 6-month ART initiation and adherence. *AIDS Behav*. 2019;23:142–52.
87. Transitioning to an optimal paediatric ARV formulary: implementation considerations: policy brief. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/273152>, accessed 1 June 2021).

88. Aung MN, Moolphate S, Kitajima T, Siriwarothai Y, Takamtha P, Katanyoo C, et al. Perceived stigma of HIV patients receiving task-shifted primary care service and its relation to satisfaction with health service. *J Infect Dev Ctries*. 2017;11:697–704.
89. Aung MN, Moolphate S, Kitajima T, Siriwarothai Y, Takamtha P, Katanyoo C, et al. Satisfaction of HIV patients with task-shifted primary care service versus routine hospital service in northern Thailand. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9:1360–6.
90. Ford N, Migone C, Calmy A, Kerschberger B, Kanters S, Nsanzimana S, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2018;32:17–23.
91. Joseph Davey D, Kehoe K, Serrao C, Prins M, Mkhize N, Hlophe K, et al. Same-day antiretroviral therapy is associated with increased loss to follow-up in South African public health facilities: a prospective cohort study of patients diagnosed with HIV. *J Int AIDS Soc*. 2020;23:e25529.
92. Mshweshwe-Pakela N, Hansoti B, Mabuto T, Kerrigan D, Kubeka G, Hahn E, et al. Feasibility of implementing same-day antiretroviral therapy initiation during routine care in Ekurhuleni District, South Africa: Retention and viral load suppression. *South Afr J HIV Med*. 2020;21:1085.
93. Lebelonyane R, Bachanas P, Block L, Ussery F, Abrams W, Roland M, et al. Rapid antiretroviral therapy initiation in the Botswana Combination Prevention Project: a quasi-experimental before and after study. *Lancet HIV*. 2020;7:e545–53.
94. Scott NA, Maskew M, Fong RM, Olson IE, Brennan AT, Fox MP, et al. Patient perspectives of quality of the same-day antiretroviral therapy initiation process in Gauteng Province, South Africa: qualitative dominant mixed-methods analysis of the SLATE II Trial. *Patient*. 2021;14:175–86.
95. Eshun-Wilson I, Wang S, Thompson R, Geng EH. The effects of co-interventions for rapid antiretroviral therapy initiation on HIV cascade outcomes: a living systematic review and meta-analysis. In preparation.
96. Laws and policies analytics [website]. Geneva: UNAIDS; 2018 (<http://lawsandpolicies.unaids.org>, accessed 1 June 2021).
97. Le Tourneau N, Eshun-Wilson I, German A, Thompson R, Geng EH. Reducing the frequency of appointments for clinical evaluation or medication pick-up among persons living with HIV: a living systematic review and meta-analysis. In preparation.
98. Grimsrud A, Patten G, Sharp J, Myer L, Wilkinson L, Bekker LG. Extending dispensing intervals for stable patients on ART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66:e58–60.
99. Maintaining essential health services: operational guidance for the COVID-19 context interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332240>, accessed 1 June 2021).
100. Kuchukhidze S, Long L, Pascoe S, Huber A, Nichols B, Fox MP, et al. Patient benefits and costs associated with differentiated models of service delivery for HIV treatment in sub-Saharan Africa. AMBIT Project Report Number 01. Boston: Boston University School of Public Health; 2019 (<https://www.heroza.org/wp-content/uploads/2019/09/AMBIT-report-01-patient-benefits-and-costs-Sept-03-2019-v1.1-1.pdf>, accessed 1 June 2021).
101. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*. 2001;15:1181–3.

102. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor–based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med.* 2007;146:564–73.
103. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O’Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350  $\times 10^9$  cells/L. *Ann Intern Med.* 2003;139:810–6.
104. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, Vreeman R, Freitas M, Bock P, et al. Patient-reported barriers to adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2016;13:e1002183.
105. Kanters S, Park JJ, Chan K, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV.* 2017;4:e31–40.
106. Benzekri NA, Sambou JF, Ndong S, Diallo MB, Tamba IT, Faye D et al. The impact of food insecurity on HIV outcomes in Senegal, West Africa: a prospective longitudinal study. *BMC Public Health.* 2021;21:451.
107. Chop E, Duggaraju A, Malley A, Burke V, Caldas S, Yeh PT, et al. Food insecurity, sexual risk behavior, and adherence to antiretroviral therapy among women living with HIV: a systematic review. *Health Care Women Int.* 2017;38:927–44.
108. Cantrell RA, Sinkala M, Megazinni K, Lawson-Marriott S, Washington S, Chi BH, et al. A pilot study of food supplementation to improve adherence to antiretroviral therapy among food-insecure adults in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49:190–5.
109. Munoz M, Finnegan K, Zeladita J, Caldas A, Sanchez E, Callacna M, et al. Community-based DOT-HAART accompaniment in an urban resource-poor setting. *AIDS Behav.* 2010;14:721–30.
110. Nadkarni S, Genberg B, Galarraga O. Microfinance interventions and HIV treatment outcomes: a synthesizing conceptual framework and systematic review. *AIDS Behav.* 2019;23:2238–52.
111. Eshun-Wilson I, Rohwer A, Hendricks L, Oliver S, Garner P. Being HIV positive and staying on antiretroviral therapy in Africa: a qualitative systematic review and theoretical model. *PLoS One.* 2019;14:e0210408.
112. Nachega JB, Uthman OA, Anderson J, Peltzer K, Wampold S, Cotton MF, et al. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-income, middle-income, and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2012;26:2039–52.
113. Omonaiye O, Kusljic S, Nicholson P, Manias E. Medication adherence in pregnant women with human immunodeficiency virus receiving antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *BMC Public Health.* 2018;18:805.
114. Colvin CJ, Konopka S, Chalker JC, Jonas E, Albertini J, Amzel A, et al. A systematic review of health system barriers and enablers for antiretroviral therapy (ART) for HIV-infected pregnant and postpartum women. *PLoS One.* 2014;9:e108150.
115. Hodgson I, Plummer ML, Konopka SN, Colvin CJ, Jonas E, Albertini J, et al. A systematic review of individual and contextual factors affecting ART initiation, adherence, and retention for HIV-infected pregnant and postpartum women. *PLoS One.* 2014;9:e111421.
116. Reif LK, Abrams EJ, Arpadi S, Elul B, McNairy ML, Fitzgerald DW, et al. Interventions to improve antiretroviral therapy adherence among adolescents and youth in low- and middle-income countries: a systematic review 2015–2019. *AIDS Behav.* 2020;24:2797–810.

117. Kim SH, Gerver SM, Fidler S, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014;28:1945–56.
118. Murphy DA, Sarr M, Durako SJ, Moscicki AB, Wilson CM, Muenz LR, et al. Barriers to HAART adherence among human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:249–55.
119. Lowenthal ED, Bakeera-Kitaka S, Marukutira T, Chapman J, Goldrath K, Ferrand RA. Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: a review of emerging challenges. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:627–39.
120. Ammon N, Mason S, Corkery JM. Factors impacting antiretroviral therapy adherence among human immunodeficiency virus-positive adolescents in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Public Health*. 2018;157:20–31.
121. Hussen SA, Chahroudi A, Boylan A, Camacho-Gonzalez AF, Hackett S, Chakraborty R. Transition of youth living with HIV from pediatric to adult-oriented healthcare: a review of the literature. *Future Virol*. 2015;9:921–9.
122. Martin S, Elliott-DeSorbo DK, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, Roby G, Zeichner S, et al. Patient, caregiver and regimen characteristics associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:61–7.
123. Fetzer BC, Mupenda B, Lusiana J, Kitetele F, Golin C, Behets F. Barriers to and facilitators of adherence to pediatric antiretroviral therapy in a sub-Saharan setting: insights from a qualitative study. *AIDS Patient Care STDs*. 2011;25:611–21.
124. Ivanovska V, Rademaker CM, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics*. 2014;134:361–72.
125. Bagenda A, Barlow-Mosha L, Bagenda D, Sakwa R, Fowler MG, Musoke PM. Adherence to tablet and liquid formulations of antiretroviral medication for paediatric HIV treatment at an urban clinic in Uganda. *Ann Trop Paediatr*. 2011;31:235–45.
126. Uthman OA, Magidson JF, Safren SA, Nachega JB. Depression and adherence to antiretroviral therapy in low-, middle- and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014;11:291–307.
127. Olashore AA, Paruk S, Akanni OO, Tomita A, Chiliza B. Psychiatric disorders in adolescents living with HIV and association with antiretroviral therapy adherence in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Behav*. 2021;25:1711–28.
128. Wykowski J, Kemp CG, Velloza J, Rao D, Drain PK. Associations between anxiety and adherence to antiretroviral medications in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Behav*. 2019;23:2059–71.
129. Tao J, Vermund SH, Qian HZ. Association between depression and antiretroviral therapy use among people living with HIV: a meta-analysis. *AIDS Behav*. 2018;22:1542–50.
130. Nakimuli-Mpungu E, Bass JK, Alexandre P, Mills EJ, Musisi S, Ram M, et al. Depression, alcohol use and adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *AIDS Behav*. 2012;16:2101–18.
131. O’Neil CR, Palmer AK, Coulter S, O’Brien N, Shen A, Zhang W, et al. Factors associated with antiretroviral medication adherence among HIV-positive adults accessing highly active antiretroviral therapy (HAART) in British Columbia, Canada. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2012;11:134–41.

132. Pyne JM, Fortney JC, Curran GM, Tripathi S, Atkinson JH, Kilbourne AM, et al. Effectiveness of collaborative care for depression in human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med.* 2011;171:23–31.
133. Mountain E, Mishra S, Vickerman P, Pickles M, Gilks C, Boily M-C. Antiretroviral therapy uptake, attrition, adherence and outcomes among HIV-infected female sex workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e105645.
134. Graham SM, Mugo P, Gichuru E, Thiong’o A, Macharia M, Okuku HS, et al. Adherence to antiretroviral therapy and clinical outcomes among young adults reporting high-risk sexual behavior, including men who have sex with men, in coastal Kenya. *AIDS Behav.* 2013;17:1255–65.
135. 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.
136. Mekuria LA, Prins JM, Yalew AW, Sprangers MA, Nieuwkerk PT. Which adherence measure – self-report, clinician recorded or pharmacy refill – is best able to predict detectable viral load in a public ART programme without routine plasma viral load monitoring? *Trop Med Int Health.* 2016;21:856–69.
137. Hine P, Smith R, Eshun-Wilson I, Orrel C, Cohen K, Leeftang MMG, et al. Measures of antiretroviral adherence for detecting viral non-suppression in people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(7):CD013080.
138. Bisson GP, Gross R, Bellamy S, Chittams J, Hislop M, Regensberg L, et al. Pharmacy refill adherence compared with CD4 count changes for monitoring HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *PLoS Med.* 2008;5:e109.
139. Court R, Leisegang R, Stewart A, Sunpath H, Murphy R, Winternheimer P, et al. Short term adherence tool predicts failure on second line protease inhibitor-based antiretroviral therapy: an observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:664.
140. Henegar CE, Westreich D, Maskew M, Brookhart MA, Miller WC, Majuba P, et al. Comparison of pharmacy-based measures of adherence to antiretroviral therapy as predictors of virological failure. *AIDS Behav.* 2015;19:612–8.
141. Almeida-Brasil CC, Moodie EEM, Cardoso TS, Nascimento ED, Ceccato M. Comparison of the predictive performance of adherence measures for virologic failure detection in people living with HIV: a systematic review and pairwise meta-analysis. *AIDS Care.* 2019;31:647–59.
142. Wu P, Johnson BA, Nachega JB, Wu B, Ordonez CE, Hare AQ, et al. The combination of pill count and self-reported adherence is a strong predictor of first-line ART failure for adults in South Africa. *Curr HIV Res.* 2014;12:366–75.
143. Chammartin F, Dao Ostinelli CH, Anastos K, Jaquet A, Brazier E, Brown S, et al. International epidemiology databases to evaluate AIDS (IeDEA) in sub-Saharan Africa, 2012-2019. *BMJ Open.* 2020;10:e035246.
144. Carlucci JG, Liu Y, Clouse K, Vermund SH. Attrition of HIV-positive children from HIV services in low and middle-income countries. *AIDS.* 2019;33:2375–86.
145. Frijters EM, Hermans LE, Wensing AMJ, Deville W, Tempelman HA, De Wit JBF. Risk factors for loss to follow-up from antiretroviral therapy programmes in low-income and middle-income countries. *AIDS.* 2020;34:1261–88.
146. Penn AW, Azman H, Horvath H, Taylor KD, Hickey MD, Rajan J, et al. Supportive interventions to improve retention on ART in people living with HIV in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS One.* 2018;13:e0208814.



147. Grimwood A, Fatti G, Mothibi E, Malahlela M, Shea J, Eley B. Community adherence support improves programme retention in children on antiretroviral treatment: a multicentre cohort study in South Africa. *J Int AIDS Soc.* 2012;15:17381.
148. Luque-Fernandez MA, Van Cutsem G, Goemaere E, Hilderbrand K, Schomaker M, Mantangana N, et al. Effectiveness of patient adherence groups as a model of care for stable patients on antiretroviral therapy in Khayelitsha, Cape Town, South Africa. *PLoS One.* 2013;8:e56088.
149. Zerbe A, Brittain K, Phillips TK, Iyun VO, Allerton J, Nofemela A, et al. Community-based adherence clubs for postpartum women on antiretroviral therapy (ART) in Cape Town, South Africa: a pilot study. *BMC Health Serv Res.* 2020;20:621.
150. Munyayi FK, van Wyk B. The effects of Teen Clubs on retention in HIV care among adolescents in Windhoek, Namibia. *South Afr J HIV Med.* 2020;21:1031.
151. Braitstein P, Siika A, Hogan J, Kosgei R, Sang E, Sidle J, et al. A clinician-nurse model to reduce early mortality and increase clinic retention among high-risk HIV-infected patients initiating combination antiretroviral treatment. *J Int AIDS Soc.* 2012;15:7.
152. Mfinanga S, Chanda D, Kivuyo SL, Guinness L, Bottomley C, Simms V, et al. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:2173–82.
153. Hall BJ, Sou KL, Beanland R, Lacky M, Tso LS, Ma Q, et al. Barriers and facilitators to interventions improving retention in HIV care: a qualitative evidence meta-synthesis. *AIDS Behav.* 2017;21:1755–67.
154. Geldsetzer P, Yapa HM, Vaikath M, Ogbuoji O, Fox MP, Essajee SM, et al. A systematic review of interventions to improve postpartum retention of women in PMTCT and ART care. *J Int AIDS Soc.* 2016;19:20679.
155. Catalani C, Philbrick W, Fraser H, Mechael P, Israelski DM. mHealth for HIV treatment & prevention: a systematic review of the literature. *Open AIDS J.* 2013;7:17–41.
156. Njoroge M, Zurovac D, Ogara EA, Chuma J, Kirigia D. Assessing the feasibility of eHealth and mHealth: a systematic review and analysis of initiatives implemented in Kenya. *BMC Res Notes.* 2017;10:90.
157. Nelson KM, Perry NS, Horvath KJ, Smith LR. A systematic review of mHealth interventions for HIV prevention and treatment among gay, bisexual, and other men who have sex with men. *Transl Behav Med.* 2020;10:1211–20.
158. Maloney KM, Bratcher A, Wilkerson R, Sullivan PS. Electronic and other new media technology interventions for HIV care and prevention: a systematic review. *J Int AIDS Soc.* 2020;23:e25439.
159. Guideline on HIV disclosure counselling for children up to 12 years of age. Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44777>, accessed 1 June 2021).
160. Wolf HT, Halpern-Felsher BL, Bukusi EA, Agot KE, Cohen CR, Auerswald CL. «It is all about the fear of being discriminated [against]...the person suffering from HIV will not be accepted»: a qualitative study exploring the reasons for loss to follow-up among HIV-positive youth in Kisumu, Kenya. *BMC Public Health.* 2014;14:1154.
161. Improving men’s uptake of HIV testing and linkage to services. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/339620>, accessed 1 June 2021).

162. Zurcher K, Mooser A, Anderegg N, Tymejczyk O, Couvillon MJ, Nash D, et al. Outcomes of HIV-positive patients lost to follow-up in African treatment programmes. *Trop Med Int Health*. 2017;22:375–87.
163. Mirzazadeh A, Thompson R, Bonyani A, Wilson I, Kahn J, Baral S, et al. Systematic review and meta-analysis of interventions to reengage people living with HIV who are lost to follow-up. In preparation.
164. Li Y, Marshall CM, Rees HC, Nunez A, Ezeanolue EE, Ehiri JE. Intimate partner violence and HIV infection among women: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:18845.
165. Sikazwe I, Eshun-Wilson I, Sikombe K, Beres LK, Somwe P, Mody A, et al. Patient-reported reasons for stopping care or switching clinics in Zambia: a multi-site, regionally representative estimate using a multi-stage sampling-based approach in Zambia. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1501.
166. Keene C, Cassidy T, Makeleni-Leteze T, Dutyulwa T, Dumile N, Flowers T, et al. Medécins Sans Frontières' Welcome Service: a collaborative reorganisation of HIV services to address disengagement from care in Khayelitsha, South Africa. 9th South African AIDS Conference, Durban, South Africa, 11–14 June 2019 (<https://samumsf.org/sites/default/files/2019-06/Welcome%20services%20poster.pdf>, accessed 1 June 2021).
167. Camlin CS, Neilands TB, Odeny TA, Lyamuya R, Nakiwogga-Muwanga A, Diero L, et al. Patient-reported factors associated with reengagement among HIV-infected patients disengaged from care in East Africa. *AIDS*. 2016;30:495–502.
168. Amstutz A, Brown JA, Ringera I, Muhairwe J, Lejone TI, Klimkait T, et al. Engagement in care, viral suppression, drug resistance and reasons for non-engagement after home-based same-day ART initiation in Lesotho: a two-year follow-up of the CASCADE trial. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2608–14.
169. Kredo T, Adeniyi FB, Bateganya M, Pienaar ED. Task shifting from doctors to non-doctors for initiation and maintenance of antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD007331.
170. Mbeye NM, Adetokunboh O, Negussie E, Kredo T, Wiysonge CS. Shifting tasks from pharmacy to non-pharmacy personnel for providing antiretroviral therapy to people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e015072.
171. Penazzato M, Davies MA, Apollo T, Negussie E, Ford N. Task shifting for the delivery of pediatric antiretroviral treatment: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65:414–22.
172. Jaffar S, Amuron B, Foster S, Birungi J, Levin J, Namara G, et al. Rates of virological failure in patients treated in a home-based versus a facility-based HIV-care model in Jinja, southeast Uganda: a cluster-randomised equivalence trial. *Lancet*. 2009;374:2080–9.
173. Harries AD, Zachariah R, Lawn SD, Rosen S. Strategies to improve patient retention on antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*. 2010;15(Suppl. 1):70–5.
174. Cometto G, Ford N, Pfaffman-Zambruni J, Akl EA, Lehmann U, McPake B, et al. Health policy and system support to optimise community health worker programmes: an abridged WHO guideline. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e1397–404.
175. Vojnov L, Taegtmeier M, Boeke C, Markby J, Harris L, Doherty M et al. Performance of non-laboratory staff for diagnostic testing and specimen collection in HIV programs: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14:e0216277.

176. Luo R, Boeras D, Vojnov L. Systematic review on the clinical impact of point of care early infant diagnosis for HIV. In preparation.
177. Consolidated guidelines on HIV testing services, 2015. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/179870>, accessed 1 June 2021).
178. Luchters S, Technau K, Mohamed Y, Chersich MF, Agius PA, Pham MD, et al. Field performance and diagnostic accuracy of a low-cost instrument-free point-of-care CD4 test (Visitect CD4) performed by different health worker cadres among pregnant women. *J Clin Microbiol.* 2019;57:e01277-18.
179. Ochodo E, Guleid F, Mallett S, Deeks J. 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;(11):CD013207.
180. Adeloje D, Basquill C. Estimating the prevalence and awareness rates of hypertension in Africa: a systematic analysis. *PLoS One.* 2014;9:e104300.
181. Drain PK, Hong T, Krows M, Govere S, Thulare H, Wallis CL, et al. Validation of clinic-based cryptococcal antigen lateral flow assay screening in HIV-infected adults in South Africa. *Sci Rep.* 2019;9:2687.
182. Wake RM, Jarvis JN, Harrison TS, Govender NP. Brief report: point of care cryptococcal antigen screening: pipetting finger-prick blood improves performance of immunomycological lateral flow assay. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;78:574–8.
183. Williams DA, Kiiza T, Kwizera R, Kiggundu R, Velamakanni S, Meya DB, et al. Evaluation of fingerstick cryptococcal antigen lateral flow assay in HIV-infected persons: a diagnostic accuracy study. *Clin Infect Dis.* 2015;61:464–7.
184. Olugbenga I, Taiwo O, Lavery M, Ngige E, Anyaike C, Bakare R, et al. Clinic-based evaluation study of the diagnostic accuracy of a dual rapid test for the screening of HIV and syphilis in pregnant women in Nigeria. *PLoS One.* 2018;13:e0198698.
185. Gous N, Scott L, Potgieter J, Ntabeni L, Enslin S, Newman R et al. Feasibility of performing multiple point of care testing for HIV anti-retroviral treatment initiation and monitoring from multiple or single fingersticks. *PLoS One.* 2013;8:e85265.
186. Gous NM, Scott LE, Potgieter J, Ntabeni L, Sanne I, Stevens WS. Implementation and operational research: implementation of multiple point-of-care testing in 2 HIV antiretroviral treatment clinics in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71:e34–43.
187. Jani IV, Siteo NE, Chongo PL, Alfai ER, Quevedo JI, Tobaiwa O, et al. Accurate CD4 T-cell enumeration and antiretroviral drug toxicity monitoring in primary healthcare clinics using point-of-care testing. *AIDS.* 2011;25:807–12.
188. 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–e37.
189. 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.
190. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: summary of key features and recommendations, June 2013. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/85322?mode=full>, accessed 1 June 2021).

191. Haghghat R, Steinert J, Cluver L. The effects of decentralising antiretroviral therapy care delivery on health outcomes for adolescents and young adults in low- and middle-income countries: a systematic review. *Glob Health Action*. 2019;12:1668596.
192. Kredo T, Ford N, Adeniyi FB, Garner P. Decentralising HIV treatment in lower- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD009987.
193. Ciapponi A, Lewin S, Herrera CA, Opiyo N, Pantoja T, Paulsen E, et al. Delivery arrangements for health systems in low-income countries: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD011083.
194. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Nicholson J, Jaffar S. Health service delivery models for the provision of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2014;19:1198–215.
195. Duff P, Kipp W, Wild TC, Rubaale T, Okech-Ojony J. Barriers to accessing highly active antiretroviral therapy by HIV-positive women attending an antenatal clinic in a regional hospital in western Uganda. *J Int AIDS Soc*. 2010;13:37.
196. Muchedzi A, Chandisarewa W, Keatinge J, Stranix-Chibanda L, Woelk G, Mbizvo E, et al. Factors associated with access to HIV care and treatment in a prevention of mother to child transmission programme in urban Zimbabwe. *J Int AIDS Soc*. 2010;13:38.
197. Guidelines: updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190>, accessed 1 June 2021).
198. Killam WP, Tambatamba BC, Chintu N, Rouse D, Stringer E, Bweupe M, et al. Antiretroviral therapy in antenatal care to increase treatment initiation in HIV-infected pregnant women: a stepped-wedge evaluation. *AIDS*. 2010;24:85–91.
199. Ong'ech JO, Hoffman HJ, Kose J, Audo M, Matu L, Savosnick P, et al. Provision of services and care for HIV-exposed infants: a comparison of maternal and child health clinic and HIV comprehensive care clinic models. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:83–9.
200. Turan JM, Steinfeld RL, Onono M, Bukusi EA, Woods M, Shade SB, et al. The study of HIV and antenatal care integration in pregnancy in Kenya: design, methods, and baseline results of a cluster-randomized controlled trial. *PLoS One*. 2012;7:e44181.
201. Grossman D, Onono M, Newmann SJ, Blat C, Bukusi EA, Shade SB, et al. Integration of family planning services into HIV care and treatment in Kenya: a cluster-randomized trial. *AIDS*. 2013;27(Suppl. 1):S77–85.
202. Vo BN, Cohen CR, Smith RM, Bukusi EA, Onono MA, Schwartz K, et al. Patient satisfaction with integrated HIV and antenatal care services in rural Kenya. *AIDS Care*. 2012;24:1442–7.
203. Tsague L, Tsiouris FO, Carter RJ, Mugisha V, Tene G, Nyankesha E, et al. Comparing two service delivery models for the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) of HIV during transition from single-dose nevirapine to multi-drug antiretroviral regimens. *BMC Public Health*. 2010;10:753.
204. Winestone LE, Bukusi EA, Cohen CR, Kwaro D, Schmidt NC, Turan JM. Acceptability and feasibility of integration of HIV care services into antenatal clinics in rural Kenya: a qualitative provider interview study. *Glob Public Health*. 2012;7:149–63.
205. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336069>, accessed 1 June 2021).

206. Integration of HIV and TB services. In: Web Annex to the consolidated guidelines on the use of antiretrovirals for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/94591>, accessed 1 June 2021).
207. Long JE, Waruguru G, Yuhas K, Wilson KS, Masese LN, Wanje G, et al. Prevalence and predictors of unmet contraceptive need in HIV-positive female sex workers in Mombasa, Kenya. *PLoS One*. 2019;14:e0218291.
208. Khan MR, Turner AN, Pettifor A, Van Damme K, Rabenja NL, Ravelomanana N, et al. Unmet need for contraception among sex workers in Madagascar. *Contraception*. 2009;79:221–7.
209. Lim MS, Zhang XD, Kennedy E, Li Y, Yang Y, Li L, et al. Sexual and reproductive health knowledge, contraception uptake, and factors associated with unmet need for modern contraception among adolescent female sex workers in China. *PLoS One*. 2015;10:e0115435.
210. Ochako R, Okal J, Kimetu S, Askew I, Temmerman M. Female sex workers experiences of using contraceptive methods: a qualitative study in Kenya. *BMC Womens Health*. 2018;18:105.
211. Global consultation on lessons from sexual and reproductive health programming to catalyse HIV prevention for adolescent girls and young women. Brocher Foundation, Hermance, Geneva, Switzerland, 27–29 April 2016. Geneva: World Health Organization; 2016 ([https://www.who.int/reproductivehealth/topics/linkages/WHO\\_Meeting\\_Rpt\\_HIV\\_Prevention\\_AGYW.pdf?ua=1](https://www.who.int/reproductivehealth/topics/linkages/WHO_Meeting_Rpt_HIV_Prevention_AGYW.pdf?ua=1), accessed 1 June 2021).
212. Consolidated guideline on sexual and reproductive health and rights of women living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/254885>, accessed 1 June 2021).
213. Narasimhan M, Yeh PT, Haberlen S, Warren CE, Kennedy CE. Integration of HIV testing services into family planning services: a systematic review. *Reprod Health*. 2019;16:61.
214. Rohwer A van Wyck S, McCaul M. Integrated services for HIV testing and family planning: update of an existing systematic review. In preparation.
215. Rosenberg NE, Bhushan NL, Vansia D, Phanga T, Maseko B, Nthani T, et al. Comparing youth-friendly health services to the standard of care through «Girl Power-Malawi»: a quasi-experimental cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79:458–66.
216. Haberlen SA, Narasimhan M, Beres LK, Kennedy CE. Integration of family planning services into HIV care and treatment services: a systematic review. *Stud Fam Plann*. 2017;48:153–77.
217. Warren CE, Abuya T, Askew I, Integra I. Family planning practices and pregnancy intentions among HIV-positive and HIV-negative postpartum women in Swaziland: a cross sectional survey. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:150.
218. Zapata T, Forster N, Campuzano P, Kambapani R, Brahmabhatt H, Hidinua G, et al. How to integrate HIV and sexual and reproductive health services in Namibia, the Epako Clinic Case Study. *Int J Integr Care*. 2017;17:1.
219. Hewett PC, Nalubamba M, Bozzani F, Digitale J, Vu L, Yam E, et al. Randomized evaluation and cost-effectiveness of HIV and sexual and reproductive health service referral and linkage models in Zambia. *BMC Public Health*. 2016;16:785.
220. Siapka M, Obure CD, Mayhew SH, Sweeney S, Fenty J, Integra I, et al. Impact of integration of sexual and reproductive health services on consultation duration times: results from the Integra Initiative. *Health Policy Plan*. 2017;32:iv82–90.

221. Birdthistle IJ, Mayhew SH, Kikuvi J, Zhou W, Church K, Warren CE, et al. Integration of HIV and maternal healthcare in a high HIV-prevalence setting: analysis of client flow data over time in Swaziland. *BMJ Open*. 2014;4:e003715.
222. Obure CD, Jacobs R, Guinness L, Mayhew S, Integra I, Vassall A. Does integration of HIV and sexual and reproductive health services improve technical efficiency in Kenya and Swaziland? An application of a two-stage semi parametric approach incorporating quality measures. *Soc Sci Med*. 2016;151:147–56.
223. Siapka M, Remme M, Obure CD, Maier CB, Dehne KL, Vassall A. Is there scope for cost savings and efficiency gains in HIV services? A systematic review of the evidence from low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. 2014;92:499–511.
224. Obure CD, Guinness L, Sweeney S, Initiative I, Vassall A. Does integration of HIV and sexual and reproductive health services achieve economies of scale and scope in practice? A cost function analysis of the Integra Initiative. *Sex Transm Infect*. 2016;92:130–4.
225. Ayon S, Jeneby F, Hamid F, Badhrus A, Abdulrahman T, Mburu G. Developing integrated community-based HIV prevention, harm reduction, and sexual and reproductive health services for women who inject drugs. *Reprod Health*. 2019;16:59.
226. Dulli L, Field S, Masaba R, Ndiritu J. Addressing broader reproductive health needs of female sex workers through integrated family planning/ HIV prevention services: A non-randomized trial of a health-services intervention designed to improve uptake of family planning services in Kenya. *PLoS One*. 2019;14:e0219813.
227. Milford C, Greener LR, Beksinska M, Greener R, Mabude Z, Smit J. Provider understandings of and attitudes towards integration: Implementing an HIV and sexual and reproductive health service integration model, South Africa. *Afr J AIDS Res*. 2018;17:183–92.
228. Narasimhan M, Pillay Y, Garcia PJ, Allotey P, Gorna R, Welbourn A, et al. Investing in sexual and reproductive health and rights of women and girls to reach HIV and UHC goals. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e1058–9.
229. Call to action to attain universal health coverage through linked sexual and reproductive health and rights and HIV interventions. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/273148>, accessed 1 June 2021).
230. Sarki AM, Nduka CU, Stranges S, Kandala NB, Uthman OA. Prevalence of hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1959.
231. Sarki AM, Nduka CU, Stranges S, Kandala N-B, Uthman OA. Prevalence of hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2015;94:e1959.
232. Scoping consultation on noncommunicable diseases and mental health conditions in people living with HIV: meeting report, Global Health Campus, Geneva, Switzerland, 9–10 April 2019. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/341524>, accessed 1 June 2021).
233. Ameh S, Klipstein-Grobusch K, Musenge E, Kahn K, Tollman S, Gómez-Olivé FX. Effectiveness of an integrated approach to HIV and hypertension care in rural South Africa: controlled interrupted time-series analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75:472.
234. Rawat A, Uebel K, Moore D, Yassi A. Integrated HIV-care into primary health care clinics and the influence on diabetes and hypertension care: an interrupted time series analysis in Free State, South Africa over 4 years. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;77:476–83.

235. Fairall LR, Folb N, Timmerman V, Lombard C, Steyn K, Bachmann MO, et al. Educational outreach with an integrated clinical tool for nurse-led non-communicable chronic disease management in primary care in South Africa: a pragmatic cluster randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2016;13:e1002178.
236. Prabhakaran D, Jha D, Prieto-Merino D, Roy A, Singh K, Ajay VS, et al. Effectiveness of an mHealth-based electronic decision support system for integrated management of chronic conditions in primary care: the mWellcare cluster-randomized controlled trial. *Circulation.* 2019;139:380–91.
237. Havlir DV, Balzer LB, Charlebois ED, Clark TD, Kwarisiima D, Ayieko J, et al. HIV testing and treatment with the use of a community health approach in rural Africa. *N Engl J Med.* 2019;381:219–29.
238. Rohwer A, Uwimana-Nicol J, Toews I, Young T, Bavuma C, Meerpohl J. Effects of integrated models of care for diabetes and hypertension in low- and middle-income countries. A systematic review. In preparation.
239. Kemp CG, Weiner BJ, Sherr KH, Kupfer LE, Cherutich PK, Wilson D, et al. Implementation science for integration of HIV and non-communicable disease services in sub-Saharan Africa: a systematic review. *AIDS.* 2018;32:S93–105.
240. Rabkin M, de Pinho H, Michaels-Strasser S, Naitore D, Rawat A, Topp SM. Strengthening the health workforce to support integration of HIV and noncommunicable disease services in sub-Saharan Africa. *AIDS.* 2018;32:S47–54.
241. Chang W, Chamie G, Mwai D, Clark TD, Thirumurthy H, Charlebois ED, et al. Cost and efficiency of a hybrid mobile multi-disease testing approach with high HIV testing coverage in East Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;73:e39.
242. Venables E, Edwards JK, Baert S, Etienne W, Khabala K, Bygrave H. «They just come, pick and go». The acceptability of integrated medication adherence clubs for HIV and noncommunicable disease (NCD) patients in Kibera, Kenya. *PLoS One.* 2016;11:e0164634.
243. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva: World Health Organization; 2009 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43948>, accessed 1 June 2021).
244. Achmad YM, Istiqomah AN, Iskandar S, Wisaksana R, van Crevel R, Hidayat T. Integration of methadone maintenance treatment and HIV care for injecting drug users: a cohort study in Bandung, Indonesia. *Acta Med Indones.* 2009;41(Suppl. 1):23–7.
245. Lucas GM, Chaudhry A, Hsu J, Woodson T, Lau B, Olsen Y, et al. Clinic-based treatment of opioid-dependent HIV-infected patients versus referral to an opioid treatment program: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;152:704–11.
246. Zaller N, Gillani FS, Rich JD. A model of integrated primary care for HIV-positive patients with underlying substance use and mental illness. *AIDS Care.* 2007;19:1128–33.
247. Low AJ, Mburu G, Welton NJ, May MT, Davies CF, French C, et al. Impact of opioid substitution therapy on antiretroviral therapy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2016;63:1094–104.
248. Guise A, Seguin M, Mburu G, McLean S, Grenfell P, Islam Z, et al. Integrated opioid substitution therapy and HIV care: a qualitative systematic review and synthesis of client and provider experiences. *AIDS Care.* 2017;29:1119–28.
249. Considerations for adoption and use of multidisease testing devices in integrated laboratory networks: information note. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255693>, accessed 1 June 2021).

250. Molecular diagnostics integration global meeting report. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331708>, accessed 1 June 2021).
251. Multi-disease diagnostic landscape for integrated management of HIV, HCV, TB and other coinfections. Paris: Unitaid; 2018 (<https://unitaid.org/assets/multi-disease-diagnostics-landscape-for-integrated-management-of-HIV-HCV-TB-and-other-coinfections-january-2018.pdf>, accessed 1 June 2021).
252. Obure CD, Gaitan-Duarte H, Losada Saenz R, Gonzalez L, Angel-Muller E, Lavery M, et al. A comparative analysis of costs of single and dual rapid HIV and syphilis diagnostics: results from a randomised controlled trial in Colombia. *Sex Transm Infect.* 2017;93:482–6.
253. Khan S, Vojnov L. Patient impact and programmatic advantage of integrated testing. In preparation.
254. 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.
255. Patient impact, programmatic advantages, and cost savings of integrated testing. Boston: Clinton Health Access Initiative. In preparation.
256. Fox MP, Rosen S. Systematic review of retention of pediatric patients on HIV treatment in low and middle-income countries 2008–2013. *AIDS.* 2015;29(4):493–502.
257. Mutambo C, Hlongwana K. Healthcare workers’ perspectives on the barriers to providing HIV services to children in sub-Saharan Africa. *AIDS Res Treat.* 2019;2019:8056382.
258. Birx D, de Souza M, Nkengasong JN. Laboratory challenges in the scaling up of HIV, TB, and malaria programs: the interaction of health and laboratory systems, clinical research, and service delivery. *Am J Clin Pathol.* 2009;131:849–51.
259. Nyandiko WM, Ayaya S, Nabakwe E, Tenge C, Sidle JE, Yiannoutsos CT, et al. Outcomes of HIV-infected orphaned and non-orphaned children on antiretroviral therapy in western Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:418–25.
260. Kiboneka A, Wangisi J, Nabiryo C, Tembe J, Kusemererwa S, Olupot-Olupot P, et al. Clinical and immunological outcomes of a national paediatric cohort receiving combination antiretroviral therapy in Uganda. *AIDS.* 2008;22:2493–9.
261. Tuller DM, Bangsberg DR, Senkungu J, Ware NC, Emenyonu N, Weiser SD. Transportation costs impede sustained adherence and access to HAART in a clinic population in southwestern Uganda: a qualitative study. *AIDS Behav.* 2010;14:778–84.
262. Posse M, Meheus F, van Asten H, van der Ven A, Baltussen R. Barriers to access to antiretroviral treatment in developing countries: a review. *Trop Med Int Health.* 2008;13:904–13.
263. Weiser SD, Tuller DM, Frongillo EA, Senkungu J, Mukiibi N, Bangsberg DR. Food insecurity as a barrier to sustained antiretroviral therapy adherence in Uganda. *PLoS One.* 2010;5:e10340.
264. Braun V, Clarke V. Thematic analysis: a reflexive approach. Auckland: University of Auckland, 2019 (<https://www.psych.auckland.ac.nz/en/about/thematic-analysis.html>, accessed 1 June 2021).
265. Yeap A, Hamilton R, Charalambous S, Dwadwa T, Churchyard G, Geissler P, et al. Factors influencing uptake of HIV care and treatment among children in South Africa – a qualitative study of caregivers and clinic staff. *AIDS care.* 2010;22:1101–7.



266. Dahourou DL, Amorissani-Folquet M, Coulibaly M, Avit-Edi D, Meda N, Timite-Konan M, et al. Missed opportunities of inclusion in a cohort of HIV - infected children to initiate antiretroviral treatment before the age of two in west Africa, 2011 to 2013. *J Int AIDS Soc.* 2016;19:20601.
267. Fetzer BC, Mupenda B, Lusiana J, Kitetele F, Golin C, Behets F. Barriers to and facilitators of adherence to pediatric antiretroviral therapy in a sub-Saharan setting: insights from a qualitative study. *AIDS Patient Care STDs.* 2011;25:611–21.
268. Buchanan AL, Montepiedra G, Sirois PA, Kammerer B, Garvie PA, Storm DS, et al. Barriers to medication adherence in HIV-infected children and youth based on self-and caregiver report. *Pediatrics.* 2012;129:e1244–51.
269. Nasuuna E, Kigozi J, Muwanguzi PA, Babirye J, Kiwala L, Muganzi A, et al. Challenges faced by caregivers of virally non-suppressed children on the intensive adherence counselling program in Uganda: a qualitative study. *BMC Health Serv Res.* 2019;19:1–10.
270. Haberer J, Mellins C. Pediatric adherence to HIV antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2009;6:194–200.
271. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric Aids Section on International Child Health, Havens PL, Gibb DM. Increasing antiretroviral drug access for children with HIV infection. *Pediatrics.* 2007;119:838–45.
272. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med.* 2007;356:135–47.
273. Sigaloff KC, Calis JC, Geelen SP, van Vugt M, de Wit TFR. HIV-1-resistance-associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in resource-poor regions: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:769–79.
274. *Children and AIDS: country fact sheets, 2009.* New York: UNICEF; 2009.
275. Bernays S, Jarrett P, Kranzer K, Ferrand RA. Children growing up with HIV infection: the responsibility of success. *Lancet.* 2014;383:1355–7.
276. Ma Q, Tso LS, Rich ZC, Hall BJ, Beanland R, Li H, et al. Barriers and facilitators of interventions for improving antiretroviral therapy adherence: a systematic review of global qualitative evidence. *J Int AIDS Soc.* 2016;19:21166.
277. Phelps BR, Ahmed S, Amzel A, Diallo MO, Jacobs T, Kellerman SE, et al. Linkage, initiation and retention of children in the antiretroviral therapy cascade: an overview. *AIDS.* 2013;27(Suppl. 2):S207–13.
278. *Improving HIV service delivery for infants, children and adolescents: a framework for country programming.* New York: UNICEF; 2020.
279. Bandason T, McHugh G, Dauya E, Mungofa S, Munyati SM, Weiss HA, et al. Validation of a screening tool to identify older children living with HIV in primary care facilities in high HIV prevalence settings. *AIDS.* 2016;30:779–85.
280. Moucheraud C, Chasweka D, Nyirenda M, Schooley A, Dovel K, Hoffman RM. Simple screening tool to help identify high-risk children for targeted HIV testing in Malawian inpatient wards. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;79:352–7.
281. Lugada E, Levin J, Abang B, Mermin J, Mugalanzi E, Namara G et al. Comparison of home and clinic-based HIV testing among household members of persons taking antiretroviral therapy in Uganda: results from a randomized trial. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:245–52.

282. Cohn J, Whitehouse K, Tuttle J, Lueck K, Tran T. Paediatric HIV testing beyond the context of prevention of mother-to-child transmission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016;3:e473–81.
283. Kankasa C, Carter RJ, Briggs N, Bulterys M, Chama E, Cooper ER, et al. Routine offering of HIV testing to hospitalized pediatric patients at university teaching hospital, Lusaka, Zambia: acceptability and feasibility. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:202.
284. Agutu CA, Ngetsu CJ, Price MA, Rinke de Wit TF, Omosa-Manyonyi G, Sanders EJ, et al. Systematic review of the performance and clinical utility of point of care HIV-1 RNA testing for diagnosis and care. *PLoS One*. 2019;14:e0218369.
285. Clemens SL, Macneal KD, Alons CL, Cohn JE. Screening algorithms to reduce burden of pediatric HIV testing: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:e303–9.
286. Fayorsey RN, Saito S, Carter RJ, Gusmao E, Frederix K, Koech-Keter E, et al. Decentralization of pediatric HIV care and treatment in five sub-Saharan African countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62:e124–30.
287. Catalani C, Philbrick W, Fraser H, Mechael P, Israelski DM. mHealth for HIV treatment & prevention: a systematic review of the literature. *Open AIDS J*. 2013;7:17.
288. Kim MH, Wanless RS, Caviness C, Golin R, Amzel A, Ahmed S, et al. Multi-month prescription of antiretroviral therapy amongst children and adolescents: experiences from the Baylor International Pediatric AIDS initiative (BIPAI) in six African countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;78:S71.
289. Wood EM, Zani B, Esterhuizen TM, Young T. Nurse led home-based care for people living with HIV/AIDS. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:219.
290. Mirkovic KR, Rivadeneira ED, Broyles LN. Children and alternative service delivery models: a case for inclusion. *AIDS*. 2016;30:2569–70.
291. Abelman R, Alons C, Stockman J, Teri I, Grimsrud A, Ombija M, et al. Implementation of differentiated service delivery for paediatric HIV care and treatment: opportunities, challenges and experience from seven sub-Saharan African countries. *Fam Med Community Health*. 2020;8:e000393.
292. Van Dijk JH, Moss WJ, Hamangaba F, Munsanje B, Sutcliffe CG. Scaling-up access to antiretroviral therapy for children: a cohort study evaluating care and treatment at mobile and hospital-affiliated HIV clinics in rural Zambia. *PLoS One*. 2014;9:e104884.
293. Wilkinson L, Henwood R, Kilani C, Dumile N, Jack N, Gwashu F, et al. Promoting paediatric ART adherence and retention: outcomes of children receiving ART in family ART adherence clubs in Khayelitsha, South Africa. 8th IAS Conference on HIV.
294. Wanga I, Helova A, Abuogi LL, Bukusi EA, Nalwa W, Akama E, et al. Acceptability of community-based mentor mothers to support HIV-positive pregnant women on antiretroviral treatment in western Kenya: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19:288.
295. Igumbor JO, Ouma J, Otvombe K, Musenge E, Anyanwu FC, Basera T, et al. Effect of a Mentor Mother Programme on retention of mother-baby pairs in HIV care: A secondary analysis of programme data in Uganda. *PLoS One*. 2019;14:e0223332.
296. Vreeman RC, Gramelspacher AM, Gisore PO, Scanlon ML, Nyandiko WM. Disclosure of HIV status to children in resource-limited settings: a systematic review. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:18466.
297. Doat AR, Negarandeh R, Hasanpour M. Disclosure of HIV status to children in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):433.

298. Madiba S. Caregivers lack of disclosure skills delays disclosure to children with perinatal HIV in resource-limited communities: multicenter qualitative data from South Africa and Botswana. *Nurs Res Pract.* 2016;2016:9637587.
299. Orelly T, Welch H, Machine E, Pameh W, Duke T. Human immunodeficiency virus status disclosure and education for children and adolescents in Papua New Guinea. *J Paediatr Child Health.* 2018;54:728–34.
300. 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://apps.who.int/iris/handle/10665/94334>, accessed 1 June 2021).
301. AIDSinfo [website]. Geneva: AIDSinfo; 2021 (<http://aidsinfo.unaids.org>, accessed 1 June 2021).
302. Start free stay free AIDS free 2019 report. Geneva: UNAIDS; 2019 ([https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/20190722\\_UNAIDS\\_SFSFAF\\_2019](https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/20190722_UNAIDS_SFSFAF_2019), accessed 1 June 2021).
303. Casale M, Carlqvist A, Cluver L. Recent interventions to improve retention in HIV care and adherence to antiretroviral treatment among adolescents and youth: a systematic review. *AIDS Patient Care STDs.* 2019;33:237–52.
304. Ending the AIDS epidemic for adolescents, with adolescents: a practical guide to meaningfully engage adolescents in the AIDS response. Geneva: UNAIDS; 2019 ([https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/ending-AIDS-epidemic-adolescents\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/ending-AIDS-epidemic-adolescents_en.pdf), accessed 1 June 2021).
305. Start free stay free AIDS free 2020 report. Geneva: UNAIDS; 2020 (<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/start-free-stay-free-aids-free-2020-progress-report>, accessed 1 June 2021).
306. Auld AF, Agolory SG, Shiraishi RW, Wabwire-Mangen F, Kwesigabo G, Mulenga M, et al. Antiretroviral therapy enrollment characteristics and outcomes among HIV-infected adolescents and young adults compared with older adults – seven African countries, 2004–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:1097.
307. Lamb MR, Fayorsey R, Nuwagaba-Biribonwoha H, Viola V, Mutabazi V, Alwar T, et al. High attrition before and after ART initiation among youth (15–24 years of age) enrolled in HIV care. *AIDS.* 2014;28:559.
308. Grimsrud A, Balkan S, Casas EC, Lujan J, Van Cutsem G, Poulet E, et al. Outcomes of antiretroviral therapy over a 10-year period of expansion: a multicohort analysis of African and Asian HIV programs. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67:e55–66.
309. Koech E, Teasdale CA, Wang C, Fayorsey R, Alwar T, Mukui IN, et al. Characteristics and outcomes of HIV-infected youth and young adolescents enrolled in HIV care in Kenya. *AIDS.* 2014;28:2729.
310. Vinikoor MJ, Joseph J, Mwale J, Marx MA, Goma FM, Mulenga LB, et al. Age at antiretroviral therapy initiation predicts immune recovery, death, and loss to follow-up among HIV-infected adults in urban Zambia. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2014;30:949–55.
311. Berheto TM, Haile DB, Mohammed S. Predictors of loss to follow-up in patients living with HIV/AIDS after initiation of antiretroviral therapy. *N Am J Med Sci.* 2014;6:453.
312. Bygrave H, Mtangirwa J, Ncube K, Ford N, Kranzer K, Munyaradzi D. Antiretroviral therapy outcomes among adolescents and youth in rural Zimbabwe. *PLoS One.* 2012;7:e52856.

313. Learning session on HIV-affected adolescent mothers and their children in sub-Saharan Africa: meeting report, Geneva, Switzerland, 13 December 2019. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332160>, accessed 1 June 2021).
314. Mavhu W, Willis N, Mufuka J, Bernays S, Tshuma M, Mangenah C, et al. Effect of a differentiated service delivery model on virological failure in adolescents with HIV in Zimbabwe (Zvandiri): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e264–75.
315. Operation Triple Zero: empowering adolescents and young people living with HIV to take control of their health in Kenya. Washington (DC): PEPFAR; 2018 (<https://www.pepfarsolutions.org/solutions/2018/10/30/operation-triple-zero-empowering-adolescents-and-young-people-living-with-hiv-to-take-control-of-their-own-health?rq=operation>, accessed 1 June 2021).
316. Adolescent friendly health services for adolescents living with HIV: from theory to practice. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/329993>, accessed 1 June 2021).
317. Ngoksin E, Ninahazwe C, Bhila J, Musah L, Beryl CA, Watson K, et al. Taking them forever and taking them on time: the treatment and care needs of adolescents living with HIV. 18th International Conference on AIDS and STIs in Africa, 29 November 2015, Zimbabwe.
318. The second decade: improving adolescent health and development. Geneva: World Health Organization; 2001 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/64320>, accessed 1 June 2021).
319. Interagency Working Group on Key Populations. HIV and young key populations: a technical brief series – annex 6 of Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379684>, accessed 1 June 2021).
320. Chandler CL, Ngoksin AE. Lost in transitions: current issues faced by adolescents living with HIV in Asia Pacific. Bangkok: Asia Pacific Network of People Living with HIV (APN+); 2013.
321. Mavhu W, Berwick J, Chirawu P, Makamba M, Copas A, Dirawo J, et al. Enhancing psychosocial support for HIV positive adolescents in Harare, Zimbabwe. *PLoS One*. 2013;8:e70254.
322. Making health services adolescent friendly: developing national quality standards for adolescent friendly health services. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/75217>, accessed 1 June 2021).
323. Denison JA, Banda H, Dennis AC, Packer C, Nyambe N, Stalter RM, et al. «The sky is the limit»: adhering to antiretroviral therapy and HIV self-management from the perspectives of adolescents living with HIV and their adult caregivers. *J Int AIDS Soc*. 2015;18:19358.
324. Quality assessment guidebook. A guide to assessing health services for adolescent clients. Geneva: World Health Organization; 2009 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44240>, accessed 1 June 2021).
325. Asarnow JR, Jaycox LH, Duan N, LaBorde AP, Rea MM, Murray P, et al. Effectiveness of a quality improvement intervention for adolescent depression in primary care clinics: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:311–9.
326. Barnet B, Liu J, DeVoe M, Duggan AK, Gold MA, Pecukonis E. Motivational intervention to reduce rapid subsequent births to adolescent mothers: a community-based randomized trial. *Ann Fam Med*. 2009;7:436–45.

327. Belzer ME, Naar-King S, Olson J, Sarr M, Thornton S, Kahana SY, et al. The use of cell phone support for non-adherent HIV-infected youth and young adults: an initial randomized and controlled intervention trial. *AIDS Behav.* 2014;18:686–96.
328. Charron-Prochownik D, Sereika SM, Becker D, White NH, Schmitt P, Powell AB, et al. Long-term effects of the booster-enhanced READY-Girls preconception counseling program on intentions and behaviors for family planning in teens with diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:3870–4.
329. Cohen D, Lisles C, Williams W, Brunson C, Batstone T. Exploratory study to evaluate the provision of additional midwifery support to teenage mothers. *Public Health.* 2011;125:632–8.
330. Colby SM, Monti PM, Tevyaw TOL, Barnett NP, Spirito A, Rohsenow DJ, et al. Brief motivational intervention for adolescent smokers in medical settings. *Addict Behav.* 2005;30:865–74.
331. Cowan FM, Pascoe SJ, Langhaug LF, Mavhu W, Chidiya S, Jaffar S, et al. The Regai Dzive Shiri Project: results of a randomised trial of an HIV prevention intervention for Zimbabwean youth. *AIDS.* 2010;24:2541.
332. Doyle AM, Ross DA, Maganja K, Baisley K, Masesa C, Andreasen A, et al. Long-term biological and behavioural impact of an adolescent sexual health intervention in Tanzania: follow-up survey of the community-based MEMA kwa Vijana Trial. *PLoS Med.* 2010;7:e1000287.
333. Ross DA, Changalucha J, Obasi AI, Todd J, Plummer ML, Cleophas-Mazige B, et al. Biological and behavioural impact of an adolescent sexual health intervention in Tanzania: a community-randomized trial. *AIDS.* 2007;21:1943–55.
334. Harper CC, Cheong M, Rocca CH, Darney PD, Raine TR. The effect of increased access to emergency contraception among young adolescents. *Obstet Gynecol.* 2005;106:483–91.
335. Franklin VL, Waller A, Pagliari C, Greene SA. A randomized controlled trial of Sweet Talk, a text-messaging system to support young people with diabetes. *Diabet Med.* 2006;23:1332–8.
336. Chernick LS, Westhoff C, Ray M, Garcia M, Garth J, Santelli J, et al. Enhancing referral of sexually active adolescent females from the emergency department to family planning. *J Womens Health.* 2015;24:324–8.
337. Elliott L, Henderson M, Nixon C, Wight D. Has untargeted sexual health promotion for young people reached its limit? A quasi-experimental study. *J Epidemiol Community Health.* 2013;67:398–404.
338. Funck-Brentano I, Dalban C, Veber F, Quartier P, Hefez S, Costagliola D, et al. Evaluation of a peer support group therapy for HIV-infected adolescents. *AIDS.* 2005;19:1501–8.
339. Gilmer TP, Ojeda VD, Fawley-King K, Larson B, Garcia P. Change in mental health service use after offering youth-specific versus adult programs to transition-age youths. *Psychiatr Serv.* 2012;63:592–6.
340. Ngo AD, Ha TH, Rule J, Dang CV. Peer-based education and the integration of HIV and sexual and reproductive health services for young people in Vietnam: evidence from a project evaluation. *PLoS One.* 2013;8:e80951.
341. Olson AL, Gaffney CA, Lee PW, Starr P. Changing adolescent health behaviors: the healthy teens counseling approach. *Am J Prev Med.* 2008;35:S359–64.

342. Teasdale CA, Alwar T, Chege D, Fayorsey R, Hawken MP, Abrams EJ. Impact of youth and adolescent friendly services on retention of 10–24-year-olds in HIV care and treatment programs in Nyanza, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71:e56.
343. Davila JA, Miertschin N, Sansgiry S, Schwarzwald H, Henley C, Giordano TP. Centralization of HIV services in HIV-positive African-American and Hispanic youth improves retention in care. *AIDS Care*. 2013;25:202–6.
344. Deogan C, Ferguson J, Stenberg K. Resource needs for adolescent friendly health services: estimates for 74 low- and middle-income countries. *PLoS One*. 2012;7:e51420.
345. Kempers J, Ketting E, Lesco G. Cost analysis and exploratory cost-effectiveness of youth-friendly sexual and reproductive health services in the Republic of Moldova. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:1–9.
346. Mark D, Armstrong A, Andrade C, Penazzato M, Hatane L, Taing L, et al. HIV treatment and care services for adolescents: a situational analysis of 218 facilities in 23 sub-Saharan African countries. *J Int AIDS Soc*. 2017;20:21591.
347. Handbook for conducting an adolescent health services barriers assessment (AHSBA) with a focus on disadvantaged adolescents: knowing which adolescents are being left behind on the path to universal health coverage, and why. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/310990>, accessed 1 June 2021).
348. AIDS free toolkit. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/tools/aids-free-toolkit>, accessed 1 June 2021).
349. HIV and young people who sell sex: a technical briefing. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/179868>, accessed 1 June 2021).
350. HIV and young people who inject drugs: a technical briefing. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/179865>, accessed 1 June 2021).
351. HIV and young transgender people: a technical brief. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/179866>, accessed 1 June 2021).
352. Adolescent HIV testing, counselling and care: implementation guidelines for health providers and planners. Geneva: World Health Organization; 2014.
353. Mark D, Hrapcak S, Ameyan W, Lovich R, Ronan A, Schmitz K, et al. Peer support for adolescents and young people living with HIV in sub-Saharan Africa: emerging insights and a methodological agenda. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019;16:467–74.
354. Willis N, Milanzi A, Mawodzeke M, Dziwa C, Armstrong A, Yekeye I, et al. Effectiveness of community adolescent treatment supporters (CATS) interventions in improving linkage and retention in care, adherence to ART and psychosocial well-being: a randomised trial among adolescents living with HIV in rural Zimbabwe. *BMC Public Health*. 2019;19:1–9.
355. MacKenzie RK, van Lettow M, Gondwe C, Nyirongo J, Singano V, Banda V, et al. Greater retention in care among adolescents on antiretroviral treatment accessing «Teen Club» an adolescent-centred differentiated care model compared with standard of care: a nested case-control study at a tertiary referral hospital in Malawi. *J Int AIDS Soc*. 2017;20:e25028.
356. Guidelines on mental health promotive and preventive interventions for adolescents: helping adolescents thrive. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336864>, accessed 1 June 2021).
357. Mellins CA, Malee KM. Understanding the mental health of youth living with perinatal HIV infection: lessons learned and current challenges. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:18593.

358. Cluver LD, Orkin FM, Campeau L, Toska E, Webb D, Carlqvist A, et al. Improving lives by accelerating progress towards the UN Sustainable Development Goals for adolescents living with HIV: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3:245–54.
359. Laurenzi CA, Skeen S, Gordon S, Akin-Olugbade O, Abrahams N, Bradshaw M, et al. Preventing mental health conditions in adolescents living with HIV: an urgent need for evidence. *J Int AIDS Soc*. 2020;23:e25556.
360. Laurenzi CA, Du Toit S, Ameyan W, Melendez-Torres GJ, Kara T, Brand A, et al. Psychosocial interventions for improving engagement in care and health and behavioural outcomes for adolescents and young people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. In press.
361. Naar-King S, Wright K, Parsons JT, Frey M, Templin T, Lam P, et al. Healthy choices: motivational enhancement therapy for health risk behaviors in HIV-positive youth. *AIDS Educ Prev*. 2006;18:1–11.
362. Naar-King S, Lam P, Wang B, Wright K, Parsons JT, Frey MA. Brief report: maintenance of effects of motivational enhancement therapy to improve risk behaviors and HIV-related health in a randomized controlled trial of youth living with HIV. *J Pediatr Psychol*. 2008;33:441–5.
363. Rongkavilit C, Wang B, Naar-King S, Bunupuradah T, Parsons JT, Panthong A, et al. Motivational interviewing targeting risky sex in HIV-positive young Thai men who have sex with men. *Arch Sex Behav*. 2014;44:329–40.
364. Rongkavilit C, Naar-King S, Wang B, Panthong A, Bunupuradah T, Parsons JT, et al. Motivational interviewing targeting risk behaviors for youth living with HIV in Thailand. *AIDS Behav*. 2013;17:2063–74.
365. Chen X, Murphy DA, Naar-King S, Parsons JT. A clinic-based motivational intervention improves condom use among subgroups of youth living with HIV. *J Adolesc Health*. 2011;49:193–8.
366. Naar-King S, Outlaw A, Green-Jones M, Wright K, Parsons JT. Motivational interviewing by peer outreach workers: a pilot randomized clinical trial to retain adolescents and young adults in HIV care. *AIDS Care*. 2009;21:868–73.
367. Bhana A, Mellins CA, Petersen I, Alicea S, Myeza N, Holst H, et al. The VUKA family program: piloting a family-based psychosocial intervention to promote health and mental health among HIV infected early adolescents in South Africa. *AIDS Care*. 2014;26:1–11.
368. Bouris A, Jaffe K, Eavou R, Liao C, Kuhns L, Voisin D, et al. Project nGage: results of a randomized controlled trial of a dyadic network support intervention to retain young Black men who have sex with men in HIV care. *AIDS Behav*. 2017;21:3618–29.
369. Belzer ME, Naar-King S, Olson J, Sarr M, Thornton S, Kahana SY, et al. The use of cell phone support for non-adherent HIV-infected youth and young adults: an initial randomized and controlled intervention trial. *AIDS Behav*. 2014;18:686–96. doi: 10.1007/s10461-013-0661-3.
370. Willis N, Milanzi A, Mawodzeke M, Dziwa C, Armstrong A, Yekeye I, et al. Effectiveness of community adolescent treatment supporters (CATS) interventions in improving linkage and retention in care, adherence to ART and psychosocial well-being: a randomised trial among adolescents living with HIV in rural Zimbabwe. *BMC Public Health*. 2019;19:117.
371. Whiteley L, Brown LK, Mena L, Craker L, Arnold T. Enhancing health among youth living with HIV using an iPhone game. *AIDS care*. 2018;30:21–33.

372. Garofalo R, Kuhns LM, Hotton A, Johnson A, Muldoon A, Rice D. A randomized controlled trial of personalized text message reminders to promote medication adherence among HIV-positive adolescents and young adults. *AIDS Behav.* 2016;20:1049–59.
373. Linnemayr S, Huang H, Luoto J, Kambugu A, Thirumurthy H, Haberer JE, et al. Text messaging for improving antiretroviral therapy adherence: no effects after 1 year in a randomized controlled trial among adolescents and young adults. *Am J Public Health.* 2017;107:1944–50.
374. Dulli L, Ridgeway K, Packer C, Murray KR, Mumuni T, Plourde KF, et al. A social media-based support group for youth living with HIV in Nigeria (SMART Connections): randomized controlled trial. *J Med Internet Res.* 2020;22:e18343.
375. Spratt E, Papa C, Mueller M, Patel S, Killeen T, Maher E, et al. Using technology to improve adherence to HIV medications in transitional age youth: research reviewed, methods tried, lessons learned. *J Gen Med (Dover).* 2017;1:1002.
376. Bermudez LG, Ssewamala FM, Neilands TB, Lu L, Jennings L, Nakigozi G, et al. Does economic strengthening improve viral suppression among adolescents living with HIV? Results from a cluster randomized trial in Uganda. *AIDS Behav.* 2018;22:3763–72.
377. Christodoulou J, Abdalian SE, Jones AS, Christodoulou G, Pentoney SL, Rotheram-Borus MJ. Crystal clear with active visualization: understanding medication adherence among youth living with HIV. *AIDS Behav.* 2019:1–5.
378. Nestadt DF, Saisaengjan C, McKay MM, Bunupuradah T, Pardo G, Lakhonpon S, et al. CHAMP+ Thailand: pilot randomized control trial of a family-based psychosocial intervention for perinatally HIV-infected early adolescents. *AIDS Patient Care STDs.* 2019;33:227–36.
379. Kaihin R, Kasatpibal N, Chitreechuer J, Grimes RM. Effect of an empowerment intervention on antiretroviral drug adherence in Thai youth. *Behav Med.* 2015;41:186–94.
380. Berrien VM, Salazar JC, Reynolds E, McKay K. Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected pediatric patients improves with home-based intensive nursing intervention. *AIDS Patient Care STDs.* 2004;18:355–63.
381. Brown LK, Kennard BD, Emslie GJ, Mayes TL, Whiteley LB, Bethel J, et al. Effective treatment of depressive disorders in medical clinics for adolescents and young adults living with HIV: a controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71:38.
382. Denison JA, Burke VM, Miti S, Nonyane BA, Frimpong C, Merrill KG, et al. Project YES! Youth Engaging for Success: a randomized controlled trial assessing the impact of a clinic-based peer mentoring program on viral suppression, adherence and internalized stigma among HIV-positive youth (15–24 years) in Ndola, Zambia. *PLoS One.* 2020;15:e0230703.
383. Han HR, Hong H, Starbird LE, Ge S, Ford AD, Renda S, et al. eHealth literacy in people living with HIV: systematic review. *JMIR Public Health Surveill.* 2018;4:e64.
384. Fatti G, Jackson D, Goga AE, Shaikh N, Eley B, Nachega JB, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of community-based support for adolescents receiving antiretroviral treatment: an operational research study in South Africa. *J Int AIDS Soc.* 2018;21(Suppl. 1).
385. Bermudez LG, Ssewamala FM, Neilands TB, Lu L, Jennings L, Nakigozi G, et al. Does economic strengthening improve viral suppression among adolescents living with HIV? Results from a cluster randomized trial in Uganda. *AIDS Behav.* 2018;22:3763–72.
386. Brothers J, Hotton AL, Hosek SG, Harper GW, Fernandez MI. Young women living with HIV: outcomes from a targeted secondary prevention empowerment pilot trial. *AIDS Patient Care STDs.* 2016;30:22935.
387. Mavhu W, Willis N, Mufuka J, Bernays S, Tshuma M, Mangenah C, et al. Effect of a differentiated service delivery model on virological failure in adolescents with HIV in



- Zimbabwe (Zvandiri): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e264–75.
388. Mark D, Putte N, Essajee S, Rakhmanina N, Tall CT, Sugandhi N, et al. Optimizing HIV service delivery for infants, children and adolescents: data from 324 facilities in 30 countries. Kigali, Rwanda 2019 (<https://teampata.org/portfolio/optimizing-hiv-service-delivery-for-infants-children-and-adolescents-data-from-324-facilities-in-30-countries>, accessed 1 June 2021).
  389. Delivering quality health services: a global imperative for universal health coverage. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/272465>, accessed 1 June 2021).
  390. Stigma and discrimination: human rights and HIV/AIDS. Geneva: World Health Organization; 2019.
  391. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Crossing the global quality chasm: improving health care worldwide. Washington (DC): National Academies Press; 2018 (<https://doi.org/10.17226/25152>, accessed 1 June 2021).
  392. Kruk ME, Gage AD, Arsenault C, Jordan K, Leslie HH, Roder-DeWan S, et al. High-quality health systems in the Sustainable Development Goals era: time for a revolution. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e1196–252.
  393. Standards for quality HIV care: a tool for quality assessment, improvement, and accreditation. Report of a WHO consultation meeting on the accreditation of health service facilities for HIV care. Geneva: World Health Organization; 2004 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43093>, accessed 1 June 2021).
  394. Consensus for maternal, newborn and child health. Geneva: World Health Organization; 2009 (<https://www.who.int/pmnch/knowledge/publications/2009mnchconsensus/en>, accessed 1 June 2021).
  395. Rutledge SE, Whyte J, Abell N, Brown KM, Cesnales NI. Measuring stigma among health care and social service providers: the HIV/AIDS Provider Stigma Inventory. *AIDS Patient Care STDs*. 2011;25:673–82.
  396. Standards for improving quality of maternal and newborn care in health facilities. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/249155>, accessed 1 June 2021).
  397. WHO recommendations to assure HIV testing quality. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/179521>, accessed 1 June 2021).
  398. Why quality universal health coverage? Geneva: World Health Organization; 2019.
  399. Handbook for national quality policy and strategy: a practical approach for developing policy and strategy to improve quality of care. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/272357>, accessed 1 June 2021).
  400. Juran JM, Godfrey AB. Juran's quality handbook. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2009.
  401. HIV strategic information for impact: cascade data use manual: to identify gaps in HIV and health services for programme improvement. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/273119>, accessed 1 June 2021).
  402. Consolidated guidelines on person-centred HIV patient monitoring and case surveillance. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255702>, accessed 1 June 2021).
  403. Tool to set and monitor targets for HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations: supplement to the 2014 consolidated guidelines for HIV prevention, diagnosis,

- treatment and care for key populations. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/177992>, accessed 1 June 2021).
404. Heiby J. The use of modern quality improvement approaches to strengthen African health systems: a 5-year agenda. *Int J Qual Health Care*. 2014;26:117–23.
  405. Langley GJ, Moen R, Nolan KM, Nolan TW, Norman CL, Provost LP. Changes that result in improvement. In: *The improvement guide: a practical approach to enhancing organizational performance*. 2nd ed. San Francisco: Jossey-Bass, 2009:15–25.
  406. Plan-Do-Study-Act (PDSA) Tool. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/reproductivehealth/plan-do-study-act-tool.pdf>, accessed 1 June 2021).
  407. Consolidated strategic information guidelines for HIV in the health sector. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/164716>, accessed 1 June 2021).
  408. Katz DA, Wong VJ, Medley AM, Johnson CC, Cherutich PK, Green KE, et al. The power of partners: positively engaging networks of people living with HIV in testing, treatment and prevention. *J Int AIDS Soc*. 2019;22(Suppl. 3):e25314.
  409. Indicators for monitoring the 2016 Political Declaration on Ending AIDS. Geneva: UNAIDS; 2018 ([https://www.unaids.org/sites/default/fis/mediaasset/global-aids-monitoring\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/fis/mediaasset/global-aids-monitoring_en.pdf), accessed 1 June 2021).
  410. Community-led monitoring of health services: building accountability for HIV service quality. Brooklyn: Health Gap Global Access Project; 2020 ([https://healthgap.org/wp-content/uploads/2020/02/Community-Led-Monitoring-of\\_Health-Services.pdf](https://healthgap.org/wp-content/uploads/2020/02/Community-Led-Monitoring-of_Health-Services.pdf), accessed 1 June 2021).
  411. Baptiste S, Manouan A, Garcia P, Etya’ale H, Swan T, Jallow W. Community-Led Monitoring: when community data drives implementation strategies. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2020;17:415–21.
  412. Data for a Difference. Key findings, analysis and advocacy opportunities from the Regional Community Treatment Observatory in West Africa. Bryanston, South Africa: International Treatment Preparedness Coalition; 2019 ([https://itpcglobal.org/wp-content/uploads/2019/09/Data-for-a-Difference\\_rev.pdf](https://itpcglobal.org/wp-content/uploads/2019/09/Data-for-a-Difference_rev.pdf), accessed 1 June 2021).
  413. Service delivery and safety: quality call to action. Geneva: World Health Organization; 2018.
  414. The 2021 optimal formulary and limited-use list for antiretroviral drugs for children: policy brief. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340949>, accessed 1 June 2021).
  415. PrEP Watch [website]. New York: AVAC; 2021 (<https://www.prepwatch.org/resource/prep-it>, accessed 1 June 2021).
  416. WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations: Forty-eighth report. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/112733>, accessed 1 June 2021).
  417. Guidelines for safe disposal of unwanted pharmaceuticals in and after emergencies. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42238>, accessed 1 June 2021).
  418. Public health, innovation, intellectual property and trade. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/phi/en>, accessed 1 June 2021).
  419. 45th report of WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 8: Points to consider for setting the remaining shelf life of medical products upon delivery. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/m/item/trs-1025-annex-8-shelf-life-medical-products-delivery>, accessed 1 June 2021).

420. Good storage and distribution practices for medical products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1275287/retrieve>, accessed 1 June 2021).
421. WHO guidance on testing of «suspect» falsified medicines. Geneva: World Health Organization; 2018 ([https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/TRS1010annex5.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS1010annex5.pdf?ua=1), accessed 1 June 2021).
422. Procurement & Supply Management Toolbox [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<http://psmtoolbox.org/en>, accessed 1 June 2021).
423. Improving the quality of HIV-related point-of-care testing: ensuring the reliability and accuracy of test results. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/199799>, accessed 1 June 2021).
424. WHO expert meeting report on short, medium, longer term product development priorities for HIV-related diagnostics, 6–7 June 2012, Geneva, Switzerland. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/75971>, accessed 1 June 2021).
425. Vojnov L, Markby J, Boeke C, Penazzato M, Urick B, Ghadrshenas A, et al. Impact of SMS/GPRS printers in reducing time to early infant diagnosis compared with routine result reporting: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;76:522–6.
426. 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.

## 8. МОНІТОРИНГ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОГРАМИ АРТ

### 8.1. Вступ

Моніторинг і оцінювання системи догляду та лікування ВІЛ допомагає керівникам програм оцінити ефективність впроваджених заходів, а також сприяє встановленню зв'язку між різними службами на всіх рівнях каскаду медичних послуг – від діагностичного тестування на ВІЛ до надання догляду і лікування ВІЛ та супутніх захворювань. У міру прийняття та впровадження рекомендацій цієї настанови в межах систем моніторингу і оцінювання необхідно збирати й аналізувати інформацію для обґрунтування доцільності впровадження нових рекомендацій. Отримання надійної практичної інформації щодо функціонування програми АРТ є вкрай важливим для виявлення перешкод або прогалин у роботі програми із своєчасним запровадженням відповідних заходів для належного коригування. У випадках зміни медичного закладу чи місця проживання для забезпечення утримання людей, які отримують догляд, в каскаді лікування ВІЛ слід впровадити взаємопов'язані системи відстеження пацієнтів. У зв'язку з вдосконаленням програм моніторинг результатів лікування стає все більш важливим для оцінювання якості послуг та подальшої оптимізації як на індивідуальному, так і на національному рівнях, включаючи встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції, охоплення АРТ, досягнення вірусологічної супресії, визначення показників смертності та виживання, а також вирішення проблем, пов'язаних з токсичністю та побічними реакціями, виникненням та передачею медикаментозної резистентності.

Дані щодо тестування на ВІЛ та результатів лікування можна отримувати з різних джерел, зокрема з закладів охорони здоров'я (статистичні дані) або контрольних ділянок, медичних інформаційних систем на різних рівнях, опитувань певних популяцій, даних епідеміологічного нагляду, когортних спостережень серед людей, які живуть з ВІЛ, та періодичного оцінювання цих даних. Моніторинг вхідних даних програм та процедури впровадження ефективних заходів також можна здійснювати шляхом проведення опитувань у медичних закладах або отримувати за допомогою оновлених переліків наявних послуг, документування підготовки персоналу та перевірки наявності лікарських засобів для лікування й діагностики ВІЛ на різних рівнях системи охорони здоров'я.

При виборі оптимальних методів збору важливих даних пацієнтів й результатів впровадження програм слід переглянути наявні системи моніторингу та, за можливості, включити моніторинг щодо ТБ, АРТ і захворювань, пов'язаних з прогресуючою ВІЛ-інфекцією, а також врахувати показники якості медичної допомоги, що мають відношення до виникнення та передачі медикаментозної резистентності (ранні індикатори резистентності до АРВ-препаратів), у стандартних медичних інформаційних системах. Якщо даних, зібраних за допомогою систем планового моніторингу, бракуватиме для відповіді на конкретні запитання або якщо при використанні таких систем виникатимуть сумніви щодо отримання достовірної інформації, можна розглянути можливість проведення спеціальних досліджень.

Залучення громадського суспільства до моніторингу та оцінювання також є вкрай важливим для кращого розуміння успіхів та невдач, зокрема при визначенні вирішальних факторів, вподобань, цінностей і досвіду людей, які живуть з ВІЛ, ключових груп населення й ширшої громади при отриманні та оцінюванні послуг.

## **8.2. Визначення ключових показників підвищення якості надання медичних послуг та оцінювання впливу**

У Зведеній стратегічній настанові ВООЗ з ведення ВІЛ від 2020 р. (1) наведено вичерпні рекомендації щодо моніторингу заходів з протидії ВІЛ на державному та світовому рівнях, зокрема застосування АРВ-препаратів для лікування та профілактики. Ця настанова містить перелік найважливіших показників для певних країн, диференційованих за певними епідеміологічними характеристиками, враховуючи поширеність супутніх захворювань, ТБ, ВГВ/ВГС.

У цій настанові запропоновано 40 національних пріоритетних показників, зокрема 10 основних, та ще 25 показників, які мають враховувати керівники програм для підвищення якості послуг (таблиця 8.1, рисунок 8.1). Основні 40 показників здебільшого стосуються ефективного управління програмами відповідно до національної стратегії та клінічних рекомендацій, наведених у технічній настанові ВООЗ. Врахування даних 15 національних основних показників рекомендовано для відстеження ефективності досягнення цілей на державному рівні. Національні основні показники дозволяють оцінити критичні аспекти охоплення послугами та якості послуг з урахуванням міжнародних стратегічних, програмних та клінічних рекомендацій. Ці 15 показників широко застосовують у різних країнах. Для керівників програм запропоновано ще 25 показників задля отримання додаткової інформації і даних, необхідних для підвищення якості послуг. Разом ці 40 основних показників стануть у нагоді для ефективного управління програмами відповідно до національної стратегії та клінічних рекомендацій, наведених у технічній настанові ВООЗ.

Країнам рекомендовано розглянути можливість включення рекомендованих національних основних та пріоритетних показників до процедури моніторингу і оцінювання та інформаційних систем охорони здоров'я. У настанові (1) наведено стандартизовані визначення та довідкові документи для забезпечення порівняльності з іншими глобальними системами моніторингу і оцінювання послуг з ведення ВІЛ-інфекції, включно з Глобальним моніторингом поширення СНІДу UNAIDS, Модульною структурою Глобального фонду та Системою моніторингу, оцінювання і звітування PEPFAR. Стандартизація та впорядкування даних важливі для сприяння як розробці надійних, взаємосумісних систем медичної інформації та моделей використання даних на рівні країни, так і для надання високоякісних порівняльних даних для глобального моніторингу.

Рекомендовані основні показники враховують весь каскад медичних послуг, відображають критичні аспекти охоплення послугами і якості послуг, відповідаючи міжнародним стратегічним, програмним та клінічним рекомендаціям щодо результатів і впливу. Вони є складовими загальної системи регулярного перегляду даних для вдосконалення програм на національному та регіональному рівнях, а також на рівні медичного закладу. Показники національних програм протидії ВІЛ, які мають особливе значення для впровадження цієї настанови, враховують такі аспекти:

- зменшення кількості людей, які зазнають значного ризику інфікування ВІЛ;
- знання і розуміння особистого ВІЛ-статусу та охоплення лікуванням 95% людей, які живуть з ВІЛ;
- охоплення АРТ 95% людей, які живуть з ВІЛ, з яких 95% досягли вірусологічної супресії;
- зниження показників смертності (ТБ);
- зниження показників частоти інфікування ВІЛ серед дітей;
- зниження показників захворюваності та смертності (включно з ПСШ).

Детальні таблиці показників для кожної області програми у каскаді послуг з тестування, лікування та догляду, які наведено у розділі 3 Зведеної стратегічної настанови ВООЗ з ведення ВІЛ від 2020 р. (1), містять інструкції щодо збору даних та методів визначення кожного з 40 показників.

**Таблиця 8.1. Рекомендовані основні та пріоритетні показники для врахування на національному рівні<sup>a</sup> (1)**

Стратегічна мета (реєстраційний номер)	Домен програми	15 основних показників (основних на національному рівні)	40 основних показників (пріоритетних на національному рівні)
Зменшення кількості людей, які зазнають значного ризику інфікування ВІЛ (PR)	Презервативи	PR.1. Використання презервативів (ключові групи та загальне населення) <sup>б</sup>	PR.2. Доступ до розповсюдження презервативів
	ДКП	PR.3. Ефективність ДКП	PR.4. Продовження ДКП (через 3 міс) PR.5. Поточне отримання ДКП
	Інші методи профілактики	КР.1. Охоплення послугами з профілактики ВІЛ (ключові групи) <sup>б</sup> КР.2. Доступ до обміну голочок та шприців для ЛВНІ	КР.3. Охоплення послугами ЗПТ КР.4. Безпечна ін'єкційна практика (ЛВНІ) <sup>б</sup> GW.1. Інтеграція послуг з ВІЛ та послуг щодо статевого і репродуктивного здоров'я (молоді жінки, які живуть з ВІЛ, та дівчата-підлітки)

Стратегічна мета (реєстраційний номер)	Домен програми	15 основних показників (основних на національному рівні)	40 основних показників (пріоритетних на національному рівні)
Знання і розуміння свого ВІЛ-статусу та охоплення лікуванням 95% людей, які живуть з ВІЛ (TL)	ПТВ	TL.1. Обізнаність щодо особистого ВІЛ-статусу серед людей, які живуть з ВІЛ (перша мета «95») TL.2. Обсяг тестування на ВІЛ та отримання позитивних результатів TL.3. Доступ до АРТ	TL.4. Послуги індексного тестування на ВІЛ та повідомлення партнера TL.5. Використання самостійного тестування на ВІЛ TL.6. Знання і розуміння особистого ВІЛ-статусу (ключові групи)
Охоплення АРТ 95% людей, які живуть з ВІЛ, з яких 95% досягли вірусологічної супресії (AV)	АРТ та вірусне навантаження ВІЛ	AV.1. Люди, які живуть з ВІЛ і отримують АРТ AV.2. Загальні показники переривання АРТ AV.3. Люди, які живуть з ВІЛ, отримують АРТ та досягли пригнічення вірусного навантаження	AV.4. Нові пацієнти, які отримують АРТ AV.5. Пізній початок АРТ AV.6. Охоплення послугами з тестування на вірусне навантаження AV.7. Своєчасне тестування на вірусне навантаження (через 6 міс) AV.8. Відповідне друге тестування на вірусне навантаження ВІЛ AV.9. Частота виникнення побічних реакцій при застосуванні АРВ-препаратів
Зниження показників смертності (ТВ)	ТБ та ВІЛ	ТВ.1. Початок профілактичного лікування ТБ ТВ.2. Завершення профілактичного лікування ТБ	ТВ.3. Тип діагностичного тесту на ТБ ТВ.4. Люди з ВІЛ та активною формою ТБ
Зниження показників частоти інфікування ВІЛ серед дітей (VT)	Вертикальна передача	VT.1. Вірусологічна супресія на час пологів VT.2. Охоплення послугами ранньої діагностики немовлят, які народжені ВІЛ-позитивними матерями, із застосуванням тестування за методом	VT.3. Охоплення ВІЛ-експонованих немовлят послугами профілактики із застосуванням АРВ-препаратів VT.4. Охоплення послугами АРТ

Стратегічна мета (реєстраційний номер)	Домен програми	15 основних показників (основних на національному рівні)	40 основних показників (пріоритетних на національному рівні)
		АНК у перші два місяці життя	вагітних жінок, які живуть з ВІЛ VT.5. Охоплення послугами АРТ жінок, які живуть з ВІЛ та годують грудьми VT.6. Кінцевий результат профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини
Зниження показників захворюваності та смертності (ST)	ППСШ	ST.1. Охоплення послугами скринінгу на сифіліс (в умовах допологового догляду для всіх жінок) ST.2. Охоплення послугами з лікування сифілісу (в умовах допологового догляду для всіх жінок) ST.3. Скринінг на рак шийки матки серед жінок, які живуть з ВІЛ	

<sup>a</sup>При визначенні пріоритетних показників рекомендовано проводити розподіл за віком, статтю та приналежністю до ключових груп населення для впевненості, що спосіб надання послуг з лікування та догляду при ВІЛ-інфекції відповідає потребам різних підгруп.

<sup>b</sup>Показник, що базується на результатах опитування.

### 8.3. Збір та стратифікація даних

Основним компонентом каскадного аналізу як сукупних, так і індивідуальних даних є стратифікація за певними географічними показниками, соціально-демографічними ознаками та важливими підгрупами пацієнтів. Такий аналіз дозволяє керівникам вирішувати питання як ефективності програми, так і рівності, враховуючи доступність та якість послуг. Для підвищення ефективності програми найшвидший спосіб досягнення загальних цілей полягає у виявленні та подоланні перешкод для більшості груп, які не отримують послуги у повному обсязі. Аналіз стратифікованих даних дозволяє ідентифікувати ці підгрупи населення, які можуть бути виділені за географічним розташуванням (наприклад, за певним регіоном, районом, округом або закладом), віком, статтю, приналежністю до ключової групи та іншими важливими характеристиками, які потребують диференційованого ведення (наприклад, вагітні жінки та люди з коінфекцією ТБ/ВІЛ). Виявлені показники мають бути стратифіковані за пріоритетними популяційними ознаками або відображати відносну частку людей з ключових



груп із зазначенням їх впливу на рівень епідемії; також важливим є проведення моніторингу щодо реалізації програмних послуг для цих груп населення. Для забезпечення ефективності програми та рівності у наданні послуг у межах програм слід надавати медичні послуги всім людям, які цього потребують, не залишаючи нікого осторонь. Проведення постійного оцінювання щодо рівності та якості надання медичних послуг в усіх групах є наріжним каменем при визначенні та відстеженні чіткого дотримання встановлених зобов'язань.

Під час збирання даних слід дотримуватися суворої конфіденційності, особливо щодо людей з ключових груп населення, які стикаються зі значною стигматизацією та дискримінацією. Усі дані мають надійно зберігатись, а персонал, відповідальний за збирання та зберігання даних, має пройти належну підготовку щодо дотримання конфіденційності при роботі з пацієнтом (або клієнтом).

#### **8.4. Посилення систем оцінювання даних**

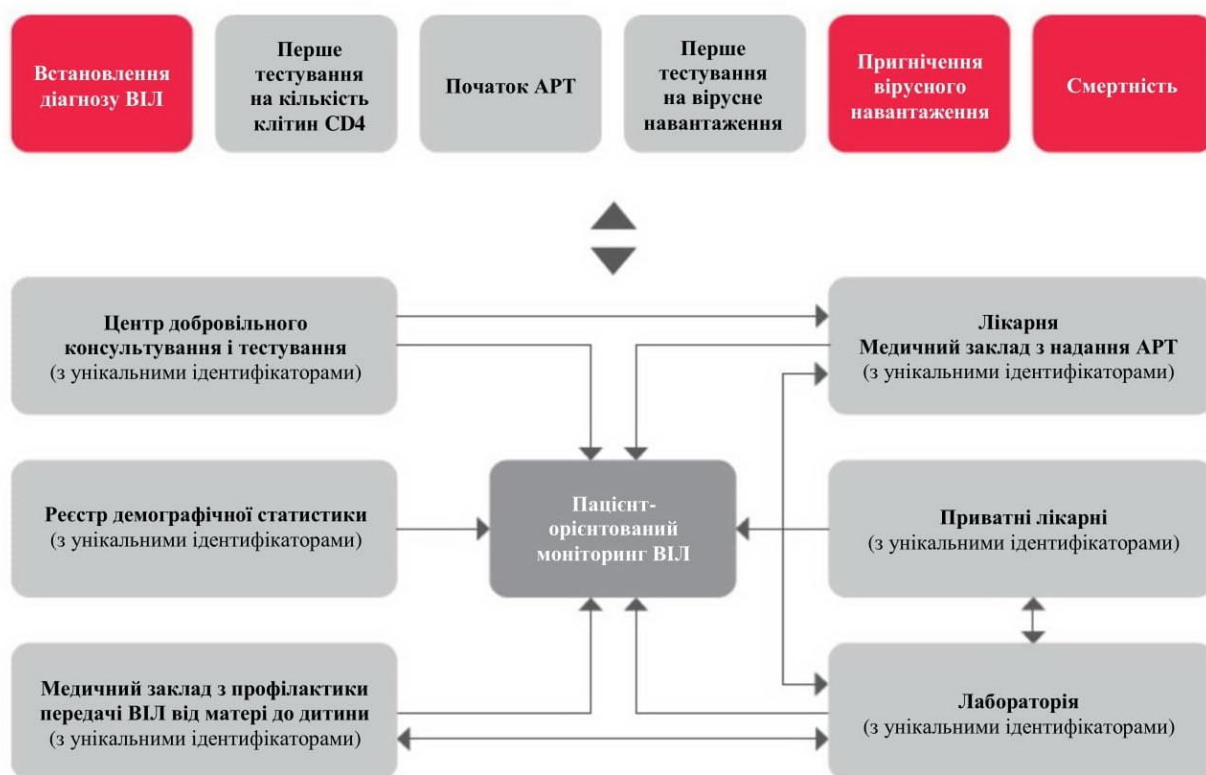
Оскільки країни планують інвестувати у державні системи даних, врахування сильних сторін та обмежень кожного джерела даних є важливим для інтерпретації і цільового використання отриманої інформації. Для підтримки функціонування дані стратегічної інформаційної системи сектору охорони здоров'я щодо ВІЛ мають узгоджуватись з даними загальної інформаційної системи сектору охорони здоров'я і бути складовою інтегрованої архітектури. Доступні посібники щодо національних стандартів, рекомендацій та інструментів, які стосуються інформаційної системи сектору охорони здоров'я, підтримують розроблення відповідної інформаційної системи та цифрової політики в галузі охорони здоров'я, формулювання настанов, стратегічних планів і планів дій, зокрема із врахуванням сумісності інформаційних систем.

Більшість країн управляють складною системою індивідуальних та/або сукупних даних. Зазвичай налагоджено взаємозв'язок систем індивідуальних даних пацієнтів (безпосередньо завдяки функції взаємної сумісності або опосередковано шляхом додаткової передачі даних) з даними лабораторних та аптечних інформаційних систем для проведення результативного збору необхідної інформації та використання її у звичайному каскадному аналізі, забезпечуючи валідацію даних та оцінювання якості. Ця різниця у системах даних та їх складність є результатом відмінностей у можливостях місцевої інфраструктури, цифровому керівництві і плануванні у секторі охорони здоров'я, а також наявності ресурсів для створення та обслуговування таких систем. Визначення послідовності різних способів подання звітності має вирішальне значення для всебічного оцінювання ефективності програми шляхом проведення поточного каскадного аналізу даних.

Хоча більшість стандартних медичних інформаційних систем базуються на даних закладів охорони здоров'я, для ефективного моніторингу та управління програмами також необхідним є отримання даних щодо послуг, які надають на рівні громади. Отже, все частіше виникає потреба у збиранні та

інтегруванні інформаційними системами даних про надання послуг на рівні громади (у мобільних клініках або віддалених закладах, за принципом «рівний–рівному» або із залученням соціальних працівників). Надання послуг на рівні громади є особливо важливим для представників пріоритетних груп населення, які в інший спосіб не можуть звернутись по медичні послуги до закладів охорони здоров'я. Отже, якщо стандартні системи не включатимуть дані про надання послуг на рівні громади, існуватимуть великі прогалини у розумінні рівня охоплення та якості надання медичних послуг у цих популяціях.

Національний план моніторингу та оцінювання щодо ВІЛ має включати дані з різних джерел для використання на різних рівнях управління. Основні джерела отримання даних наведено на рисунку 8.1. Більшість основних даних в інструментах збору первинної інформації мають різний спектр застосування, як-от для догляду за пацієнтами і проведення супутнього моніторингу, управління програмами та моніторингу їх ефективності. Отримані показники слід регулярно переглядати для підтвердження, що всі зібрані дані є однозначно корисними.

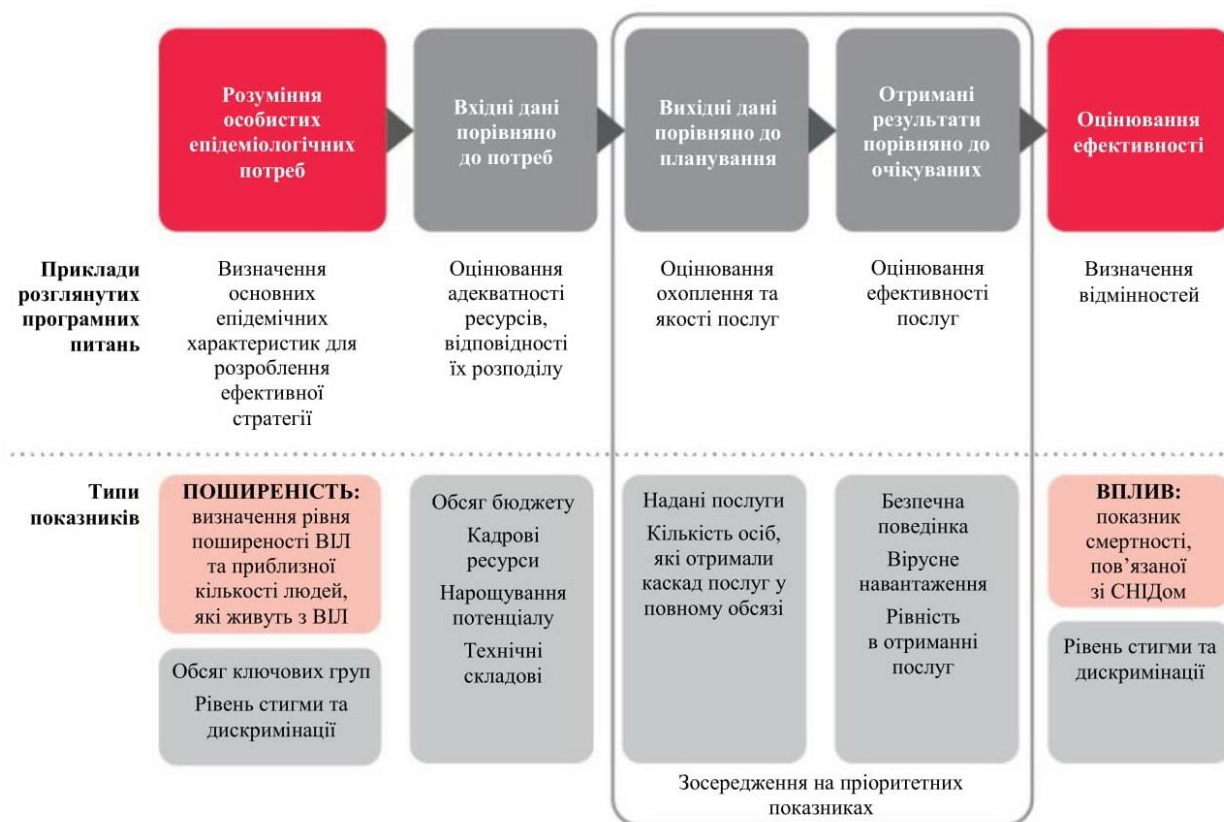


**Рисунок 8.1. Огляд п'яти ключових джерел для отримання стратегічної інформації щодо ВІЛ у секторі охорони здоров'я**

### 8.5. Оцінювання: вплив та ефективність програм

Реагування сектору охорони здоров'я на ВІЛ можна контролювати за допомогою послідовного ланцюжка результатів обраних ключових вхідних та вихідних даних, результатів та впливу (рисунок 8.2). Показники, рекомендовані стратегічною настановою ВООЗ з ведення ВІЛ від 2020 р.,

охоплюють повний ланцюжок результатів, але більшість стосується відстеження результатів охоплення послугами та визначення їх якості, а також ключових програмних і клінічних результатів, тобто найбільш корисних для стандартного моніторингу та управління програмами (1).



**Рисунок 8.2. Ланцюжок результатів тестування на ВІЛ**

### **Аналіз каскаду послуг з ведення ВІЛ – підвищення показника переходу від тестування до профілактики та лікування**

Як зазначено у Посібнику ВООЗ з використання каскадних даних (2), критичні результати та результати реагування сектору охорони здоров'я на епідемію ВІЛ можна представити за допомогою каскаду послуг у вигляді цілей стратегії «95–95–95», яких планується досягти до 2030 р. Каскадний аналіз допомагає виявити тенденції, результативність, прогалини та недоліки у наданні медичних послуг і розробити варіанти покращення ситуації. У каскаді показники охоплення послугами представлені у вигляді послідовних смуг для кожної області надання послуг. Крім того, каскадний формат допомагає виявити прогалини між смугами, щоб показати якість догляду, рівень координації між сферами надання послуг та, зрештою, визначити рівень доступу до цих послуг.

Проведення поглибленого аналізу та врахування даних на кожному етапі каскаду є ключовим: від первинної профілактики серед осіб, які зазнають значного ризику інфікування ВІЛ, до досягнення вірусологічної супресії у людей, що отримують лікування. Декілька форматів відображення каскадів дозволяють оцінити епідемію з різних боків та визначити якість реагування на неї, наприклад, для оцінювання гендерної рівності та вікових відмінностей при

охопленні послугами, забезпечення якості послуг для певних підгруп, перегляду поточної чи довгострокової ефективності або порівняння показників ефективності на рівні програми з показниками на рівні популяції.

Під час регулярного перегляду програм слід оцінювати кожен рівень каскаду послуг з тестування, профілактики та лікування для визначення результативності, виявлення прогалин і тенденцій щодо смертності та захворюваності.

## **8.6. Моніторинг токсичності при застосуванні АРВ-препаратів**

У червні 2020 р. ВООЗ було опубліковано технічний огляд із наведенням основних рекомендованих показників, зазначенням підходів та інструментів для моніторингу токсичності при застосуванні АРВ-препаратів (3).

Перехід на DTG як рекомендований АРВ-препарат першого ряду – це можливість оптимізувати та стандартизувати лікування ВІЛ, проте також існують певні ризики, як-от розвиток нових типів токсичності через застосування лікарського засобу та зниження ефективності лікування. За останніми даними, існує потенційний ризик підвищення маси тіла, пов'язаний із застосуванням новіших АРВ-препаратів (особливо DTG і TAF), тому необхідно проводити активний моніторинг токсичності у міру розширення застосування чи впровадження цих препаратів у країні (4). Випадок вродженого дефекту нервової трубки, який у травні 2018 р. вважали потенційно пов'язаним із застосуванням DTG, свідчить про важливість впровадження надійних систем моніторингу даних для оцінювання безпечності нових АРВ-препаратів для вагітних жінок та плода у країнах з низьким і середнім рівнем доходу (5). ВООЗ рекомендує розглянути можливість поєднання підходів при проведенні моніторингу токсичності АРВ-препаратів, сприяючи безпечному застосуванню, зокрема під час вагітності, з активним стандартним моніторингом токсичності в усіх популяціях, включно серед дорослих, підлітків та дітей (6–8).

### **8.6.1. Плановий моніторинг токсичності АРВ-препаратів**

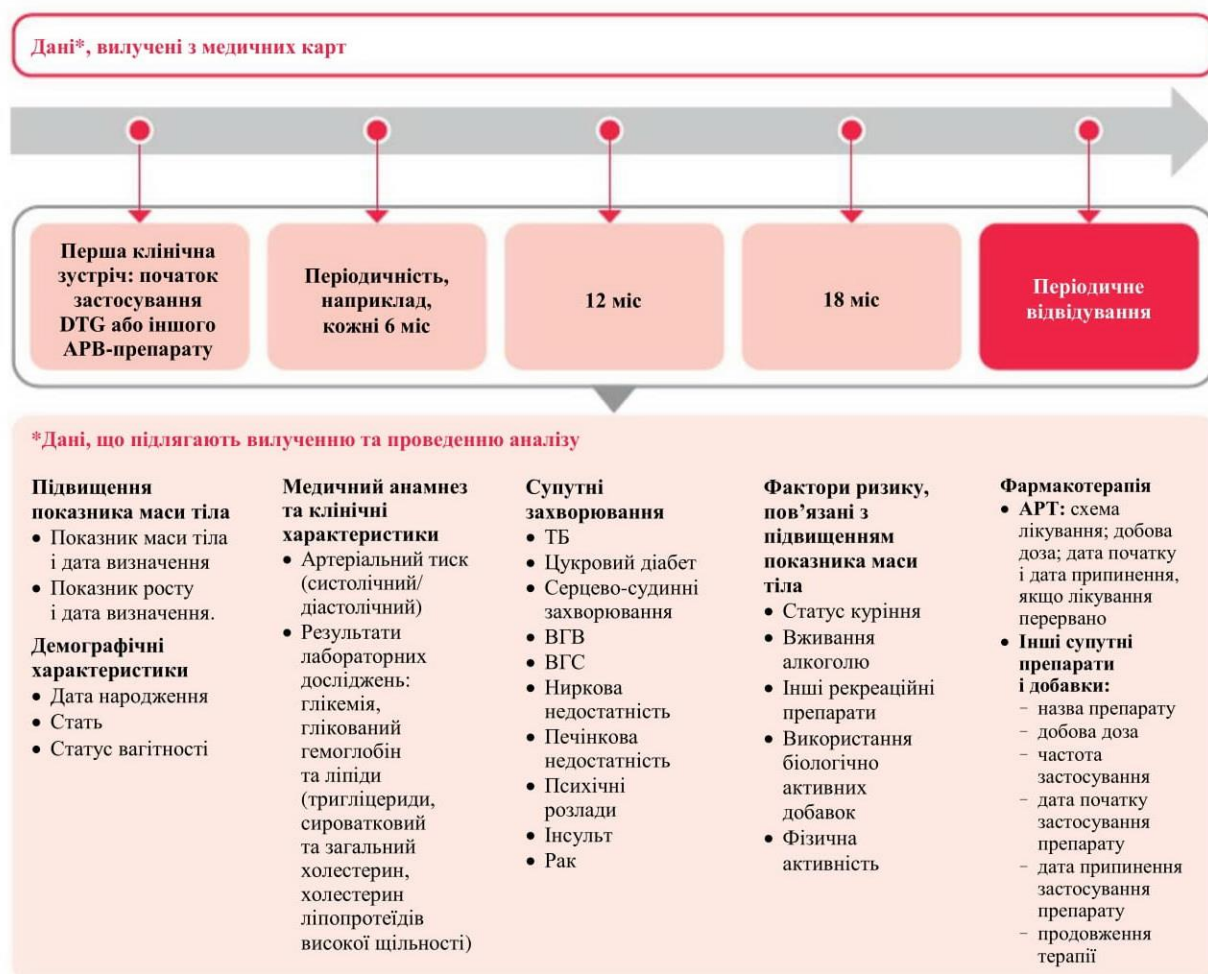
У Зведеній стратегічній настанові ВООЗ з ведення ВІЛ від 2020 р. (1) рекомендовано враховувати частку людей, в яких виникнення токсичності призвело до призупинення чи відміни АРТ, в якості пріоритетного показника для моніторингу токсичності АРВ-препаратів. Проявами токсичності, що призводять до призупинення чи відміни лікування, є небезпечно для життя захворювання, смерть, госпіталізація, інвалідність або небезпечна побічна реакція, що призводить до призупинення чи відміни застосування препарату (1).

Цей показник визначає поширеність небезпечних токсичних ефектів при застосуванні АРВ-препаратів серед людей, які отримують АРТ. Плановий моніторинг, інтегрований до стандартних систем моніторингу серед людей, які живуть з ВІЛ, надасть дані про клінічну значущість небезпечних токсичних ефектів, про їх вплив на клінічні результати та показник втрати з-під нагляду. Інформацію про частоту виникнення токсичності буде включено до

національної настанови та використано для попередження і обмеження токсичності АРВ-препаратів.

### 8.6.2. Тривалий моніторинг, рекомендований для оцінювання факторів ризику виникнення токсичності при застосуванні АРВ-препаратів

У 2017 р. ВООЗ було рекомендовано, за можливості, включити активний моніторинг токсичності нових АРВ-препаратів до наявної системи фармакологічного нагляду для посилення існуючої процедури планового моніторингу (8, 9). Активний моніторинг побічних реакцій не втрачає своєї значущості і його також слід проводити. Для цього необхідно використовувати інструменти, розроблені ВООЗ (рисунок 8.3) (9).



**Рисунок 8.3. Тривалий моніторинг побічних реакцій та клінічних результатів у людей, що отримують АРВ-препарати**

Враховуючи останні результати клінічних випробувань і когортних досліджень, що свідчать про потенційний ризик надмірного підвищення показника маси тіла при застосуванні DTG як з TAF, та без нього (4), ВООЗ заохочує країни впроваджувати тривалий моніторинг серед людей з ВІЛ із врахуванням динаміки для визначення змін показника маси тіла або ІМТ, скринінгу факторів ризику, оцінювання впливу на супутні метаболічні та серцево-судинні захворювання, а також на перебіг вагітності. Тривалий

моніторинг доповнює звітування щодо виникнення побічних реакцій, отримане з даних медичних карт пацієнтів, для визначення закономірностей розвитку таких реакцій або виникнення факторів ризику з часом у людей, які живуть з ВІЛ (3).

Крім того, у настанові від 2020 р. (1) рекомендовано збирати інформацію про програмні причини зміни схеми АРТ або переривання лікування, визначені як відсоток людей, які отримують АРТ і переходять на іншу схему лікування або припиняють лікування (9). Стратифікація за віком (<15, 15–19, 20–24, 25–49 та >50 років), статтю (чоловіча, жіноча або трансгендер), приналежністю до ключової групи (ЧСЧ, РКС, ЛВНІ, люди, які перебувають у в'язниці та інших установах закритого типу, і трансгендерні люди), а також за географічним розташуванням та перебуванням в інших важливих адміністративних зонах надає додаткову інформацію про популяції, які зазнають підвищеного ризику розвитку токсичності через фактори навколишнього середовища та дотримання певної поведінки.

У настанові від 2020 р. (1) також рекомендовано використання нового показника моніторингу токсичності при застосуванні АРВ-препаратів для ДКП – визначення частки людей, які отримували пероральну ДКП і припинили або перервали її через розвиток небезпечних токсичних ефектів АРВ-препаратів протягом звітного періоду. Модуль моніторингу та оцінювання (модуль 5), впроваджений ВООЗ для ДКП, охоплює рекомендовані підходи до моніторингу токсичності при ДКП разом із врахуванням даних загальних карток користувачів ДКП та проведенням моніторингу побічних реакцій (10).

### **8.6.3. Нові показники для планового моніторингу несприятливих наслідків вагітності, пов'язаних із застосуванням АРВ-препаратів**

На сьогодні рекомендовано використання чотирьох показників для проведення моніторингу несприятливих наслідків вагітності, пов'язаних із застосуванням АРВ-препаратів (1):

- частка немовлят з низьким показником маси тіла при народженні (<2,5 кг) серед жінок, які живуть з ВІЛ;
- частка випадків мертвонародження або викидня серед жінок, які живуть з ВІЛ;
- частка випадків передчасних пологів (<37 тижнів вагітності) серед жінок, які живуть з ВІЛ;
- частка жінок, які живуть з ВІЛ, які отримували АРТ на момент зачаття і у першому триместрі (<14 тижнів вагітності) та народили немовля з небезпечною зовнішньою вродженою патологією.

Вища за очікувану частота виникнення несприятливих наслідків вагітності на основі цих показників свідчатиме про необхідність проведення більш формального оцінювання, зокрема шляхом спостереження за вродженими вадами або ведення реєстрів вагітності (8).



#### **8.6.4. Глобальний моніторинг безпечності застосування АРВ-препаратів у дорослих, дітей та підлітків, а також під час вагітності**

Для впровадження моніторингу токсичності на рівні країни ВООЗ було розроблено центральну базу даних для моніторингу безпечності при застосуванні нових АРВ-препаратів у дорослих, підлітків та дітей. Таку базу даних було створено для полегшення об'єднання даних щодо безпечності, зібраних країнами і партнерами, збільшення обсягу вибірки, швидшого отримання даних щодо профілю безпечності нових АРВ-препаратів та своєчасного виявлення реакції токсичності.

Також ВООЗ було створено подібну спільну ініціативу для збору даних щодо безпечності застосування лікарських засобів під час вагітності через центральний реєстр епідеміологічного моніторингу безпечності застосування лікарських засобів під час вагітності. Додаткову інформацію, зокрема з інструментами та навчальними матеріалами, наведено за посиланням: [https://www.who.int/tdr/research/tb\\_hiv/drug-safety-pregnancy/en](https://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/drug-safety-pregnancy/en).

#### **8.7. Резистентність до АРВ-препаратів**

Із розширеним впровадженням АРТ значний рівень розвитку резистентності до ННІЗТ та НІЗТ на рівні популяції став глобальною проблемою. Резистентність до АРВ-препаратів супроводжується погіршенням клінічних результатів та зниженням ефективності АРВ-препаратів, що призводить до зниження ефективності лікування та підвищення рівня захворюваності та смертності, пов'язаної з ВІЛ.

Висновки глобального звіту ВООЗ щодо резистентності до АРВ-препаратів від 2019 р. (11) свідчать про високий показник попередньої резистентності до EFV та/або NVP серед дорослих осіб, які розпочинають АРТ першого ряду, що перевищує 10% у декількох країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Загальна частота поширеності попередньої резистентності до EFV та/або NVP була вдвічі вищою ( $p < 0,0001$ ) серед людей, які починали АРТ першого ряду та мали в анамнезі попереднє застосування АРВ-препаратів (21%; 95% ДІ 15–29%), порівняно з особами, що раніше не отримували АРВ-препаратів (8%; 95% ДІ 6–10%). До того ж, серед жінок поширеність резистентності до EFV та/або NVP була вдвічі вищою (12%; 95% ДІ 9–15%), ніж серед чоловіків (8%; 95% ДІ 6–10%).

Наявність резистентності до АРВ-препаратів має дуже значний клінічний вплив. За даними нещодавно проведеного систематичного огляду та метааналізу, люди з попередньою резистентністю до АРВ-препаратів, які розпочинають АРТ на основі ННІЗТ, приблизно у три рази частіше зазнають невдачі у досягненні вірусологічної супресії (СШ=3,07; 95% ДІ 2,40–3,94), набувають нових мутацій резистентності (СШ=2,45; 95% ДІ 1,70–3,52) та припиняють лікування або переходять на нову схему АРТ (СШ=3,25; 95% ДІ 1,86–5,67) порівняно до осіб без попередньої резистентності до АРВ-препаратів (12). Ці дані стали підґрунтям для рекомендації ВООЗ щодо врахування попередньої резистентності до АРВ-препаратів (8) і відмови від

АРТ першого ряду на основі ННІЗТ, якщо за результатами національного опитування показник попередньої резистентності до АРВ-препаратів становить чи перевищує 10%. Зростання загальносвітового показника попередньої резистентності до ННІЗТ серед дорослих, які розпочинають АРТ, обумовлює необхідність прискореного переходу на схеми АРТ першого ряду на основі DTG.

Розвиток резистентності серед дітей також викликає чимале занепокоєння. За даними звіту ВООЗ щодо резистентності до АРВ-препаратів від 2019 р. (11), у декількох країнах Африки на південь від Сахари більше половини немовлят, в яких нещодавно було діагностовано ВІЛ і які раніше не отримували лікування, мали резистентність до ННІЗТ (11). Показники резистентності до НІЗТ також були високими – від 2 до 26%. Високий показник попередньої резистентності до АРВ-препаратів серед дітей віком до 18 міс свідчить про необхідність розширення доступу до підходящих для дітей АРВ-препаратів, окрім ННІЗТ, та раціонального послідовного призначення схем АРТ.

За даними глобального звіту ВООЗ від 2019 р., у декількох країнах з низьким та середнім рівнем доходу також було відзначено високу поширеність набутої резистентності серед людей, які отримують АРТ на основі ННІЗТ і не досягли вірусологічної супресії. Показник резистентності до ННІЗТ коливався від 50 до 97%, а до поширених НІЗТ – від 21 до 91% (11). Високі показники резистентності до АРВ-препаратів серед людей, які отримували АРТ першого ряду на основі ННІЗТ та не досягли вірусологічної супресії, свідчить про зниження ефективності схем на основі ННІЗТ у людей з відсутністю відповіді на лікування та необхідність швидкого переходу на АРТ другого ряду у випадках, коли результат тестування на вірусне навантаження становить >1000 копій/мл. Високий рівень виникнення резистентності до тенофовіру та подвійної резистентності до тенофовіру і ЗТС або FTC серед осіб, які отримують АРТ та не досягають вірусологічної супресії, підтверджує необхідність ретельного підбору НІЗТ при переході з TLE на TLD.

Загальний рівень резистентності до DTG на сьогодні є низьким, отже попередження її розвитку має стати глобальним пріоритетом. ВООЗ рекомендовано у межах програм контролювати рівень резистентності до ПЛІ у людей, які починають АРТ, та осіб з відсутністю відповіді на лікування. Крім того, оскільки зараз все більше використовують ДКП, проведення моніторингу резистентності на рівні популяції набуває все більшої значущості, тому ВООЗ було розроблено посібник на підтримку цього процесу (13). Інтеграція заходів з попередження, моніторингу та реагування на розвиток резистентності до АРВ-препаратів є невід'ємною складовою раціонального призначення АРВ-препаратів, а планові стандартизовані дослідження щодо резистентності до АРВ-препаратів мають бути інтегровані до кожного національного плану протидії ВІЛ (вставка 8.1).



### **Вставка 8.1. Рекомендації ВООЗ для різних країн щодо попередження, моніторингу та реагування на резистентність до АРВ-препаратів**

ВООЗ рекомендовано країнам включати до національного стратегічного плану протидії ВІЛ наступні пріоритетні заходи для планування, складання бюджету та врахування у державних запитах на фінансування:

- розроблення національного плану дій у відповідь на розвиток резистентності до АРВ-препаратів, який має бути інтегрований до національного стратегічного плану протидії ВІЛ та відповідати п'яти стратегічним цілям Глобального плану дій у відповідь на розвиток резистентності до АРВ-препаратів (14);
- проведення щорічного моніторингу показників (виявлення ранніх індикаторів) резистентності до АРВ-препаратів із супутнім впровадженням відповідних заходів на місцевому рівні для компенсування виявлених прогалин у наданні послуг;
- проведення періодичних досліджень щодо набутої резистентності до АРВ-препаратів серед людей, що отримують АРТ (дорослих і дітей);
- проведення періодичних досліджень щодо наявності попередньої резистентності до АРВ-препаратів серед дітей віком до 18 років, яким нещодавно встановили діагноз ВІЛ;
- проведення періодичних досліджень щодо наявності попередньої резистентності до АРВ-препаратів серед дорослих, які розпочали (або поновили) АРТ;
- проведення періодичних досліджень щодо резистентності до лікарських засобів серед людей, які отримали позитивний результат тестування на ВІЛ і раніше отримували ДКП.

#### **8.7.1. Національні плани дій у відповідь на розвиток резистентності до АРВ-препаратів**

Зростання показника резистентності до АРВ-препаратів може нівелювати успіх розширеного охоплення АРТ та результати плану протидії ВІЛ на національному рівні, якщо вчасно не вжити відповідних заходів. Зведення до мінімуму появи та передачі резистентної ВІЛ-інфекції є ключовим компонентом протидії ВІЛ. ВООЗ рекомендовано супроводжувати розширення охоплення лікуванням ВІЛ заходами з моніторингу і підвищення якості надання АРТ та моніторингу резистентності до АРВ-препаратів.

ВООЗ було проведено координацію розроблення Глобального плану дій у відповідь на розвиток резистентності до АРВ-препаратів, що включає п'ять стратегічних цілей: 1) впровадження вискоелективних заходів для попередження розвитку резистентності до АРВ-препаратів та реагування при виникненні резистентності; 2) отримання якісних даних щодо резистентності до АРВ-препаратів завдяки проведенню періодичних опитувань при

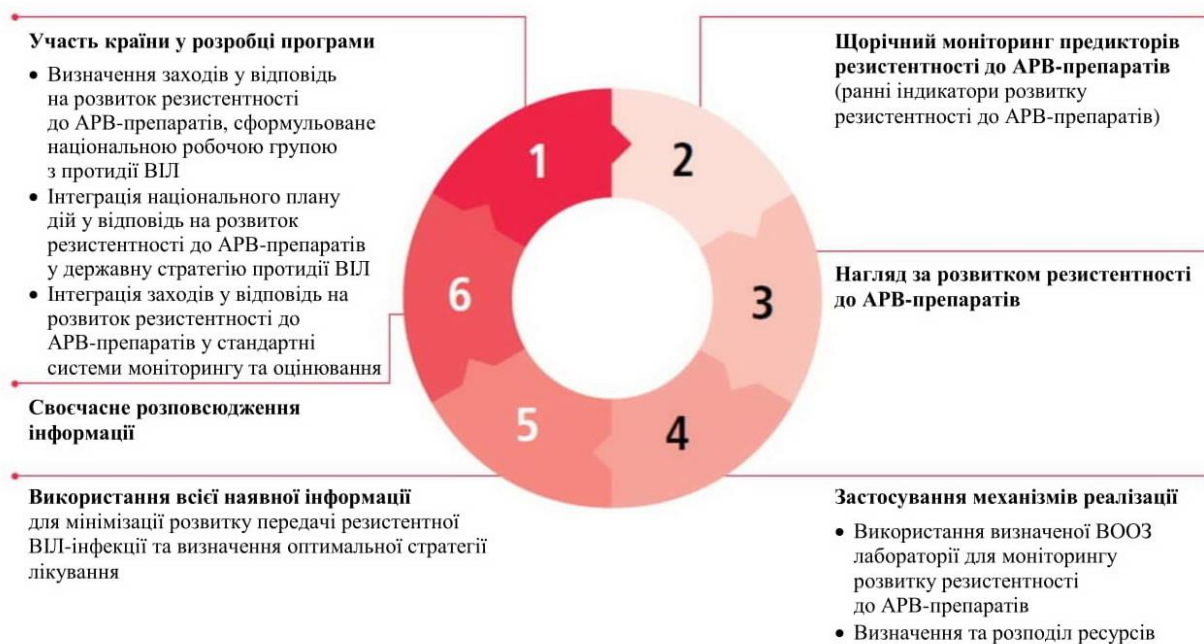
одночасному розширенні обсягу планового тестування на вірусне навантаження та резистентність до АРВ-препаратів; 3) заохочення до проведення відповідних інноваційних досліджень, які матимуть найбільший вплив на здоров'я населення при мінімізації резистентності до АРВ-препаратів; 4) підтримка і розширення використання тестування на вірусне навантаження та нарощування спроможності контролювати резистентність до АРВ-препаратів; 5) забезпечення участі країн у розробці програми, скоординованих дій, обізнаності, підтримки та постійного фінансування для впровадження заходів у відповідь на розвиток резистентності до АРВ-препаратів (рисунок 8.4) (14). Регіональними відділеннями ВООЗ було проведено адаптування цієї стратегії до регіональних планів дій у відповідь на розвиток резистентності до АРВ-препаратів (15).



**Рисунок 8.4. Стратегічні цілі національного плану дій у відповідь на розвиток резистентності до АРВ-препаратів**

ВООЗ рекомендовано країнам розробили п'ятирічний національний план дій у відповідь на розвиток резистентності до АРВ-препаратів, що сприятиме участі у розробці програми, проведенню періодичного оцінювання резистентності до АРВ-препаратів на рівні популяції, застосуванню механізмів реалізації та своєчасному розповсюдженню і використанню всієї наявної інформації щодо резистентності до АРВ-препаратів (рисунок 8.5).

Заходи у межах національної стратегії мають бути узгоджені з глобальними і регіональними планами дій ВООЗ та інтегровані до національного стратегічного плану протидії ВІЛ.



**Рисунок 8.5. Керівні принципи національного плану дій у відповідь на розвиток резистентності до АРВ-препаратів**

### 8.7.2. Нагляд за розвитком резистентності до АРВ-препаратів

Для створення національної настанови із застосування АРВ-препаратів та вибору оптимальної схеми АРТ ВООЗ рекомендовано періодично проводити репрезентативні опитування щодо резистентності до АРВ-препаратів серед представників різних популяцій, зокрема серед дорослих, дітей та підлітків. Нагляд за розвитком резистентності до АРВ-препаратів надає інформацію, яку можна використати для оптимізації схем застосування АРВ-препаратів на рівні популяції як під час профілактики, так і для лікування ВІЛ.

ВООЗ опубліковано докладні рекомендації щодо методів проведення опитування стосовно резистентності до АРВ-препаратів (16).

Опитування щодо резистентності до АРВ-препаратів дозволяє провести репрезентативне оцінювання рівня поширеності резистентності серед людей з різних популяцій:

- *відстеження набутої резистентності до АРВ-препаратів у людей, які отримували АРТ (дорослих та дітей):* надає критичну інформацію для оцінювання ефективності програми АРТ і пригнічення вірусного навантаження, що дозволяє достовірно оцінити наявність резистентності до АРВ-препаратів у людей, які зазнали невдачі лікування. Ця інформація має вирішальне значення для обґрунтування вибору схем другого ряду та потенційних схем третього ряду (17);

- *відстеження попередньої резистентності до АРВ-препаратів у немовлят з нещодавно діагностованим ВІЛ, які раніше не отримували лікування: генерує інформацію на підтримку обґрунтування вибору схем АРТ першого і другого ряду для дітей (18);*

- *відстеження попередньої резистентності до АРВ-препаратів у дорослих, які починають АРТ першого ряду: інформує про вибір оптимальних рекомендованих у країні схем АРТ першого ряду та схем для ДКП і ПКП (19);*

- *відстеження розвитку резистентності до АРВ-препаратів у користувачів ДКП, в яких було діагностовано ВІЛ: інформує про вибір максимально ефективної схеми АРТ першого ряду для користувачів ДКП, які зазнали інфікування ВІЛ, та допомагає виявити потенційну перехресну резистентність до АРВ-препаратів, що використовують для ДКП та АРТ (13). Проведення такого опитування є особливо актуальним у країнах, в яких відбувається розширення масштабів ДКП.*

Країнам, в яких використовують опитування щодо резистентності до АРВ-препаратів, рекомендовано проводити тестування на резистентність до АРВ-препаратів у визначеній ВООЗ лабораторії. Такі лабораторії є складовими мережі HIVResNet, в них належним чином забезпечено якість тестування і вони беруть участь у щорічному кваліфікаційному випробуванні. Загалом ці лабораторії функціонують в межах лабораторної мережі ВООЗ, що займається тестуванням на резистентність до АРВ-препаратів і гарантує отримання якісних результатів моніторингу громадського здоров'я (20).

ВООЗ було розроблено базу даних з розвитку резистентності до АРВ-препаратів як глобальний реєстр даних опитування щодо резистентності, що включає неідентифіковану епідеміологічну інформацію на індивідуальному рівні, пов'язану з послідовностями геномів ВІЛ. Метою створення такої бази є забезпечення якості епідеміологічної інформації та отримання послідовної стандартизованої інтерпретації даних щодо резистентності. Країнам рекомендовано використовувати цю базу для реєстрації даних опитувань щодо резистентності до АРВ-препаратів (21).

Також рекомендовано забезпечити оперативну інтерпретацію та розповсюдження даних щодо резистентності до АРВ-препаратів на національному рівні з інформуванням ВООЗ для своєчасного визначення національної і глобальної політики, координування процедури реагування та підтримання заходів для попередження розвитку резистентності до АРВ-препаратів.

### **8.7.3. Плановий моніторинг показників якості послуг та визначення ранніх індикаторів резистентності до АРВ-препаратів**

ВООЗ рекомендовано визначити, чи пропонують програми АРТ послуги належної якості, необхідної для мінімізації розвитку резистентності до АРВ-препаратів. Таке оцінювання проводять з використанням переліку стандартних показників, відомих як «ранні індикатори резистентності» до АРВ-препаратів. Ранні індикатори є додатковою вибіркою показників якості

послуг, які є предикторами розвитку резистентності до АРВ-препаратів; їх слід визначати щонайменше щорічно на рівні медичного закладу. Ранні індикатори слід використовувати для виявлення прогалин у наданні медичних послуг і впровадження прийнятних коригувальних заходів на рівні клініки або програми АРТ, що забезпечить оптимізацію загальної роботи медичного закладу та програми. Щорічний моніторинг ранніх індикаторів дозволяє визначити ступінь покращення або погіршення з плином часу, як всередині окремого медичного закладу, так і між ними.

При виявленні ранніх індикаторів використовують стандартизовані визначення та цілі, які розвивались з плином часу у міру розширення програми і вдосконалення заходів охорони здоров'я. У таблиці 8.2 наведено найновішу вибірку ранніх індикаторів розвитку резистентності до АРВ-препаратів, включену до Зведеної стратегічної настанови ВООЗ з ведення ВІЛ від 2020 р. (1). Ті самі ранні індикатори використовують для моніторингу АРТ у дітей. Моніторинг серед дорослих та дітей слід проводити окремо, оскільки вирішальні фактори й отримані результати можуть бути різними.

Оскільки ВООЗ рекомендовано проведення щорічного моніторингу ранніх індикаторів в усіх клініках АРТ, на практиці їх слід інтегрувати до планового моніторингу та системи оцінювання ефективності програм АРТ, щоб мінімізувати витрати й посилити наявні процеси збору даних і звітування. У країнах, в яких не впроваджено плановий моніторинг в усіх медичних закладах або результати не є надійними, ранні індикатори можна контролювати за допомогою низки клінік, обраних випадковим чином, щоб отримані дані можна було узагальнити та екстраполювати на національному рівні.

**Таблиця 8.2. Показники якості допомоги, рекомендовані ВООЗ: ранні індикатори розвитку резистентності до препаратів проти ВІЛ**

Реєстраційний номер <sup>a</sup>	Назва	Описання	Стратифікація за ефективністю (зелений: хороша, жовтий: помірна, червоний: низька)
AV.2	Загальний показник припинення АРТ	Кількість і відсоток людей з ВІЛ, які отримували АРТ наприкінці останнього звітного періоду та/або почали АРТ протягом поточного звітного періоду і припинили АРТ наприкінці звітного періоду	Зелений: <15% Жовтий: 15–25% Червоний: >25%
AV.3	Люди з ВІЛ, які досягли пригнічення вірусного навантаження	Відсоток людей з ВІЛ, які отримують АРТ (протягом щонайменше 6 міс) і досягли пригнічення вірусного навантаження (визначеного як вірусне навантаження <1000 копій/мл)	Зелений: ≥90% Жовтий: 80–90% Червоний: <80%
AV.6	Охоплення послугами	Відсоток людей, які отримують АРТ (протягом щонайменше	Зелений: >95% Жовтий: 85–95%

Реєстраційний номер <sup>a</sup>	Назва	Описання	Стратифікація за ефективністю (зелений: хороша, жовтий: помірна, червоний: низька)
	з тестування на вірусне навантаження	6 міс) і мають результат тесту на вірусне навантаження	<b>Червоний:</b> <85%
AV.8	Друге тестування на вірусне навантаження	Відсоток людей, які отримують АРТ, мають результат тесту на вірусне навантаження >1 000 копій/мл, пройшли контрольне тестування на вірусне навантаження протягом 6 місяців після отримання посиленого консультування щодо прихильності до лікування	<b>Зелений:</b> ≥90% <b>Червоний:</b> <90%
AV.10	Вичерпання запасу АРВ-препаратів	Відсоток місяців з будь-якою кількістю днів вичерпання запасів будь-якого стандартного АРВ-препарату, відпущеного протягом звітного періоду (12 міс) <sup>b</sup>	<b>Зелений:</b> 0% <b>Червоний:</b> >0%
AV.11	Показник дотримання схеми АРТ (поповнення запасу АРВ-препаратів)	Відсоток людей, які отримують АРТ і вчасно забирають усі призначені АРВ-препарати (запізнення не більш ніж на 2 дні під час повторної видачі препаратів)	<b>Зелений:</b> >90% <b>Жовтий:</b> 80–90% <b>Червоний:</b> <80%
AV.14	Перехід на відповідну схему АРТ другого ряду	Відсоток пацієнтів з підтвердженою відсутністю пригнічення вірусного навантаження, які перейшли на АРТ другого ряду впродовж 90 днів	<b>Зелений:</b> 100% <b>Червоний:</b> <100%

<sup>a</sup>Джерело: Зведена стратегічна настанова з ведення ВІЛ: управління шляхом моніторингу та коригування програми (1).

<sup>b</sup>Слід зазначити, що індикатор вичерпання запасу АРВ-препаратів описано як національний індикатор у Зведеній стратегічній настанові ВООЗ з ведення ВІЛ (1) таким чином: % пунктів видачі АРВ-препаратів, в яких зафіксовано вичерпання запасів будь-якого АРВ-препарату протягом звітного періоду.

Вичерпну інформацію щодо резистентності до АРВ-препаратів наведено на веб-сайті ВООЗ (22).

## Література

1. Consolidated HIV strategic information guidelines: driving impact through programme monitoring and management. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331697>, accessed 1 June 2021).



2. Cascade data use manual: to identify gaps in HIV and health services for programme improvement Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/273119>, accessed 1 June 2021).
3. Surveillance of antiretroviral therapy: what's new in person-centred HIV patient and antiretroviral drug toxicity monitoring. Technical brief. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/333000>, accessed 1 June 2021).
4. Hill A, Waters L, Pozniak A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? *J Virus Erad.* 2019;5:41–3.
5. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med.* 2019;381:827–40.
6. Consolidated strategic information guidelines for HIV in the health sector. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/164716>, accessed 1 June 2021).
7. Consolidated guidelines on person-centred HIV patient monitoring and case surveillance. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255702>, accessed 1 June 2021).
8. Transition to new antiretroviral drugs in HIV programmes: clinical and programmatic considerations. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255887>, accessed 1 June 2021).
9. WHO implementation tool for monitoring the toxicity of new antiretroviral and antiviral medicines in HIV and viral hepatitis programmes Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/273053>, accessed 1 June 2021).
10. WHO implementation tool for pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV infection. Module 5: Monitoring and evaluation. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/279834>, accessed 1 June 2021).
11. HIV drug resistance report. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/325891>, accessed 1 June 2021).
12. Bertagnolio S, Hermans L, Jordan MR, Avila-Rios S, Iwuji C, Derache A, et al. Clinical impact of pretreatment human immunodeficiency virus drug resistance in people initiating nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2021;224(3):377–88.
13. HIV drug resistance surveillance in countries scaling up pre-exposure prophylaxis. Concept note. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336543>, accessed 1 June 2021).
14. Global action plan on HIV drug resistance 2017–2021. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255883>, accessed 1 June 2021).
15. Preventing and responding to HIV drug resistance in the African Region: regional action plan Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/312176>, accessed 1 June 2021).
16. HIV drug resistance surveillance [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance/hiv-drug-resistance-surveillance>, accessed 1 June 2021).
17. Surveillance of HIV drug resistance in adults receiving ART [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance/hiv-drug-resistance-surveillance/surveillance-of-acquired-hiv-drug-resistance-in-populations-receiving-art>, accessed 1 June 2021).

18. Surveillance of HIV drug resistance in children newly diagnosed with HIV by early infant diagnosis. Concept note. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/259732>, accessed 1 June 2021).
19. Surveillance of HIV drug resistance in populations initiating antiretroviral therapy (pretreatment HIV drug resistance). Concept note. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/112802>, accessed 1 June 2021).
20. WHO HIVResNet HIV drug resistance laboratory operational framework. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336169>, accessed 1 June 2021).
21. HIV drug resistance surveillance. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/204471>, accessed 1 June 2021).
22. HIV drug resistance [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance>, accessed 1 June 2021).



## **9. ПУБЛІКАЦІЯ, РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ТА ОЦІНЮВАННЯ**

### **9.1. Публікація**

Ця настанова буде оновлюватись повністю або частково при появі нових доказових даних із врахуванням досвіду впровадження у країні, що може зумовити необхідність створення нової настанови. У випадку виникнення змін у доказовій базі або змін у потребах користувачів буде розглянуто можливість створення технічних оглядів щодо конкретних питань.

Настанова буде розповсюджуватись в електронному вигляді на веб-сайті ВООЗ у розділі ВІЛ/СНІДу, а за запитом її можна бути отримати у друкованому вигляді. Зараз готують до публікації додаткові матеріали. Веб-додатки міститимуть всю підтверджуючу документацію та перелік доказових даних. Розповсюдження підтримуватиметься шляхом публікації обраних систематичних оглядів та доказових даних у наукових журналах, що рецензуються.

### **9.2. Розповсюдження та впровадження**

Штаб-квартира ВООЗ тісно співпрацюватиме з регіональними і місцевими бюро та партнерами із впровадження для забезпечення обміну даними й адаптації настанови у країнах шляхом проведення регіональних і субрегіональних нарад. При розгляді оптимальних шляхів впровадження рекомендацій цієї настанови країни мають переглянути бюджет, наявність кадрових ресурсів та врахувати інші аспекти галузі охорони здоров'я для визначення наявних ресурсів і систем, а також сфер, які потребують додаткових інвестицій. У ході цієї процедури слід врахувати міркування щодо впровадження, наведені до кожної рекомендації. Усі рішення необхідно приймати під час відкритої наради за участю всіх зацікавлених сторін, а також із залученням суттєвої кількості людей, які живуть з ВІЛ. Належна співпраця всіх зацікавлених сторін при створенні та впровадженні стратегій, а також проведенні моніторингу і оцінювання, допоможе забезпечити правомірність, прийнятність, ефективність послуг, рівність та врахування потреб громади у програмі протидії ВІЛ.

Національні заходи з лікування, догляду і підтримки слід розглядати у загальному контексті системи охорони здоров'я та розвитку. Стабільність та ефективність програм протидії ВІЛ можна значно підвищити шляхом створення і посилення інтеграції з іншими програмами як у сфері охорони здоров'я, так і поза її межами для досягнення кращих результатів (1). Також слід інтегрувати програми протидії ВІЛ у ширші програми охорони здоров'я та системи реєстрації й звітування. У національних програмах слід визначити основний пакет високоефективних заходів з ведення ВІЛ, які поширюються на весь континуум послуг з діагностики, профілактики, лікування та догляду, включивши його до гарантованого державою пакету медичних послуг принаймні із частковим фінансуванням державною системою охорони здоров'я. Цей пакет необхідно адаптувати для різних популяцій, регіонів та умов, регулярно переглядати та, за потреби, оновлювати.

Використання мінімального переліку даних із встановленими пріоритетами дозволяє оцінювати використання та результативність надання

цих послуг, що є головною запорукою побудови більш міцних, ефективних та дієвих систем охорони здоров'я для протидії епідемії ВІЛ. Враховуючи ймовірну неможливість негайного фінансування та впровадження усієї низки заходів та послуг, необхідно застосувати підхід прогресивного поетапного впровадження основних заходів, поступово розширюючи запропоновану низку послуг та охоплення популяцій, а також знижуючи фінансові витрати для користувачів.

Наведені у цій настанові рекомендації необхідно розглядати із врахуванням всієї низки заходів та послуг з ведення ВІЛ і, у більш широкому сенсі, із загальним включенням до гарантованого державою пакету медичних послуг. За наявності окремого державного бюджету необхідно буде визначити пріоритетність впровадження заходів, пов'язаних із ВІЛ. За відсутності окремого державного бюджету пріоритетність заходів, пов'язаних із ВІЛ, необхідно визначити із врахуванням усіх основних заходів. Для цього необхідно мати чіткий перелік критеріїв, які можна використовувати у межах низки заходів та послуг з ведення ВІЛ, та, у більш широкому сенсі, загального гарантованого державою пакету медичних послуг.

ВООЗ було розроблено загальну схему для сприяння послідовному впровадженню програм протидії ВІЛ та програм боротьби з іншими інфекційними захворюванням (рисунок 9.1). У цій схемі запропоновано структурований підхід до впровадження у контексті програмних потреб та наявних ресурсів.



**Рисунок 9.1. Схема впровадження стратегії у секторі охорони здоров'я та у галузі протидії ВІЛ**

Кінцевою метою відбору, адаптації та впровадження рекомендацій цієї настанови є досягнення й підтримка загального охоплення медичними послугами для забезпечення максимального впливу на епідемію ВІЛ. У такий спосіб країни заохочують до встановлення амбіційних цілей та впровадження всіх можливих заходів для їх досягнення. Проте через неналежний рівень охоплення послугами, обмежені можливості, нестачу ресурсів та проблеми якості часто виникає потреба у дотриманні поетапного підходу або визначенні

послідовності впровадження нових рекомендацій, причому слід враховувати, що кожна наступна рекомендація має ґрунтуватись на результатах попередньої для забезпечення стабільного надання розширеного спектру високоякісних послуг.

### 9.3. Корисні аналітичні інструменти для планування

Оцінювання потенційного впливу та витрат, пов'язаних із впровадженням нових рекомендацій, є ключовим етапом у процесі впровадження. Нижче наведено декілька інструментів та ресурсів для визначення витрат, які допоможуть у визначенні вартості й складанні бюджетів для впровадження заходів і послуг, пов'язаних з ВІЛ.

**Spectrum** – це набір моделей та аналітичних інструментів на допомогу у прийнятті рішень (2). До його складу увійшли додатки AIM (AIDS Impact Model: модель впливу на СНІД) та Goals (Cost and Impact of HIV Interventions: вартість та вплив заходів з протидії ВІЛ). Модулі AIM та Resource Needs (потреба у ресурсах) можна використовувати для оцінювання впливу нових ключових рекомендацій на пов'язану із СНІДом смертність, визначення кількості немовлят, які зазнали інфікування ВІЛ, потреб у лікуванні та прогнозуванні його вартості. Основними даними, необхідними для проведення такого оцінювання, є демографічне прогнозування, визначення тенденцій захворюваності та врахування ретроспективних даних щодо кількості клієнтів, які отримують АРТ, кількості вагітних жінок, які користуються послугами профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, а також визначення супутньої собівартості засобів для лікування і профілактики. Всі країни вже мають підготовлені файли AIM у межах національного епідеміологічного оцінювання, отже зацікавлені країни можуть оперативнo скористатись обома модулями.

**Модуль Goals** можна використовувати для визначення кількості дорослих, які вдалось уникнути інфікування ВІЛ за допомогою АРТ, із застосуванням різних критеріїв відповідності та швидкості поширення. До основних необхідних вхідних даних відносять розподіл дорослої популяції за групами ризику (як-от постійні пари, особи з випадковими партнерами, РКС, ЧСЧ, трансгендерні люди та ЛВНІ), за сексуальною поведінкою (кількість партнерів на рік, кількість статевих актів на одного партнера та частота використання презервативів), за спільним використанням голок серед ЛВНІ.

**OneHealth** – це програмний інструмент, призначений для поглибленого аналізу та визначення вартості у системі охорони здоров'я при розробці моделі фінансування на рівні країни. Цей інструмент розроблено саме для визначення обсягу інвестування до системи охорони здоров'я у країнах з низьким та середнім рівнем доходів; він надає спеціалістам з планування єдину структуру для планування, визначення вартості, аналізу впливу, складання бюджету та фінансування стратегій щодо всіх основних захворювань та компонентів. Модулі Spectrum та OneHealth можна завантажити безкоштовно (3).

ВООЗ та організаціями-партнерами нещодавно було розроблено низку засобів для визначення потреб у лікарських засобах і управління постачанням. Деякі з них можна завантажити безкоштовно (4–6) з описанням основного призначення та сфер застосування у програмах. Також було розроблено

гнучкий інструмент, призначений для розрахунку інвестицій у впровадження рекомендацій (впровадження комплексних програм інформування щодо лікування та прав людини, надання юридичних послуг, впровадження програми боротьби із стигматизацією і дискримінацією, проведення підготовки медичних працівників та забезпечення дотримання законодавства) (7, 8).

**Optima HIV** – це інструмент для прогнозування темпів епідемії ВІЛ, оцінювання та визначення пріоритетів відповіді на проблему ВІЛ. Optima є математичною моделлю передачі ВІЛ і прогресування захворювання, об'єднана із системою економічного та фінансового аналізу для визначення формальної математичної процедури оптимізації. Основними даними, необхідними для проведення цього епідеміологічного оптимізованого оцінювання розподілу, є демографічні, поведінкові, програмні тенденції й тенденції визначення витрат. За даними аналізу обирають оптимальний підхід для досягнення визначених цілей (наприклад цілей національного стратегічного плану) в умовах політичних, етичних та організаційних обмежень, при цьому загальною метою є зведення до мінімуму кількості людей, які зазнають інфікування ВІЛ та вмирають від захворювань, пов'язаних зі СНІДом. Інструмент Optima HIV доступний онлайн безкоштовно (9).

**АЕМ** (AIDS Epidemic Model: модель поширеності епідемії СНІДу) – це інструмент, що відображає основні підгрупи населення та шляхи передачі, що сприяють поширенню епідемії ВІЛ. АЕМ і супутні посібники містять поєднання епідеміологічних і поведінкових даних, даних обсягу підгруп населення і даних, пов'язаних з передачею інфекції, для відтворення ретроспективних тенденцій у кожній ключовій популяції, створюючи модель, адаптовану до місцевих епідемічних умов. Цей інструмент також може бути використаний для побудови сценаріїв майбутніх тенденцій та ефективності з урахуванням поведінкових змін або програмних даних (охоплення, ефективність та собівартість засобів для лікування і профілактики). Застосування набору інструментів АЕМ дозволяє оцінити витрати та вплив різних заходів для подолання епідемії у контексті стратегічного планування (10, 11).

#### **9.4. Оцінювання**

Процес аналізу цієї настанови буде ґрунтуватись на оціночних дослідженнях, проведених у 2015 р., для визначення ефективності включення рекомендацій настанови до національної стратегії та програми протидії ВІЛ. Ця інформація буде доступною у базі оперативних даних ВООЗ для всіх країн з низьким та середнім рівнем доходів, а також деяких країн з високим рівнем доходів. Цю базу даних оновлюють кожні шість місяців для відображення змін у політиці та процесі впровадження рекомендацій (12).

#### **Література**

1. Making fair choices on the path to universal health coverage: final report of the WHO Consultative Group on Equity and Universal Health Coverage. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/112671>, accessed 1 June 2021).

2. Spectrum suite of policy models [website]. Glastonbury (CT): Avenir Health; 2021 (<https://avenirhealth.org/software-spectrum.php>, accessed 1 June 2021).
3. OneHealth Tool [website]. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://www.who.int/tools/onehealth>, accessed 1 June 2021).
4. Global Price Reporting Mechanism for HIV, tuberculosis and malaria [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd>, accessed 1 June 2021).
5. PSM Toolbox [website]. Geneva: PSM Toolbox; 2021 (<http://www.psmtoolbox.org>, accessed 1 June 2021).
6. Avenir Health [website]. Glastonbury (CT): Avenir Health; 2015 (<http://www.avenirhealth.org>, accessed 1 June 2021).
7. The human rights costing tool (HRCT): a tool to cost programmes to reduce stigma and discrimination and increase access to justice. Geneva: UNAIDS; 2012 ([http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/data-and-analysis/tools/The\\_Human\\_Rights\\_Costing\\_Tool\\_v\\_1\\_5\\_May-2012.xlsm](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/data-and-analysis/tools/The_Human_Rights_Costing_Tool_v_1_5_May-2012.xlsm), accessed 1 June 2021).
8. The user guide for the human rights costing tool: costing programmes to reduce stigma and discrimination and increase access to justice in the context of HIV. Geneva: UNAIDS; 2012 ([https://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/document/2012/The\\_HRCT\\_User\\_Guide\\_FINAL\\_2012-07-09.pdf](https://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/document/2012/The_HRCT_User_Guide_FINAL_2012-07-09.pdf), accessed 1 June 2021).
9. Optima Consortium for Decision Science [website]. Melbourne: Optima HIV; 2021 (<http://hiv.optimamodel.com>, accessed 1 June 2021).
10. HIV policy analysis, research, and training [website]. Honolulu: East-West Center (<https://www.eastwestcenter.org/research/research-projects/hiv-policy-analysis-research-and-training>, accessed 1 June 2021).
11. Brown T, Peerapatanapokin W. The Asian Epidemic Model: a process model for exploring HIV policy and programme alternatives in Asia. *Sex Transm Infect.* 2004;80(Suppl. 1):i19–24.
12. Global AIDS Monitoring [website]. Geneva: UNAIDS; 2021 (<https://www.unaids.org/en/global-aids-monitoring>, accessed 1 June 2021).

## ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ТЕРМІНІВ

**Акушерки.** Це медичні працівники, які успішно пройшли програму акушерського навчання, визнану у країні впровадження програми. До них відносять зареєстрованих акушерок, патронажних акушерок та медичних сестер-акушерок.

**Антиретровірусна терапія (АРТ).** АРТ відноситься до використання комбінації АРВ-препаратів для лікування ВІЛ-інфекції.

**Антиретровірусні препарати (АРВ-препарати).** Належать до групи лікарських засобів, що використовують для лікування ВІЛ.

**Вікові групи.** Для надання рекомендацій щодо конкретних вікових груп у поточній настанові використано наступні визначення для дорослих, підлітків, дітей та немовлят. Проте визнається, що країни можуть мати інші визначення відповідно до національного законодавства:

- дорослий – це особа старше 19 років;
- підліток – це особа віком 10–19 років включно;
- дитина – це особа віком 1–10 років;
- немовля – це дитина віком до одного року.

**ВІЛ.** Означає вірус імунодефіциту людини. Існує два типи ВІЛ: ВІЛ-1 та ВІЛ-2. Переважна більшість випадків ВІЛ-інфекції у світі відноситься до ВІЛ-1.

**Вірусологічна невдача.** Визначається за показником вірусного навантаження, що перевищує 1000 копій/мл, щонайменше через шість місяців застосування АРТ.

**Вразливі групи населення.** Це групи людей, вразливі до ВІЛ через перебування у певних ситуаціях або контекстах, а саме – підлітки (особливо дівчата-підлітки у країнах Африки на Південь від Сахари), діти-сироти, люди з обмеженими можливостями, мігранти та мобільні працівники. Вони також можуть стикатися з перешкодами у доступі до профілактики та лікування ВІЛ. У різних країнах ці групи населення зазнають різного впливу ВІЛ та епідемії; вони можуть входити до складу ключових груп населення. Кожній країні слід визначити певні групи населення, які є вразливими та ключовими, враховуючи рівень епідемії і впроваджені заходи протидії відповідно до епідеміологічного й соціального контексту.

**Гостра (ВІЛ) інфекція.** Період між інфікуванням ВІЛ та моментом, коли антитіла можна виявити за допомогою серологічного дослідження.

### **Коментар робочої групи:**

*Гостра інфекція (первинна ВІЛ-інфекція, гострий ретровірусний синдром) – стан, який триває впродовж перших 2–4 тижнів після інфікування ВІЛ, характеризується неспецифічними клінічними симптомами та підтверджується за допомогою молекулярно-біологічних методів дослідження або антиген р24 методом імуноферментного аналізу.*

**Диференційоване надання послуг.** Підхід, в якому спрощено і адаптовано надання ВІЛ-послуг для кращого задоволення потреб людей, які живуть з ВІЛ, а також оптимізовано використання наявних ресурсів системи охорони здоров'я.

**Діагностика немовлят.** Це тестування немовлят і дітей для визначення

їх ВІЛ-статусу після контакту з ВІЛ-інфекцією під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді. Рання діагностика немовлят – це тестування немовлят, що зазнали ризику інфікування ВІЛ, у віці до двох місяців для встановлення своєчасного діагнозу і початку життєво важливого лікування ВІЛ. Діагностику немовлят слід проводити з використанням молекулярних технологій (нуклеїнових кислот) у віці до 18 міс; у дітей віком старше 18 міс можливим є використання серологічного тестування.

**Значний ризик (інфікування ВІЛ).** Умовно визначають як захворюваність на ВІЛ вище 3-х на 100 людино-років за відсутності ДКП. Особиста небезпека в межах груп значного ризику інфікування ВІЛ варіюється залежно від особистої поведінки та характеристик статевих партнерів. Особи зі значним ризиком інфікування ВІЛ є у більшості країн; до них відносять деяких (але не всіх) представників ключових та вразливих груп населення й деяких осіб, що не належать до цих груп.

**Ключові групи населення.** Це групи, які мають високий ризик і зазнають непропорційно важкого тягаря ВІЛ за будь-яких епідемічних умов. Вони часто зіштовхуються з юридичними та соціальними проблемами, які підвищують їх вразливість до ВІЛ, включаючи перешкоди у доступі до послуг з профілактики ВІЛ, діагностики, лікування та інших медичних й соціальних послуг. До ключових груп населення належать ЧСЧ, ЛВНІ, люди у в'язницях та інших установах закритого типу, РКС і трансгендерні люди.

**Комбінована профілактика.** Це поєднання поведінкових, біомедичних та структурних підходів до профілактики ВІЛ-інфекції для досягнення максимального зниження ризику передачі та інфікування ВІЛ.

**Комплексні медичні послуги.** Це послуги, які регулюють та надають таким чином, щоб гарантувати отримання людьми континууму послуг, до складу яких входять заходи з покращення стану здоров'я, профілактика захворюваності, діагностика, лікування, клінічне ведення захворювань, реабілітація та паліативна допомога на різних рівнях і ланках медичної допомоги у межах системи охорони здоров'я, відповідно до їхніх потреб протягом всього життя.

**Медичні сестри.** Це особи, які мають повноваження працювати у галузі сестринської справи або пройшли навчання для отримання базових навичок медичної сестри. До них відносять дипломованих медичних сестер, клінічних медичних сестер-спеціалістів, ліцензованих медичних сестер, молодших медичних сестер, стоматологічних медичних сестер та медичних сестер, що працюють у закладах первинної медико-санітарної допомоги.

**Набута (ВІЛ) резистентність до лікарських засобів.** Розвивається через наявність мутації ВІЛ внаслідок реплікації вірусу в осіб, які отримують АРВ-препарат.

**Низькорівнева віремія.** Це один або декілька результатів тестування на вірусне навантаження з визначальним рівнем (понад 50 копій/мл), але не більше 1000 копій/мл.

**Особистісно-орієнтований догляд.** Це послуги, зосереджені на

потребах та очікуваннях людей, а не на захворюваннях.

**Перерозподіл та делегування обов'язків.** Це раціональний перерозподіл завдань від працівників охорони здоров'я, що пройшли більш тривале навчання, до працівників, що пройшли менш тривале навчання, а саме – до медичних працівників без спеціальної освіти.

**Пероральна доконтактна профілактика ВІЛ.** Це застосування АРВ-препаратів особами з негативним ВІЛ-статусом для профілактики інфікування ВІЛ.

**Підхід з позиції громадського здоров'я.** У цьому підході враховують медичні потреби населення або загальний стан здоров'я людей; він не зосереджується на веденні окремих випадків. Метою цього підходу є забезпечення максимального доступу населення до високоякісних послуг та лікарських засобів за допомогою спрощених стандартизованих підходів, а також збереження балансу між впровадженням найкращих доведених стандартів медичної допомоги та методів, доцільних у масштабних програмах в умовах обмежених ресурсів. Основними елементами підходу з позиції громадського здоров'я при лікуванні ВІЛ є: використання спрощеного порядку надання лікарських засобів; широке застосування комбінацій лікарських засобів з фіксованим дозуванням для терапії першого ряду у дорослих, підлітків та дітей; безкоштовне надання медичної допомоги та лікарських засобів людям у пунктах надання медичних послуг; децентралізація та інтеграція послуг, зокрема перерозподіл обов'язків; застосування спрощеного підходу до клінічного моніторингу.

**Попередня резистентність до лікарських засобів.** Належить до резистентності, виявленої у людей, які раніше не приймали АРВ-препарати, та які починають АРТ, або у людей, які раніше зазнали впливу АРВ-препаратів, і які починають або повторно починають АРТ першого ряду. Це може бути результатом або переданої, або набутої медикаментозної резистентності, або поєднання обох варіантів. Резистентність до лікарських засобів може бути передана під час інфікування або набута в результаті попереднього впливу АРВ-препаратів (наприклад, серед жінок, що зазнали впливу АРВ-препаратів для запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини; серед осіб, що поновлюють АРТ першого ряду після періоду переривання лікування без документованої вірусологічної невдачі; серед людей, які отримували ДКП).

**Працівник без спеціальної освіти.** Це будь-яка особа, що виконує функції, пов'язані з наданням медичної допомоги, яка пройшла професійну підготовку з надання певних послуг, але не отримала сертифікат щодо медичної, парамедичної або вищої медичної освіти.

**Працівники системи охорони здоров'я у громаді.** Це працівники галузі охорони здоров'я, які отримали стандартизовану та визнану на національному рівні підготовку, проте не мають спеціальної медичної освіти як медичні сестри, акушерки або лікарі.

**Пригнічення вірусного навантаження.** Це такий показник вірусного навантаження, який неможливо визначити (менше 50 копій/мл).

**Коментар робочої групи:**

*Кількість копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові, що нижча за граничну межу її*



виявлення методом ПЛР із застосуванням відповідних медичних виробів та обладнання і відповідає рівню вірусного навантаження ВІЛ менше 20 (40) копій РНК ВІЛ-1 в 1 мл плазми крові.

**Прихильність до лікування.** Міра, якою поведінка особи (прийом лікарських засобів, дотримання дієти та/або зміна способу життя) відповідає узгодженим рекомендаціям медичного працівника.

**Прогресуюча ВІЛ-інфекція.** У дорослих, підлітків та дітей віком від п'яти років прогресуюча ВІЛ-інфекція визначається як кількість клітин CD4 < 200 клітин/мм<sup>3</sup> або наявність клінічної стадії 3 або 4 за класифікацією ВООЗ у момент звернення по медичну допомогу. Станом на сьогодні, всі діти віком до п'яти років, які живуть з ВІЛ, мають вважатися такими, що мають прогресуючу ВІЛ-інфекцію.

**Середній медичний персонал.** Це професійні працівники охорони здоров'я, які можуть виконувати більшість діагностичних та клінічних функцій лікаря, але не мають вищої медичної освіти. Їх часто називають медичними працівниками, клінічними співробітниками, асистентами лікаря, практикуючими медичними сестрами або клінічними медичними сестрами; у деяких країнах середній медперсонал відіграє важливу роль у наданні послуг з догляду та лікування ВІЛ.

**Тестування на ВІЛ у пункті надання медичної допомоги.** Тестування проводять у місці надання медичних послуг, а результати повертають особі, що проводила тестування, або особі, яка здійснює догляд, того ж дня для забезпечення своєчасного прийняття клінічних рішень.

**Утримання.** Під час догляду стосується відсотка дорослих і дітей, які живуть з ВІЛ і отримують АРТ протягом певного періоду спостереження (12, 24, 36 міс тощо).

**Швидкий діагностичний тест.** Імунохроматографічне або імунофільтраційне дослідження *in vitro* для визначення антитіл до ВІЛ-1 і ВІЛ-2 та/або антигену ВІЛ p24.

## ДОДАТОК 1. ДОЗУВАННЯ АРВ-ПРЕПАРАТІВ

### Дозування АРВ-препаратів для дорослих та підлітків

Загальна назва	Дозування
<b>Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази</b>	
Абакавір (ABC)	300 мг два рази на добу або 600 мг один раз на добу
Емтрицитабін (FTC)	200 мг один раз на добу
Ламівудин (3ТС)	150 мг два рази на добу або / 300 мг один раз на добу
Зидовудин (AZT)	300 мг два рази на добу
<b>Нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази</b>	
Тенофовіру дизопроксил фумарат (TDF)	300 мг один раз на добу <sup>а</sup>
Тенофовіру алафенамід (TAF)	10 або 25 мг один раз на добу <sup>б</sup>
<b>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази</b>	
Ефавіренц (EFV)	400 або 600 мг один раз на добу
Етравірін (ETV)	200 мг два рази на добу
Невірапін (NVP)	200 мг один раз на добу протягом 14 днів, потім – 200 мг два рази на добу
<b>Інгібітори протеази</b>	
Атазанавір/ритонавір (ATV/r)	300 мг/100 мг один раз на добу
Дарунавір/ритонавір (DRV/r)	800 мг/100 мг один раз на добу або 600 мг/100 мг два рази на добу
Лопінавір/ритонавір (LPV/r)	400 мг/100 мг два рази на добу
	<i>Рекомендації для осіб, які отримують антимікобактеріальну терапію</i> При застосуванні рифампіцину необхідно скоригувати дозу LPV/r (подвоєння дози LPV/r до 800 мг/200 мг два рази на добу або LPV/r в дозі 400 мг/100 мг два рази на добу плюс додатково RTV в дозі 300 мг два рази на добу), проводячи ретельний моніторинг. При застосуванні рифабутину коригування дозы не потрібне. Рифапентин не слід застосовувати.
<b>Інгібітори перенесення ланцюга інтегрази</b>	
Долутегравір (DTG)	50 мг один раз на добу <sup>а</sup>
Ралтегравір (RAL)	400 мг два рази на добу

Загальна назва	Дозування
	<p><i>Рекомендації для осіб, які отримують антимікобактеріальну терапію</i></p> <p>При застосуванні рифампіцину необхідно скоригувати дозу DTG (50 мг два рази на добу) та RAL (800 мг два рази на добу), проводячи ретельний моніторинг. Таке дозування DTG і RAL слід залишити на додаткові два тижні після прийому останньої дози рифампіцину.</p> <p>При застосуванні рифабутину або рифапентину коригування дози не потрібне.</p>

<sup>a</sup>DTG (50 мг) і TLD (комбінація з фіксованим дозуванням: тенофовір – 300 мг, ламівудин – 300 мг, долутегравір – 50 мг) можна використовувати один раз в добу у підлітків, які живуть з ВІЛ, з масою тіла не менше 30 кг. DTG в дозі 50 мг у формі таблеток, вкритих оболонкою, можна використовувати у дітей та підлітків з масою тіла не менше 20 кг. TDF в дозі 300 мг можна використовувати у підлітків з масою тіла не менше 30 кг.

<sup>b</sup>TAF (25 мг) і TAF+FTC+DTG (комбінація з фіксованим дозуванням: TAF – 25 мг, емтрицитабін – 200 мг, долутегравір – 50 мг) можна застосовувати один раз на добу у підлітків, які живуть з ВІЛ, з масою тіла не менше 25 кг. Дозування TAF зменшують до 10 мг при додаванні для посилення схеми.

### **Дозування АРВ-препаратів у немовлят і дітей залежно від маси тіла**

*Інформація про призначення та дозування доступних АРВ-препаратів на основі показників маси тіла у немовлят і дітей*

У цьому додатку наведено інформацію про АРВ-препарати, які можливо використовувати у педіатричній практиці, з наявністю відповідної лікарської форми або достатньої інформації і фактичних даних для надання рекомендацій щодо призначення для немовлят, дітей та підлітків. ВООЗ було проведено роботу з розробки та оновлення спрощеної настанови щодо призначення АРВ-препаратів для дітей через залучення Педіатричної антиретровірусної робочої групи<sup>10</sup>.

<sup>10</sup> Склад Педіатричної антиретровірусної робочої групи: Elaine Abrams (ICAP at Columbia University, USA); Pauline Amuge (Baylor College of Medicine Children's Foundation, Uganda); Mo Archary (University of Kwazulu-Natal, South Africa); Adrie Bekker (University of Stellenbosch, South Africa); Brookie Best (University of San Diego, USA); David Burger (Radboud University Nijmegen Medical Centre, Netherlands); Esther Casas (MSF, South Africa); Luis Castaneda (Hospital de Ninos Benjamin Bloom, El Salvador); Diana Clarke (Boston Medical Center, USA); Polly Clayden (HIV i-Base, United Kingdom); Angela Colbers (Radboud University Nijmegen Medical Centre, Netherlands); Tim R. Cressey (PHPT-IRD Research Unit, Chang Mai University, Thailand); Roberto Delisa (European Medicines Agency); Paolo Denti (University of Cape Town, South Africa); Diana Gibb (MRC Clinical Trials Unit at University College London, United Kingdom); Rohan Hazra (National Institute of Child Health and Human Development, USA); Maria Kim (Baylor International Pediatric AIDS Initiative, Malawi); Shahin Lockman (Harvard T.H. Chan School of Public Health, USA); Fatima Mir (Agha Khan University, Pakistan); Mark H. Mirochnick (Boston Medical Center, USA); Elizabeth Obimbo (University of Nairobi/Kenyatta National Hospital); Thanyawee Puthanakit (Chulalongkorn University, Thailand); Natella Rakhmanina (Elizabeth Glaser Paediatric AIDS Foundation, USA); Pablo Rojo (Hospital de 12 Octubre Madrid, Spain); Vanessa Rouzier (GHESIKO); Ted Ruel (University of California, San Francisco, USA); Nadia Sam-Agudu (Institute of Human Virology, Nigeria); Mariam Sylla (EVA Network, Mali); and Anna Turkova (MRC Clinical Trials Unit at University College London, United Kingdom). Observers: Yodit Belew (United States Food and Drug Administration, USA); Helen Bygrave (Access Campaign MSF); Shaffiq Essajee (UNICEF, USA); Stephanie Hackett (United States Centers for Disease Control and Prevention, USA); Marc Lallemand (PHPT Foundation, Thailand); Linda Lewis (Clinton Health Access Initiative, USA); Lynne Mofenson (Elizabeth Glaser Paediatric AIDS Foundation, USA); Irene Mukui (Drugs for Neglected Diseases initiative, Geneva, Switzerland); Sandra Nobre (Medicines Patent Pool, Switzerland); Mary Ojoo (UNICEF, Denmark); George Siberry (United States Agency for International Development, USA); Nandita Sugandhi (ICAP at Columbia University, USA); Marissa Vicari (International AIDS Society, Switzerland); Melynda Watkins (Clinton Health Access Initiative, USA); and Hilary Wolf (Office of the United States Global AIDS Coordinator, Department of State, USA).

Для спрощення і полегшення застосування дози зазначено із врахуванням діапазону маси тіла, а не у розрахунку на кілограм маси тіла або квадратний метр площі поверхні тіла. Коли було розроблено це спрощене дозування з використанням діапазонів маси тіла, було ретельно перевірено очікувані показники площі поверхні тіла у дітей з країн із низьким та середнім рівнем доходу за кожним діапазоном. Для отримання інформації при формулюванні настанови використовували вкладиш упаковки виробника. Це було доповнено даними інших клінічних досліджень, а також результатами експертних консультацій у галузі дитячої фармакології. Для комбінованих АРВ-препаратів з фіксованим дозуванням використовували інструмент моделювання дозування (1) для прогнозування окремої дози кожного компонента препарату відповідно до рекомендованого дозування. У деяких випадках доза компоненту в певному діапазоні маси тіла може бути трохи вище або нижче цільової дози, рекомендованої виробником. Це неминуче, враховуючи обмеження, обумовлені використанням комбінації з фіксованим дозуванням, але було вжито заходів для зведення до мінімуму кількості дітей, які отримуватимуть більше 25% максимальної цільової дози або менше 5% мінімальної цільової дози. Результати досліджень з фармакокінетичної ефективності та безпеки застосування також підтвердили загальну безпеку такого підходу до дозування. Для спрощення АРВ-препарати, які більше не вважають рекомендованими або альтернативними варіантами для дітей, було виключено з настанови щодо дозування.

У контексті розширеного впровадження вірусологічного тестування на ВІЛ при народженні і переходу до більш раннього початку лікування у немовлят для зниження ризику ранньої смертності до цієї настанови включено додаткові рекомендації з дозування із врахуванням показників маси тіла для доношених немовлят віком до чотирьох тижнів, зокрема для дітей з масою тіла 2–3 кг. Проте було виявлено обмежену кількість даних щодо початку лікування у новонароджених, які живуть з ВІЛ, віком до двох тижнів, а також недостатню кількість фармакокінетичних даних для отримання вичерпної інформації щодо точного дозування при застосуванні більшості лікарських засобів у новонароджених, враховуючи швидкий розвиток та дозрівання функції нирок і печінки. Було отримано обмежені фармакокінетичні дані щодо застосування AZT, NVP, ЗТС і АВС у недоношених дітей; існує значна невизначеність щодо встановлення оптимального дозування NVP, RAL, ЗТС і АВС у недоношених немовлят та дітей з низькими показниками маси тіла при народженні. Крім того, розчин LPV/r не слід призначати немовлятам віком молодше двох тижнів або недоношеним дітям поки вони не досягнуть 42-тижневого гестаційного віку через ризик виникнення побічних реакцій. Організація лікування ВІЛ-інфекції у недоношених новонароджених залишається складним завданням через обмеженість належної інформації щодо фармакокінетики, безпеки та дозування, а також через відсутність відповідних лікарських форм.

Сюди також включено дозування для призначення післяпологової

профілактики у немовлят, що зазнали ризику інфікування ВІЛ. У поточних рекомендаціях передбачено спрощене дозування через введення посиленої дози або призначення розширеної профілактики з використанням диспергованих таблеток NVP в дозі 50 мг, які є альтернативою сиропу NVP. Нарешті, було розглянуто можливість використання альтернативних АРВ-препаратів у певних ситуаціях, коли нестача NVP або AZT може вплинути на ефективність післяпологової профілактики (зокрема при призначенні посиленої і розширеної профілактики).

З того часу, коли у 2018 р. було переглянуто настанову ВООЗ щодо АРВ-препаратів, ПЛІ стали частіше використовувати у складі бажаних схем, рекомендованих ВООЗ, а схеми на основі DTG було рекомендовано для застосування в усіх дітей після затвердження відповідного дозування DTG. На момент поточного оновлення у липні 2021 р. Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США і Європейське агентство з лікарських засобів схвалили DTG для застосування у дітей віком не менше чотирьох тижнів та масою тіла не менше 3 кг, які не отримували лікування або отримували схеми без ПЛІ (2, 3). Ці рекомендації було сформульовано на основі даних, отриманих з реєстраційного випробування IMPAACT P1093 (4), а також в ході багатонаціонального випробування Odyssey (5), в якому також вивчали фармакокінетику DTG при застосуванні у дітей, що отримували лікування від ТБ.

- У листопаді 2020 р. Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США було схвалено застосування першої диспергової таблетки DTG в дозі 10 мг. Дисперговані таблетки DTG слід ретельно розчинити у воді або проковтнути повністю. Подрібнення, пережовування або змішування з іншими продуктами чи рідиною можна розглядатися до того моменту, поки вся таблетка не буде проковтнута. Дисперговані таблетки DTG не є біоеквівалентними таблеткам DTG, вкритим оболонкою; 30 мг диспергованих таблеток DTG еквівалентні 50 мг таблеток DTG, вкритих оболонкою (6).

- Стосовно немовлят, які отримували АРТ за схемою із вмістом RAL протягом обмеженого періоду часу (наприклад, не більше трьох місяців) і без доказів або підозри щодо неефективності лікування, Педіатрична антиретровірусна робоча група дійшла висновку, що перехід до стандартного (один раз на день) відповідного масі тіла дозування DTG є розумним, відзначаючи важливість збору прямих доказових даних для оцінювання цього підходу. Слід зазначити, що хоча DTG можна використовувати у дозуванні двічі на добу для лікування дорослих з підозрою на резистентність до ПЛІ, цей підхід не можна безпечно екстраполювати на дітей, враховуючи відмінності фармакокінетики. Рекомендовано розглянути альтернативні схеми лікування і, за можливості, провести відповідне тестування для визначення резистентності до АРВ-препаратів.

- До цієї настанови включено рекомендації щодо коригування

дозування у дітей, які отримують DTG під час лікування ТБ на основі рифампіцину. Для дітей будь-якого віку та маси тіла, у яких застосовують DTG із затвердженим дозуванням, Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США рекомендовано використання DTG із врахуванням показників маси тіла два рази на добу під час прийому з рифампіцином, що засноване на звичайному підході екстраполяції даних про взаємодію лікарських засобів у дорослих. Було отримано прямі фармакокінетичні дані на підтвердження використання DTG два рази на добу у дітей з масою тіла понад 25 кг (7). Дозування DTG двічі на добу слід зберігати протягом двох тижнів після прийому останньої дози рифампіцину, оскільки індукуючий ферменти ефект рифампіцину повільно зникає після припинення прийому препарату. Педіатрична антиретровірусна робоча група наголошує на необхідності продовження збору підтверджувальних доказових даних у групах з більш низькими показниками маси тіла, проте, як зазначено у таблиці дозування, схвалює негайне призначення дворазового дозування DTG при одночасному прийомі з рифампіцином в усіх дітей (віком не менше чотирьох тижнів та масою тіла не менше 3 кг) і продовження протягом двох тижнів після припинення лікування ТБ на основі рифампіцину.

У 2018 р. для забезпечення відповідного дозування у новонароджених додали RAL у формі гранул. Через побоювання щодо складності застосування препарату у формі гранул Педіатричною антиретровірусною робочою групою було схвалено жувальні таблетки в дозі 25 мг в якості диспергованих таблеток для немовлят і дітей віком старше чотирьох тижнів та масою тіла не менше 3 кг. Це рішення значною мірою базувалось на даних *in vitro* щодо розчинності та біоеквівалентності між жувальними таблетками і гранулами RAL (8), проте також було враховано обмежену доступність альтернативних форм випуску для цієї вікової групи. В оновленій настанові з дозування також рекомендовано проведення відповідного коригування дози RAL під час лікування ТБ на основі рифампіцину, застосування якої слід продовжувати протягом ще двох тижнів після завершення лікування ТБ на основі рифампіцину.

В оновленій настанові 2021 р. підтверджено інформацію щодо дозування у дітей тенофовіру алафенаміду (ТАФ) та включено комбінації з фіксованим дозуванням, що містять ТАФ, для дітей з масою тіла понад 25 кг в дозі 25 мг при використанні непосилених схем. Це відповідає дозуванню, затвердженому Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (9). Дослідження щодо визначення дозування у дітей з масою тіла менше 25 кг зараз тривають; додаткову інформацію буде повідомлено одразу після схвалення.

Цей додаток і спрощений графік дозування будуть регулярно переглядатися та оновлюватися у міру надходження додаткових даних і затвердження нового складу. Оновлена інформація щодо дозування АРВ-препаратів для дітей та обґрунтування спрощеного дозування доступні на нещодавно розробленій інформаційній платформі з дозування АРВ-препаратів для дітей (10).

АРВ-препарати із зазначенням їх складу доступні у декількох виробників у формі таблеток, капсул і рідини, проте дозування може відрізнятися від наведеної тут інформації. В даний час на стадії розробки знаходяться декілька оптимальних лікарських форм для дітей, але на момент публікації оновленої настанови вони ще не отримали схвалення регулюючих органів. Керівники національних програм мають забезпечити належну якість і схвалення регулюючими органами продуктів, запланованих до використання. Поточний перелік препаратів, що пройшли попередню кваліфікацію ВООЗ, вже доступний (11). Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США наведено поточний список схвалених і попередньо кваліфікованих АРВ-препаратів (12). Також доступна політика Глобального фонду з боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією щодо закупівель і забезпечення якості (13).

#### *Загальні принципи*

При розробці спрощених таблиць Група з розробки настанови ВООЗ дотримувалася наступних принципів.

- Використання відповідної віку комбінації з фіксованим дозуванням у будь-якому режимі лікування, за умови доступності такої форми.
- За можливості, слід уникати пероральних рідких або сиропоподібних форм випуску (за винятком лікування і профілактики у неонатальному періоді). Серед твердих пероральних лікарських форм бажаним є використання диспергованих таблеток (або гранул), оскільки їх можна перетворити на рідину безпосередньо перед прийомом.
- Якщо відповідні комбінації з фіксованим дозуванням у формі диспергованих таблеток недоступні і необхідно використовувати препарат у формі пероральної рідини, дитину слід якомога швидше перевести на тверду пероральну лікарську форму.
- Хоча при лікуванні новонароджених зазвичай використовують препарати у формі пероральної рідини для введення точної дози, рекомендовано якомога швидше перейти на тверду пероральну лікарську форму.
- Якщо у дітей доводиться застосовувати лікарські форми для дорослих, слід це робити з обережністю, уникаючи передозування та недостатнього дозування. Для забезпечення точного дозування бажано використовувати таблетки з поділкою, особливо при застосуванні лікарських форм для дорослих. Слід уникати розщеплення таблеток без поділки через неможливість забезпечення рівномірного розподілу активної речовини у фрагментах таблетки.
- Деякі таблетки, як-от термостабільні таблетки LPV/г або ATV/г, виготовляють у спеціальній матричній лікарській формі (запатентована технологія екструзії розплаву, яка стабілізує молекули препарату, що зазвичай є термолабільними); їх не слід розрізати, розколювати, розчиняти, жувати або подрібнювати, оскільки біодоступність значно знижується, якщо їх не проковтують цілком.

- Для дітей, яким призначено схему лікування на основі LPV/r, препарат доступний у вигляді таблеток або гранул в дозі 40 мг/10 мг з можливістю застосування у немовлят і дітей молодшого віку. Проте дітей з масою тіла понад 10 кг слід переводити на термостабільні таблетки LPV/r, як тільки вони зможуть ковтати таблетки цілком, щоб полегшити прийом і покращити смакові якості.

- Після перших чотирьох тижнів життя при кожному відвідуванні клініки немовлят і дітей слід зважувати, а дозування слід коригувати залежно від показників зростання та зміни маси тіла.

- При розробці національних рекомендацій щодо лікування дітей слід враховувати національний нормативний статус та доступність конкретних лікарських форм на місцевому рівні.

- Зараз тривають дослідження з розробки рекомендацій щодо дозування декількох АРВ-препаратів для новонароджених, немовлят та дітей молодшого віку. Показання та вікові обмеження застосування для кожного препарату засновані на поточних даних і оновлюватимуться з появою нових рекомендацій.



**Таблиця А1.1. Спрощене дозування твердих форм випуску препаратів з фіксованим дозуванням для дітей, дозування два рази на добу для немовлят і дітей віком від чотирьох тижнів<sup>а</sup>**

Препарат	Форма випуску для дітей	Кількість таблеток із врахуванням маси тіла для прийому вранці та ввечері										Форма випуску для дорослих	Кількість таблеток із врахуванням маси тіла	
		3–6 кг		6–10 кг		10–14 кг		14–20 кг		20–25 кг			25–35 кг	
		Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір		Ранок	Вечір
AZT/ЗТС	Таблетки (дисперговані), 60/30 мг	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	300/150 мг	1	1
ABC/ЗТС	Таблетки (дисперговані), 60/30 мг <sup>б</sup>	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	600/300 мг	0,5	0,5
	Таблетки (дисперговані), 120/60 мг	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1	1,5	1,5	1,5	600/300 мг	0,5	0,5

<sup>а</sup>Для дітей віком молодше чотирьох тижнів *див.* таблицю А1.4 для більш точного дозування, яке зменшено через знижену здатність виводити та метаболізувати лікарські засоби. Для немовлят віком від чотирьох тижнів з масою тіла менше 3 кг незрілість ниркових та печінкових шляхів виведення є меншою проблемою, проте все ще існує певна невизначеність щодо належного дозування АРВ-препаратів для недоношених дітей або немовлят з низькою масою тіла при народженні.

<sup>б</sup>Згодом цей препарат буде поступово виведено з ужитку, тому рекомендовано впровадження програмного переходу на таблетки з дозуванням 120/60 мг.

**Таблиця А1.2. Спрощене дозування твердих форм випуску препаратів для дітей, дозування один раз на добу для немовлят та дітей віком від чотирьох тижнів<sup>а</sup>**

Препарат	Форма випуску для дітей	Кількість таблеток або капсул із врахуванням маси тіла для прийому один раз на добу					Форма випуску для дорослих	Кількість таблеток або капсул із врахуванням маси тіла для прийому один раз на добу
		3–6 кг	6–10 кг	10–14 кг	14–20 кг	20–25 кг		25–35 кг
EFV <sup>б</sup>	Таблетки (з поділкою), 200 мг	–	–	1	1,5	1,5	–	2
ABC/3TC	Таблетки (дисперговані), 60/30 мг	2	3	4	5	6	600/300 мг	1
	Таблетки (дисперговані), 120/60 мг	1	1,5	2	2,5	3		
TAF/FTC <sup>в</sup>	Таблетки, 25/200 мг	–	–	–	–	–	25/200 мг	1
ATV <sup>г</sup>	Капсули, 100 мг	–	–	2	2	2	300 мг	1 <sup>д</sup>
	Капсули, 200 мг	–	–	1	1	1		
DRV <sup>е</sup>	Таблетки, 600 мг	–	–	–	1	1	600 мг	1
	Таблетки, 150 мг	–	–	–	4	4		
RTV <sup>ж</sup>	Таблетки, 25 мг	–	–	–	4	4	100 мг	1
	Таблетки, 50 мг	–	–	–	2	2		
DTG <sup>з</sup>	Таблетки, вкриті оболонкою, 50 мг	–	–	–	–	1	50 мг	1
	Таблетки (дисперговані), 5 мг	1	3	4	5	6		
	Таблетки (дисперговані, з поділкою), 10 мг	0,5	1,5	2	2,5	3		

<sup>а</sup>Для дітей віком молодше чотирьох тижнів *див.* таблицю А1.4 для більш точного дозування, яке зменшено через знижену здатність виводити та метаболізувати лікарські засоби. Для немовлят віком від чотирьох тижнів з масою тіла менше 3 кг незрілість ниркових та печінкових шляхів виведення є меншою проблемою, проте все ще існує певна невизначеність щодо належного дозування АРВ-препаратів для недоношених дітей або немовлят з низькою масою тіла при народженні.

<sup>б</sup>Застосування EFV не рекомендовано у дітей віком молодше трьох років з масою тіла менше 10 кг.

<sup>в</sup>На момент поточного оновлення настанови Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США схвалило застосування таблеток TAF, вкритих оболонкою, у дітей віком старше шести років для використання у непомічених схемах, зокрема з DTG. Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США попередньо схвалило комбінацію з фіксованим дозуванням TAF/FTC/DTG (25/200/50 мг) з прийомом один раз на добу для дітей і підлітків, які живуть із ВІЛ, з масою тіла не менше 25 кг.

<sup>†</sup>ATV дозволений до застосування тільки у дітей віком від трьох місяців. Прийом капсули ATV один раз на добу слід проводити з RTV в дозі 100 мг для всіх діапазонів маси тіла від 10 кг. Наявність порошкової форми ATV є обмеженою у країнах з низьким і середнім рівнем доходу, але за наявності ATV слід застосовувати у немовлят і дітей віком до трьох місяців. Немовлятам і дітям з масою тіла від 5 до 15 кг слід призначати порошок ATV в дозі 200 мг (чотири пакети по 50 мг) з 80 мг перорального розчину RTV (1 мл) (14).

<sup>‡</sup>Рекомендація щодо застосування ATV (300 мг) з RTV (100 мг) для діапазону маси тіла 25–30 кг базується на результатах дослідження PRINCE-2 (15).

<sup>°</sup>DRV у комбінації з RTV слід застосовувати у дітей віком старше трьох років один раз на добу за відсутності попереднього впливу ПП. Хоча затверджене дозування для діапазону маси тіла 30–35 кг становить 675 мг, попередні дані досліджень для дорослих свідчать про ймовірну ефективність навіть нижчого дозування DRV, і тому дозу у 600 мг було поширено на весь діапазон маси тіла 25–35 кг.

<sup>\*</sup>RTV слід використовувати тільки в якості посилюючого агенту в поєднанні з ATV чи DRV або для посилення LPV/r при одночасному застосуванні з рифампіцином під час лікування ТБ (див. таблицю A1.5).

<sup>3</sup>На момент цього оновлення Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США схвалило застосування диспергованих таблеток (5 мг) і попередньо схвалило використання диспергованих таблеток з поділкою (10 мг) для дітей віком не менше чотирьох тижнів та масою тіла не менше 3 кг незалежно від наявності в анамнезі попереднього лікування, враховуючи дані досліджень IMPAACT 1093 (4) і ODYSSEY (16). Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США та Європейське агентство з лікарських засобів схвалили спрощене дозування DTG (таблетки, вкриті плівкою, 50 мг) для всіх дітей з масою тіла  $\geq 20$  кг. Дисперговані таблетки та таблетки, вкриті плівкою, DTG не є біоеквівалентними; 30 мг диспергової таблетки DTG відповідає 50 мг таблетки, вкритої плівкою, DTG. У дітей з масою тіла від 20 кг (якщо можуть проковтнути таблетку) краще застосовувати таблетки, вкриті плівковою, DTG в дозі 50 мг. Моніторинг безпеки залишається важливим, враховуючи наявність обмеженого досвіду застосування цього дозування. Підліткам, які живуть з ВІЛ, з масою тіла понад 30 кг краще призначати TLD – комбінований препарат з фіксованим дозуванням TDF (300 мг), 3TC (300 мг) і DTG (50 мг).

**Таблиця А1.3. Спрощене дозування твердих форм випуску препаратів для дітей, дозування два рази на добу для немовлят та дітей віком від чотирьох тижнів<sup>а</sup>**

Препарат	Форма випуску для дітей	Кількість таблеток або рідини із врахуванням маси тіла для прийому вранці та ввечері										Форма випуску для дорослих	Кількість таблеток із врахуванням маси тіла	
		3–6 кг		6–10 кг		10–14 кг		14–20 кг		20–25 кг			25–35 кг	
		Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір		Ранок	Вечір
<b>Тверда форма випуску</b>														
AZT	Таблетки (дисперговані), 60 мг	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	300 мг	1	1
ABC	Таблетки (дисперговані), 60 мг	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	300 мг	1	1
LPV/r <sup>б</sup>	Таблетки, 100/25 мг	–	–	–	–	2	1	2	2	2	2	–	3	3
	Гранули, 40/10 мг	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6		–	–
	Гранули, 40/10 мг (пакетик)	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6		–	–
DRV <sup>в</sup>	Таблетки, 75 мг	–	–	–	–	–	–	5	5	5	5	400 мг	1	1
RTV <sup>г</sup>	Таблетки, 25 мг	–	–	–	–	–	–	2	2	2	2	100 мг	1	1
	Таблетки, 50 мг	–	–	–	–	–	–	1	1	1	1		–	–
RAL <sup>д</sup>	Жувальні таблетки, 25 мг	1	1	2	2	3	3	4	4	6	6	400 мг	1	1
	Жувальні таблетки, 100 мг	–	–	–	–	–	–	1	1	1,5	1,5		–	–
<b>Рідка форма випуску</b>														
AZT	10 мг/мл	6 мл	6 мл	9 мл	9 мл	12 мл	12 мл	–	–	–	–	–	–	–
ABC <sup>е</sup>	20 мг/мл	3 мл	3 мл	4 мл	4 мл	6 мл	6 мл	–	–	–	–	–	–	–
ЗТС	10 мг/мл	3 мл	3 мл	4 мл	4 мл	6 мл	6 мл	–	–	–	–	–	–	–
LPV/r <sup>б</sup>	80/20 мг/мл	1 мл	1 мл	1,5 мл	1,5 мл	2 мл	2 мл	2,5 мл	2,5 мл	3 мл	3 мл	–	–	–
DRV <sup>в</sup>	100 мг/мл	–	–	–	–	2,5 мл	2,5 мл	3,5 мл	3,5 мл	–	–	–	–	–
RTV <sup>г</sup>	80 мг/мл	–	–	–	–	0,5 мл	0,5 мл	0,6 мл	0,6 мл	–	–	–	–	–
RAL <sup>д</sup>	10 мг/мл (пероральні гранули для	3 мл	3 мл	5 мл	5 мл	8 мл	8 мл	10 мл	10 мл	–	–	–	–	–

суспензії: 100 мг/пакетик)															
-------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<sup>a</sup>Для дітей віком молодше чотирьох тижнів *див.* таблицю A1.4 для більш точного дозування, яке зменшено через знижену здатність виводити та метаболізувати лікарські засоби. Для немовлят віком від чотирьох тижнів з масою тіла менше 3 кг незрілість ниркових та печінкових шляхів виведення є меншою проблемою, проте все ще існує певна невизначеність щодо належного дозування АРВ-препаратів для недоношених дітей або немовлят з низькою масою тіла при народженні.

<sup>b</sup>Рідина LPV/r має вимоги до холодного ланцюга під час транспортування та зберігання. Термостійку таблетку LPV/r слід ковтати цілою, її не можна розколувати, розжовувати, розчиняти або подрібнювати. Таблетки для дорослих (200/50 мг) можна використовувати для дітей з масою тіла 14–25 кг (одна таблетка вранці та одна ввечері) та для дітей з масою тіла 25–35 кг (дві таблетки вранці та одна ввечері). LPV/r у формі гранул не слід використовувати у немовлят віком молодше трьох місяців. Також доступна детальніша інформація про застосування гранул LPV/r (17). Такий режим дозування застосовують до аналогічних лікарських засобів у твердій формі, як-от LPV/r у формі гранул, які можна використовувати з двотижневого віку. Через обмеженість постачання не рекомендовано призначати гранули для дітей з масою тіла понад 14 кг, які замість цього мають отримувати таблетки LPV/r в дозі 100/25 мг. Також доступна інформація щодо застосування LPV/r у дітей (18).

<sup>b</sup>Дозування DRV для дітей старше трьох років з масою тіла менше 15 кг становить 80 мг/мл пероральної суспензії з 0,5 мл RTV, а для дітей з масою тіла 15–30 кг – 50 мг RTV (таблетки по 25 або 50 мг). Таблетки RTV дозування 100 мг можна використовувати для посилення за відсутності меншого дозування (за даними обмеженого досвіду, що свідчить про належну прийнятність та переносимість).

<sup>c</sup>RTV слід використовувати тільки в цій дозі для посилення у поєднанні з ATV або DRV.

<sup>d</sup>Застосування гранул RAL схвалено від народження. Доцільність та прийнятність такої форми випуску не було широко досліджено, тому виникали певні побоювання щодо контролю в умовах обмежених ресурсів. Через проблеми із застосуванням препарату у формі гранул Педіатрична антиретровірусна робоча група схвалила використання жувальних таблеток з дозуванням 25 мг як диспергованих для немовлят та дітей віком старше чотирьох тижнів з масою тіла не менше 3 кг. Здебільшого це рішення ґрунтувалося на даних *in vitro* щодо розчинності та біоеквівалентності між таблетками і гранулами (19), а також на врахуванні обмеженої доступності належних альтернатив для цієї вікової групи. Проте, за результатами оцінювання техніко-економічного обґрунтування та прийнятності, проведеного у Південній Африці, застосування гранул RAL у віддалених регіонах є можливим, якщо підтримується належним навчанням та консультуванням.

<sup>e</sup>Хоча дозування ABC значно збільшено порівняно з дозою для новонароджених, таке дозування було розроблено відповідно до рекомендованої дози твердої форми препарату.

**Таблиця А1.4. Дозування препаратів у формі рідини для немовлят віком до чотирьох тижнів<sup>а</sup>**

Препарат	Рідина для перорального застосування		2–3 кг		3–4 кг		4–5 кг	
			Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір
AZT	10 мг/мл		1 мл	1 мл	1,5 мл	1,5 мл	2 мл	2 мл
ABC	20 мг/мл		0,4 мл	0,4 мл	0,5 мл	0,5 мл	0,6 мл	0,6 мл
NVP	10 мг/мл		1,5 мл	1,5 мл	2 мл	2 мл	3 мл	3 мл
ЗТС	10 мг/мл		0,5 мл	0,5 мл	0,8 мл	0,8 мл	1 мл	1 мл
LPV/r <sup>б</sup>	80/20 мг/мл		0,6 мл	0,6 мл	0,8 мл	0,8 мл	1 мл	1 мл
	Гранули 40/10 мг (пакетик)		–	–	2	2	2	2
RAL	10 мг/мл (гранули для суспензії: 100 мг/пакетик) <sup>в</sup>		<1 тижня	0,4 мл (раз на добу) <sup>в</sup>	0,5 мл (раз на добу) <sup>в</sup>		0,7 мл (раз на добу) <sup>в</sup>	
			>1 тижня	0,8 мл	0,8 мл	1 мл	1 мл	1,5 мл

<sup>а</sup>Щоб уникнути зміни дозування протягом короткого періоду та мінімізувати ризик помилок, при визначенні дозування усіх АРВ-препаратів, за винятком RAL (зміна дози після 1-го тижня), слід враховувати показник маси тіла на момент початку лікування та підтримувати таке дозування до чотирьох тижнів (приріст маси тіла є незначним протягом перших чотирьох тижнів життя). Фармакокінетичні дані для недоношених дітей доступні лише для AZT; було виявлено обмежені дані щодо відповідного дозування NVP, RAL та ЗТС для недоношених дітей та дітей з недостатньою масою тіла при народженні, проте існує певна невизначеність. Крім того, розчин LPV/r не можна давати недоношеним дітям до досягнення ними 42-тижневого гестаційного віку через ризик виникнення побічних реакцій. Цю рекомендацію буде оновлено після отримання більшої кількості доказових даних з поточних випробувань щодо твердої форми випуску LPV/r.

<sup>б</sup>Не слід використовувати розчин LPV/r у немовлят віком до двох тижнів. Гранули LPV/r не слід використовувати у немовлят віком молодше трьох місяців. Також доступна детальніша інформація про застосування гранул LPV/r (17). Через відсутність клінічних даних для отримання вичерпної інформації щодо застосування гранул LPV/r у новонароджених поточні рекомендації з дозування було розроблено на основі схвалення Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (підтримка використання гранул LPV/r протягом двох тижнів), проте існує значна невизначеність щодо можливості призначення новонародженим з масою тіла 2–3 кг. За відсутності інших варіантів можна розглянути застосування одного пакетика двічі на добу у новонароджених віком старше двох тижнів з масою тіла 2–3 кг, щоб мінімізувати ризик потенційної токсичності при передозуванні.

<sup>в</sup>Гранули RAL для пероральної суспензії можна використовувати для новонароджених з масою тіла не менше 2 кг з призначенням один раз на добу протягом першого тижня життя та подальшим прийомом два рази на добу (20).

**Таблиця А1.5. Корекція дозування АРВ-препаратів для дітей, які отримують лікування ТБ, що містить рифампіцин<sup>а</sup>**

Препарат	Форма випуску для дітей	Кількість таблеток або рідини із врахуванням маси тіла для прийому вранці та ввечері										Форма випуску для дорослих	Кількість таблеток із врахуванням маси тіла	
		3–6 кг		6–10 кг		10–14 кг		14–20 кг		20–25 кг			25–35 кг	
		Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір		Ранок	Вечір
DTG <sup>б</sup>	Дисперговані таблетки, 5 мг	1	1	3	3	4	4	5	5	6	6	таблетки, вкриті оболонкою, 50 мг	1	1
	Дисперговані таблетки з поділкою, 10 мг	0,5	0,5	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3			
	Таблетки, вкриті оболонкою, 50 мг	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1			
RAL	Пероральні гранули для суспензії (100 мг/пакетик), 10 мг/мл	6 мл	6 мл	10 мл	10 мл	16 мл	16 мл	20 мл	20 мл	–	–	400 мг	2	2
	Жувальні таблетки, 25 мг	2	2	4	4	6	6	8	8	–	–			
	Жувальні таблетки, 100 мг	–	–	–	–	–	–	2	2	3	3			
LPV/г <sup>в</sup> (додаткова доза RTV)	Пероральний розчин <sup>г</sup> , 80/20 мг/мл	1 мл	1 мл	1,5 мл	1,5 мл	2 мл	2 мл	2,5 мл	2,5 мл	3 мл	3 мл	–	–	–
	Пелети <sup>т</sup> , 40/10 мг	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	–	–	–
	Гранули, 40/10 мг (пакетик)	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	–	–	–
	Таблетки, 100/25 мг	–	–	–	–	2	1	2	2	2	2	100/25 мг	3	3
RTV <sup>е</sup>	Таблетки, 100 мг	–	–	–	–	1	1	1	2	1	2	100 мг	2	2
	Таблетки, 50 мг	–	–	–	–	2	2	3	3	3	3			
	Таблетки, 25 мг	–	–	–	–	4	4	6	6	6	6			
	Пероральний розчин, 80 мг/мл	0,8 мл	0,8 мл	1,2 мл	1,2 мл	1,5 мл	1,5 мл	2 мл	2 мл	2,3 мл	2,3 мл	–	–	–
	Порошок, 100 мг	–	–	1	1	1	1	1	2	1	2	–	–	–

<sup>a</sup>Необхідно продовжувати застосування скоригованої дози АРВ-препаратів до двох тижнів після закінчення лікування рифампіцином, оскільки ферментативний ефект рифампіцину зникає повільно після відміни препарату.

<sup>b</sup>Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США рекомендовано при визначенні дозування DTG з одночасним застосуванням рифампіцину враховувати діапазон маси тіла з прийомом два рази на добу, використовуючи екстраполяцію даних від дорослих щодо взаємодії лікарських засобів. У ході досліджень серед дітей було отримано прямі фармакокінетичні дані, що свідчать на користь застосування DTG з прийомом два рази на добу у дітей з показником маси тіла понад 25 кг (21). Педіатрична антиретровірусна робоча група наголошує на необхідності отримання додаткових доказових даних щодо нижчих діапазонів маси тіла, але схвалює негайне призначення DTG з прийомом два рази на добу при одночасному застосуванні з рифампіцином для всіх дітей віком не менше чотирьох тижнів і масою тіла не менше 3 кг.

<sup>b</sup>Термостабільну таблетку LPV/г слід ковтати цілком, її не можна розколювати, розжовувати, розчиняти або подрібнювати. Таблетку для дорослих 200/50 мг можна використовувати для дітей з масою тіла 14–25 кг (одна таблетка вранці та одна ввечері) та для дітей з масою тіла 25–35 кг (дві таблетки вранці та одна ввечері).

<sup>c</sup>Пероральний розчин LPV/г має вимоги до холодного ланцюга під час транспортування та зберігання.

<sup>d</sup>Пелети LPV/г не слід використовувати у немовлят віком молодше трьох місяців. Також доступна детальніша інформація про застосування пелет LPV/г (17). Наведене дозування поширюється на еквівалентні тверді лікарські форми, як-от гранули LPV/г, застосування яких протягом перших двох тижнів життя було схвалено Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США.

<sup>e</sup>Наведену дозу RTV запропоновано для значного посилення дозування, подібно до дозування LPV у мг, що дорівнює або наближається до співвідношення 1:1. Цей підхід дозування підтримано даними дослідження, проведеного серед дітей молодшого віку, які отримували LPV/г (22). Дозування перорального розчину RTV базується на даних випробування щодо використання значного посилення дози.



**Таблиця А1.6. Спрощене дозування для профілактики ізоніазидом та ко-тримоксазолом у немовлят та дітей віком не менше чотирьох тижнів**

Препарат	Форма випуску для дітей	Кількість таблеток або рідини із врахуванням маси тіла для прийому один раз на добу					Форма випуску для дорослих	Кількість таблеток із врахуванням маси тіла
		3–6 кг	6–10 кг	10–14 кг	14–20 кг	20–25 кг		25–35 кг
Ізоніазид	100 мг	0,5	1	1,5	2	2,5	300 мг	1
Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол та триметоприм)	Суспензія, 200 мг/40 на 5 мл	2,5 мл	5 мл	5 мл	10 мл	10 мл	–	–
	Таблетки (дисперговані), 100/20 мг	1	2	2	4	4	–	–
	Таблетки (з поділкою), 400/80 мг	–	0,5	0,5	1	1	400/80 мг	2
	Таблетки (з поділкою), 800/160 мг	–	–	–	0,5	0,5	800/160 мг	1
Ізоніазид/ (сульфаметоксазол та триметоприм)/В6	Таблетки (з поділкою), 300/(800/160)/25 мг	–	–	–	0,5	0,5	300/(800/160)/25 мг	1

**Таблиця А1.7. Спрощене дозування АРВ-препаратів із врахуванням віку для проведення посиленої та подовженої постнатальної профілактики<sup>а</sup>**

Препарат	Форма випуску	0–6 тижнів		6–12 тижнів		12 тижнів – 6 міс		9–24 міс	
		Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір
NVP <sup>б</sup>	Дисперговані таблетки з поділкою, 50 мг	0,5	–	0,5	–	0,5	–	1	–
NVP	10 мг/мл	1,5 мл	–	2 мл	–	3 мл	–	4 мл	–
AZT	10 мг/мл	1,5 мл	1,5 мл	6 мл	6 мл	–	–	–	–

<sup>а</sup>За особливих обставин при відсутності NVP та/або AZT можна використовувати альтернативні АРВ-препарати: RAL (у терапевтичних дозах), ЗТС або LPV/г (на основі доказових даних, отриманих у ході дослідження PROMISE: ЗТС – 7,5 мг один раз на добу для новонароджених з масою тіла 2–4 кг, 25 мг один раз на добу для немовлят з масою тіла 4–8 кг, 50 мг один раз на добу для дітей з масою тіла понад 8 кг; LPV/г – два рази на добу після першого тижня життя за наступною схемою дозування: 40/10 мг один раз на добу для новонароджених з масою тіла 2–4 кг, 80/20 мг один раз на добу для немовлят з масою тіла понад 4 кг) (23).

<sup>б</sup>Таке спрощене дозування було розроблено з використанням універсального інструменту ВООЗ, заснованого попередньо встановлених профілактичних цілях застосування NVP.

### **Оптимальна форма випуску АРВ-препаратів для дітей**

Останнім часом з'явився ряд вдосконалених форм випуску АРВ-препаратів, як-от дисперговані комбіновані таблетки з фіксованим дозуванням, якими замінили традиційні рідкі форми випуску. Поява таких продуктів значно спростила лікування дітей з ВІЛ-інфекцією у країнах із низьким рівнем доходу; проте збільшення числа варіантів призвело до появи великої кількості різних режимів лікування із врахуванням діапазонів маси тіла. Виробники дженериків використовують економію за рахунок розширення обсягу виробництва для підтримки доступних цін, але нестабільність попиту на занадто велику кількість дженериків призводить до певної дестабілізації поставок лікарських форм АРВ-препаратів для дітей і ускладнює управління закупівлями і формування ланцюгів постачання.

Партнери робочої групи із закупівель АРВ-препаратів (24) та Глобальна мережа контролювання замовлень педіатричних форм випуску АРВ-препаратів (16) надають консультування при формулюванні замовлень у межах національних програм щодо вибору оптимальних АРВ-препаратів для дітей, визначених за надійним переліком критеріїв. Впровадження дитячих форм випуску вперше було розроблено в 2011 р., але регулярно переглядається відповідно до поточних керівних принципів ВООЗ і наявних продуктів. Поточний оптимальний перелік було переглянуто у грудні 2020 р. і опубліковано у квітні 2021 р. (25). На сьогодні до нього увійшли сім продуктів, рекомендованих для призначення у відповідних схемах лікування першого та другого ряду у дітей всіх діапазонів маси тіла.

У межах програм рекомендовано закуповувати дитячі лікарські форми випуску, які включено до оптимального переліку АРВ-препаратів для дітей. У перехідні періоди або за особливих обставин (лікування новонароджених, спільне лікування ТБ та призначення АРТ третього ряду) включених до переліку АРВ-препаратів для обмеженого застосування буде достатньо для забезпечення належного дозування у дітей із врахуванням різних діапазонів маси тіла (26).

### **Потреба у нових формах випуску**

Як частина Глобальної мережі контролювання замовлень педіатричних форм випуску АРВ-препаратів, Педіатрична антиретровірусна робоча група та Педіатрична група з оптимізації АРВ-препаратів (27, 28) продовжує наголошувати на нагальній потребі у розробленні більш придатних за віком АРВ-препаратів для немовлят і дітей, які живуть з ВІЛ. Додатковий комбінований препарат з фіксованим дозуванням твердої форми випуску знаходиться на заключному етапі затвердження (гранули АВС/3ТС/LPV/r). Крім того, наявність спільно розробленого термостабільного комбінованого препарату з фіксованим дозуванням DRV/r має вирішальне значення для спрощення послідовності лікування і впровадження майбутніх схем другого і третього ряду для дітей. Кільком препаратам із затвердженою дитячою формою випуску офіційно було надано пріоритет, їх перелік наведено у таблиці А1.6. Нарешті, було розглянуто додаткові форми випуску нових препаратів, які на сьогодні не мають показань для дітей; також було наголошено на важливості оптимізації дозування DTG і TAF із врахуванням послідовності призначення та узгодження між віковими групами.

Просуваючись у напрямку оптимізації лікарських засобів для дітей та підлітків, ВООЗ продовжуватиме роботу щодо спрощеного призначення, розподілу та дозування, а також співпрацюватиме з фармацевтичною промисловістю (патентованими виробниками і виробниками дженериків) та іншими партнерами у розробленні більш практичних рекомендацій щодо асортименту лікарських форм, необхідних для безпечного розширення охоплення АРТ для дітей.

**Вставка А1.1. Перелік АРВ-препаратів зі спрощеним дозуванням,  
що знаходиться на стадії розроблення**

Препарат	Форма випуску для дітей	Кількість таблеток або рідини із врахуванням маси тіла для прийому вранці та ввечері											
		3–6 кг		6–10 кг		10–14 кг		14–20 кг		20–25 кг		25–35 кг	
		Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір
ABC/3TC/LPV/r	Гранули, 30/15/40/10 мг	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	–	
DRV/r	Таблетки, 120/20 мг	–	–	–	–	2	2	3	3	3	3	4	4
ABC/3TC/DTG <sup>a</sup>	Дисперговані таблетки, 60/30/5 мг	–		3		4		5		6		–	

<sup>a</sup>Цю форму випуску досліджує група PADO4 (28) із врахуванням найбільш ймовірного дозування на основі найкращої доступної інформації.

## Література

1. WHO ARV dosing generic tool [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/groups/antiretroviral-drug-optimization>, accessed 1 June 2021).
2. Annex 1. Summary of product characteristics. Tivicay. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020 ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tivicay-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tivicay-epar-product-information_en.pdf), accessed 1 June 2021).
3. FDA approves drug to treat infants and children with HIV. Washington (DC): United States Food and Drug Administration; 2020 ([https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-drug-treat-infants-and-children-hiv?utm\\_campaign=061220\\_PR\\_United States Food and Drug Administration%20Approves%20Drug%20to%20Treat%20Infants%20and%20Children%20with%20HIV&utm\\_medium=email&utm\\_source=Eloqua](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-drug-treat-infants-and-children-hiv?utm_campaign=061220_PR_United%20States%20Food%20and%20Drug%20Administration%20Approves%20Drug%20to%20Treat%20Infants%20and%20Children%20with%20HIV&utm_medium=email&utm_source=Eloqua), accessed 1 June 2021).
4. Safety of and immune response to dolutegravir in HIV-1 infected infants, children, and Adolescents. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2020 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01302847>, accessed 1 June 2021).
5. Turkova A. Dolutegravir-based ART is superior to NNRTI/PI-based ART in children and adolescents. 28th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, virtual, 3 June – 3 November 2021 (<https://www.croiconference.org/abstract/dolutegravir-based-art-is-superior-to-nnrti-pi-based-art-in-children-and-adolescents>, accessed 1 June 2021).
6. Dolutegravir tablet for oral suspension. Washington (DC): United States Food and Drug Administration; 2020 ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/pepfar/214521PI.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/pepfar/214521PI.pdf), accessed 1 June 2021).
7. Jacobs TG, Svensson EM, Musiime V, Rojo P, Dooley KE, McIlleron H. Pharmacokinetics of antiretroviral and tuberculosis drugs in children with HIV/TB co-infection: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75:3433–57.
8. Teppler H, Thompson K, Chain A, Mathe M, Nachman S, Clarke D. Crushing of raltegravir (RAL) chewable tablets for administration in infants and young children. International Workshop on HIV Pediatrics, Paris, France, 21–22 July 2017.
9. GENVOYA® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide) tablets, for oral use. Washington (DC): United States Food and Drug Administration; 2017 ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/207561s013lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/207561s013lbl.pdf), accessed 1 June 2021).
10. Paediatric ARV dosing dashboard [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/groups/antiretroviral-drug-optimization>, accessed 1 June 2021).
11. World Health Organization prequalification [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<http://apps.who.int/prequal>, accessed 1 June 2021).
12. Quick reference guide for PEPFAR Database; interactive database for antiretroviral (ARV) drugs tentatively approved or approved that are eligible for procurement. Washington (DC): United States Food and Drug Administration; 2021 (<https://www.fda.gov/InternationalPrograms/PEPFAR/ucm119231.htm>, accessed 1 June 2021).
13. Sourcing and management of health products [website]. Geneva: Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; 2021 (<https://www.theglobalfund.org/en/sourcing-management/quality-assurance/medicines>, accessed 1 June 2021).
14. REYATAZ® (atazanavir) oral powder. Washington (DC): United States Food and Drug Administration; 2018 ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/021567s042,206352s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021567s042,206352s007lbl.pdf), accessed 1 June 2021).

15. Cotton MF, Liberty A, Torres-Escobar I, Gonzalez-Tome MI, Lissens J, Zaru L, et al. Safety and efficacy of atazanavir powder and ritonavir in HIV-1-infected infants and children from 3 months to <11 years of age: the PRINCE-2 Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:e149–56.
16. A randomised trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2020 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02259127>, accessed 1 June 2021).
17. WHO, Interagency Task Team (IATT) on Prevention of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and their Children, UNICEF). Fact sheet on lopinavir and ritonavir (LPV/R) oral pellets: 40 mg/10 mg per capsule bottle pack containing 120 capsules. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/193543>, accessed 1 June 2021).
18. Lopinavir/ritonavir 40/10 mg pellets and granules and 100/25 mg tablets. ARV Procurement Working Group; 2020 (<https://www.arvprocurementworkinggroup.org/lpv-r-supply>, accessed 1 June 2021).
19. Fillekes Q, Mulenga V, Kabamba D, Kankasa C, Thomason MJ, Cook A, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in HIV-infected infants weighing 3 kg to less than 6 kg taking paediatric fixed dose combination tablets. *AIDS*. 2012;26:1795–800.
20. ISENTRESS® (raltegravir) film-coated tablets, for oral use, ISENTRESS® HD (raltegravir) film-coated tablets, for oral use, ISENTRESS® (raltegravir) chewable tablets, for oral use, ISENTRESS® (raltegravir) for oral suspension. Washington (DC): United States Food and Drug Administration; 2020 ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/022145s042,203045s016,205786s0081blrpl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022145s042,203045s016,205786s0081blrpl.pdf), accessed 1 June 2021).
21. Bollen PDJ, Moore CL, Mujuru HA, Makumbi S, Kekitiinwa AR, Kaudha E, et al. Simplified dolutegravir dosing for children with HIV weighing 20 kg or more: pharmacokinetic and safety substudies of the multicentre, randomised ODYSSEY trial. *Lancet HIV*. 2020;7:e533–44.
22. Rabie H, Denti P, Lee J, Masango M, Coovadia A, Pillay S, et al. Lopinavir-ritonavir super-boosting in young HIV-infected children on rifampicin-based tuberculosis therapy compared with lopinavir-ritonavir without rifampicin: a pharmacokinetic modelling and clinical study. *Lancet HIV*. 2018:S2352-3018(18)30293–5.
23. Nagot N, Kankasa C, Tumwine JK, Meda N, Hofmeyr GJ, Vallo R, et al. Extended pre-exposure prophylaxis with lopinavir–ritonavir versus lamivudine to prevent HIV-1 transmission through breastfeeding up to 50 weeks in infants in Africa (ANRS 12174): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 Feb 6;387(10018):566–73.
24. ARV Procurement Working Group [website]. ARV Procurement Working Group; 2021 (<https://arvprocurementworkinggroup.org/en>, accessed 1 June 2021).
25. Global Accelerator for Paediatric Formulations Network (GAP-f) [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/initiatives/gap-f>, accessed 1 June 2021).
26. The 2021 optimal formulary and limited-use list for antiretroviral drugs for children. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240023529>, accessed 1 June 2021).
27. Meeting report: Paediatric Antiretroviral Drug Optimization (PADO) Meeting 4. Geneva: World Health Organization; 2018 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/pado4.pdf?sfvrsn=26d4169c\\_5](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/pado4.pdf?sfvrsn=26d4169c_5), accessed 1 June 2021).
28. Penazzato M, Townsend CL, Rakhmanina N, Cheng Y, Archary M, Cressey TR, et al. Prioritising the most needed paediatric antiretroviral formulations: the PADO4 list. *Lancet HIV*. 2019;6:e623–31.

## ДОДАТОК 2. КЛЮЧОВІ ВЗАЄМОДІЇ АРВ-ПРЕПАРАТІВ

У цьому додатку коротко викладено важливі взаємодії лікарських засобів між окремими АРВ-препаратами та препаратами для лікування супутніх захворювань. Повний перелік щодо взаємодії АРВ-препаратів та лікарських засобів для лікування супутніх захворювань наведено на сайті Ліверпульського університету<sup>11</sup> ([www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)) та у додатках для Android й iOS (пошук «HIV iChart»).

Рекомендації щодо взаємодії лікарських засобів за стандартом Ліверпульського університету визначено відповідно до: 1) статусу рекомендації (на допомогу під час прийняття клінічного рішення наведено чотири категорії включення на основі індикаторів: «червоний», «рожевий», «зелений», а також додатковий «жовтий» для позначення теоретично можливої, але малоймовірної, щоб бути клінічно значущою, взаємодії лікарських засобів, який загалом вважають «зеленим»); 2) якості доказових даних, на яких заснована ця рекомендація (доступно тільки в онлайн-версіях).

«Червоний» індикатор позначає наполегливу рекомендацію не використовувати певну комбінацію, тоді як «зелений» індикатор свідчить про відсутність причин для занепокоєння щодо взаємодії лікарських засобів. Важливо зазначити, що «рожевий» індикатор не означає, що комбінація препаратів не може бути призначена. Він вказує на необхідність додаткового обміркування (проведення моніторингу токсичності або визначення втрати ефективності, корекція дозування, посилений клінічний нагляд). У цьому додатку «рожеві» індикатори супроводжуються виносками із зазначенням додаткових міркувань. Рішення про можливість спільного призначення пар лікарських засобів, позначених «рожевим» індикатором, залишається за лікарем, який призначає лікування, і потребує зважування всіх ризиків та переваг. Наприклад, при коінфекції ТБ/ВІЛ ключові «рожеві» взаємодії лікарських засобів включають застосування рифампіцину або з долутегравіром, або з ралтегравіром, але, незважаючи на це, переваги лікування значно перевищують будь-які ризики, які можна знизити, підвищивши дозу кожного ІПЛІ через прийом два рази на добу.

---





<sup>11</sup> The Liverpool Drug Interactions resources receive support from the Pharmaceutical industry, the British HIV Association, the European AIDS Clinical Society, the HIV Glasgow Conference. Editorial content is independent of financial support, and is overseen by an independent international Editorial Board. For details please see [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org). Our evaluation methodology is published in Seden et al. PLoS One. 2017;12(3):e0173509.



## Скорочення назв лікарських засобів

ABC	абакавір
FTC	емтрицитабін
3TC	ламівудин
TAF	тенофовіру алафенамід
TDF	тенофовір-ДФ
ZDV	зидовудин
ATV/r	атазанавір/ритонавір
DRV/r	дарунавір/ритонавір
LPV/r	лопінавір/ритонавір
EFV	ефавіренц
NVP	невірапін
RPV	рилпівірин
BIC/FTC/TAF	біктегравір/емтрицитабін/тенофовіру алафенамід
DTG	долутегравір
RAL	ралтегравір

## Умовні позначення

-  Ці препарати не слід призначати одночасно
-  Можливим є потенційне виникнення клінічно значущої взаємодії, що, ймовірно, потребуватиме проведення додаткового моніторингу, зміни дозування препарату або часу прийому
-  Можливим є виникнення незначної взаємодії, що навряд чи потребуватиме додаткових заходів, моніторингу або коригування дози
-  Виникнення клінічно значущої взаємодії не очікується

Цифрами позначено наявність додаткової інформації у виносках.

Таблиця А2.1. Ключові взаємодії АРВ-препаратів та інших лікарських засобів

	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	NVP	RPV	BIC/FTC/TAF	DTG	RAL
<b>Анестетики та міорелаксанти</b>															
Кетамін							1	1	1	2	2				
<b>Анальгетики</b>															
Аспірин (анальгетик)					3										
Бупренорфін							4	4		5					
Ібупрофен					3					6					
Метадон							7	8	9	10	10	11			
Морфій							12	12	12	13					
Парацетамол (ацетамінофен)															
<b>Протигельмінтні засоби</b>															
Альбендазол						14	15	15	15						
Івермектин															
<b>Протиаритмічні засоби</b>															
Аміодарон				16	17					2	2	18	19		
Флекаїнід								1				18			
Лідокаїн (лігнокаїн)							1	1	1		2				
Пропафенон							20	1	20	2	2				
Хінідин				16	17					2	2	18	19		
<b>Антибактеріальні засоби</b>															
Амікацин					21										
Амоксицилін															
Ампіцилін															
Азитроміцин							22		22			18			

	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	NVP	RPV	BIC/FTC/TAF	DTG	RAL
Бедаквілін							23	24	23	25					
Капреоміцин					21										
Цефалексин															
Цефіксим															
Цефтріаксон															
Кларитроміцин				16	17		26	27	20	28	29	30	19		
Клофазимін							31		31						
Циклосерин															
Дапсон						32									
Деламанід							20	33	20						
Доксициклін										34	34				
Етамбутол															
Етіонамід															
Флуклоксацилін	35														
Гентаміцин					21										
Іміпенем/ циластатин															
Ізоніазид															
Канаміцин					21										
Левофлоксацин							36		36			18			
Меропенем															
Метронідазол							37	37	38						
Моксифлоксацин							39	2	39	2		18			
Пеніцилін															
Піразинамід															
Рифабутин				40			41	41	41	42		43			
Рифампіцин				40		44								45	46
Рифапентин				40										47	48

	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	NVP	RPV	BIC/FTC/TAF	DTG	RAL
Спектиноміцин															
Сульфадіазин		49	49		21	14							50		
Тетрациклін															
Триметоприм/ сульфаметоксазол						32									
Ванкоміцин					21	14									
<b>Антикоагулянти та антитромбоцитарні засоби</b>															
Апіксабан										2	2				
Аспірин (антитромбо- цитарний)															
Клопідогрель	51									52	53				
Дабігатран							54	54	54						
Далтепарин															
Едоксабан							1	1	1						
Еноксапарин															
Гепарин															
Ривароксабан										34	34				
Варфарин							55	56	56	57	58				
<b>Протисудомні засоби</b>															
Карбамазепін							59	60	61	62	63			64	65
Клоназепам							1	1	1	2	2				
Габапентин															
Ламотриджин							2	2	66	2					
Окскарбазепін							67	67	67					68	69
Фенобарбітал (фенобарбітон)						69	70		70	71				68	65
Фенітоїн							72		72	73	74			68	65
Вальпроат						75	2	2	66						

	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	NVP	RPV	BIC/FTC/TAF	DTG	RAL
<b>Антидепресанти</b>															
Амітриптилін									76						
Флуоксетин									31						
Літій					49		31		31						
<b>Протидіабетичні засоби</b>															
Глібенкламід (глібурид)							1	1	1	2	2				
Гліклазид							2	2	2	1					
Інсулін															
Метформін													77	78	
<b>Протигрибкові засоби</b>															
Амфотерицин В					21	32									
Клотримазол (місцево)															
Клотримазол															
Флуконазол						75	36		36		79	30			
Флуцитозин		80	80		80	32							80		
Ітраконазол				16	17		81	82	81	83			19		
Кетоконазол				16	17		84	85	86				19		
Ністатин															
Вориконазол							87	88	89	90	91				
<b>Протимігренозні засоби</b>															
Ерготамін											2				
<b>Антипротозойні засоби</b>															
Амодіахін						14					92				
Артемізинін							1	1	93	94	95				
Хлорохін							96		96			18	19		
Гідроксихлорохін							76		76			18	19		

	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	NVP	RPV	BIC/FTC/TAF	DTG	RAL
Люмефантрин							97	98	97	94	99				
Мефлохін							100	98	100	34	34				
Мільтефозин															
Примакін						14	31		31	101	101				
Прогуаніл							102	103	102	102	103				
Піриметамін															
Хінін							97	104	105	34	34	18			
Сульфадоксин															
<b>Антипсихотичні засоби/нейролептики</b>															
Флуфеназин						14	106		106						
Галоперидол												18			
Пімозид											2	18			
Кветіапін						14				2	2				
<b>Противірусні засоби</b>															
Ацикловір					107										
Адефовір		49													
Даклатасвір							108			109	110				
Ельбасвір/ гразопревір															
Ентекавір															
Фамцикловір															
Ганцикловір					21										
Глекапревір/ пібрентасвір															
Ледипасвір/ софосбувір					111				112						
Ремдесивір															
Рибавірин				113			114								

	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	NVP	RPV	BIC/FTC/TAF	DTG	RAL
Софосбувір															
Софосбувір/ велпатасвір					17										
Валацикловір					21										
<b>Анксиолітики/снодійні/седативні засоби</b>															
Діазепам							1	1	1	115	115				
Лоразепам															
Мідазолам (перорально)											115				
Мідазолам (парентерально)							1	1	1		115				
<b>Бета-блокатори</b>															
Бісопролол							116		116						
Карведилол							116		116						
Метопролол							116		116						
<b>Бронхолітики</b>															
Сальбутамол															
<b>Блокатори кальцієвих каналів</b>															
Амлодипін							117	118	117	2	2				
<b>Хіміотерапія раку</b>															
Карбоплатин					21	32									
Хлорамбуцил						14									
Цисплатин		49	49		49	14	119	119	119				120		
Циклофосфамід						14	121	121	121	122	123				
Цитарабін						14									
Дакарбазин					124	14	121	121	121						
Даунорубіцин						14	36		36						
Доцетаксел						14	125	125	125	2	2	126			

	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	NVP	RPV	BIC/FTC/TAF	DTG	RAL
Доксорубіцин						127	36		36			128			
Фторурацил						14	31		31						
Гемцитабін						14									
Іфосфамід				49	21	14	129	129	129	34	130	131	132		
Іматиніб						14	125	125	125	133	134	135			
Іринотекан						14		136	136	137	137				
Меркаптопурин						14									
Месна															
Метотрексат (аметоптерин)					21	138									
Оксаліплатин					49	14	36		36			18	139	139	
Паклітаксел						14	140	140	140	140		69	141	69	69
Тамоксифен							142	143	142	144	144	145	141		
Вінбластин						32	146	146	146	144	144	69	141	69	69
Вінкристин						32	146	146	146	144	144				
Вінорелбін							146	146	146	144	144				
<b>Контрацептиви/гормональна замісна терапія</b>															
Дезогестрел (комбінований пероральний контрацептив)								147	148						
Дезогестрел (прогестинівий пероральний контрацептив)															



	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	NVP	RPV	BIC/FTC/TAF	DTG	RAL
Дроспіренон (комбінований пероральний контрацептив)								147	147						
Дроспіренон (гормональна замісна терапія)							149	149	149	150	150				
Дидрогестерон (гормональна замісна терапія)							151	151	151	150	150				
Естрадіол							150	150	150	150	150				
Етинілестрадіол							152	153	153	154					
Етоногестрел (імплантат)															
Етоногестрел (вагінальне кільце)							155	156	156						
Левоноргестрел (комбінований пероральний контрацептив)								147	147						
Левоноргестрел (екстрена контрацепція)										157					
Левоноргестрел (гормональна замісна терапія)							151	151	151	150	150				
Левоноргестрел (імплантат)															

	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	NVP	RPV	BIC/FTC/TAF	DTG	RAL
Левоноргестрел (внутрішньо-маточна спіраль)															
Левоноргестрел (прогестинний пероральний контрацептив)															
Медрокси-прогестерон (депо-ін'єкція)															
Медрокси-прогестерон (перорально)							151	151	151	150	150				
Норетистерон (норетіндрон) (комбінований пероральний контрацептив)								158	158						
Норетистерон (норетіндрон) (гормональна замісна терапія)							151	151	151	150	150				
Норетистерон (норетіндрон) (депо-ін'єкція)										159					
Норетистерон (норетіндрон) (прогестинний пероральний контрацептив)															

	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	NVP	RPV	BIC/FTC/TAF	DTG	RAL
Норгестимат (комбінований пероральний контрацептив)								160	160						
Уліпрістал										161	161				
<b>Засоби при еректильній дисфункції</b>															
Силденафіл (еректильна дисфункція)							162	163	162	34	34				
<b>Засоби для шлунково-кишкового тракту</b>															
Антиациди							164					165	166	167	168
Лансопразол															
Лоперамід							169	169	169						
Омепразол															
Пантопразол															
Ранітидин							170					171			
<b>Протиблювотні засоби</b>															
Метоклопрамід									31						
Ондансетрон							76		76			18			
<b>Трави/добавки/вітаміни</b>															
Аскорбінова кислота (вітамін С) (окремо)															
Добавки кальцію													172	173	174
Колекальциферол (вітамін D3) (окремо)															

	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	NVP	RPV	BIC/FTC/TAF	DTG	RAL
Ціанокобаламін (вітамін В12) (окремо)															
Фумарат заліза													175	173	176
Фолієва кислота (окремо)															
Часник				177			177	177	177	177	177	177	177	177	
Препарати заліза													175	173	176
Добавки магнію													175	178	176
Полівітаміни													179	178	180
Фітоменадіон (вітамін К) (окремо)															
Піридоксин (вітамін В6) (окремо)															
Ретинол (вітамін А) (окремо)															
Рибофлавін (вітамін В2) (окремо)															
Тіамін (вітамін В1) (окремо)															
Токоферол (вітамін Е) (окремо)															

	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	NVP	RPV	BIC/FTC/TAF	DTG	RAL
<b>Засоби при гіпертонії/серцевій недостатності</b>															
Бендрофлуметіазид															
Каптоприл															
Еналаприл															
Гідралазин					21										
Гідрохлоротіазид															
Лосартан															
Метилдопа						14									
Спіронолактон															
<b>Нелегальні/рекреаційні засоби</b>															
Алкоголь															
Канабіс							181			182					
Кокаїн							183	184	183	185	185	18			
Екстазі (MDMA)							184	184	184						
ГНВ (гамма-гідроксибутират)							184	184	184						
LSD (діетиламід лізергінової кислоти)							184	184	184	186	186				
Метамфетамін							187	187	187						
Попперс (амілітрат)															
<b>Імунодепресанти</b>															
Циклоспорин				16	17		188	188	188	189	189		19		
Тоцилізумаб															
<b>Засоби, що знижують рівень ліпідів</b>															
Аторвастатин							190	191	192	193					
Правастатин							194	195							
Симвастатин										193	196				

	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	NVP	RPV	BIC/FTC/TAF	DTG	RAL
<b>Інше</b>															
Альфузозин										2	2				
Аллопуринол															
Фолінат кальцію															
Колхіцин							197	197	197						
Реконвалесцентна плазма COVID															
Лейпрорелін															
Орлістат															
Золедронова кислота					21										
<b>Окситоцини</b>															
Ергометрін (ергоновін)											2				
Міфепристон										2	2				
Мізопростол															
Окситоцин							31		31						
<b>Засоби для лікування хвороби Паркінсона</b>															
Карбідopa							198	198	198						
Леводopa							198	198	198						
<b>Стероїди</b>															
Беклометазон															
Будесонід										2	2				
Дексаметазон							199	199	199	2	2		141		
Дексаметазон (у низьких дозах)										200	200				
Флутиказон										2	2				

	<b>ABC</b>	<b>FTC</b>	<b>3TC</b>	<b>TAF</b>	<b>TDF</b>	<b>ZDV</b>	<b>ATV/r</b>	<b>DRV/r</b>	<b>LPV/r</b>	<b>EFV</b>	<b>NVP</b>	<b>RPV</b>	<b>BIC/FTC/TAF</b>	<b>DTG</b>	<b>RAL</b>
Гідрокортизон (перорально)							201	201	201	2	2				
Гідрокортизон (місцево)															
Метилпреднізолон							201	201	201	2	2				
Преднізолон							201	201	202	66	2				
Тестостерон							201	201	201	2	2				

**Таблиця А2.2. Виноски**

№ з/п	Дані взаємодії
1	При одночасному застосуванні може підвищити вплив супутнього препарату, може знадобитися коригування дози. Слід проводити моніторинг клінічної ефективності.
2	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу супутнього препарату. Слід проводити моніторинг клінічної ефективності і, за необхідності, підвищити дозу.
3	Виникнення фармакокінетичної взаємодії не очікується, проте при одночасному застосуванні потенційно може призвести до підвищення ризику нефротоксичності. У пацієнтів з ризиком порушення функції нирок слід розглянути призначення альтернативних нестероїдних протизапальних засобів. Якщо тенофовір-ДФ призначають одночасно з нестероїдними протизапальними засобами, слід проводити ретельний моніторинг функції нирок.
4	При одночасному застосуванні підвищується вплив бупренорфіну, тому необхідно слідкувати за седацією і когнітивними ефектами, а також розглянути можливість зниження дози бупренорфіну.
5	При одночасному застосуванні знижується вплив бупренорфіну, що навряд чи потребуватиме коригування дози, але слід розглянути можливість проведення моніторингу симптомів відміни.
6	При одночасному застосуванні може призвести до підвищення впливу ібупрофену. Слід призначати найнижчу рекомендовану дозу ібупрофену, особливо у пацієнтів з факторами ризику виникнення серцево-судинних захворювань, ризиком розвитку шлунково-кишкових ускладнень, з печінковою або нирковою недостатністю, а також у людей похилого віку.
7	Виникнення фармакокінетичної взаємодії не очікується, але слід розглянути можливість проведення моніторингу симптомів відміни. Проте слід враховувати, що обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT. Рекомендовано проводити моніторинг ЕКГ.
8	При одночасному застосуванні знижується вплив метадону на 16%, що не потребує коригування дози, але слід розглянути можливість проведення моніторингу симптомів відміни.
9	При одночасному застосуванні знижується вплив метадону на 53%. Необхідно контролювати симптоми виникнення абстиненції. Крім того, слід враховувати, що обидва препарати можуть призводити до подовження інтервалу QT. Рекомендовано проводити моніторинг ЕКГ.
10	При одночасному застосуванні знижується вплив метадону. Слід проводити моніторинг щодо виникнення симптомів відміни та, за необхідності, збільшити дозу метадону.
11	При одночасному застосуванні відзначають незначне зниження впливу метадону. Слід розглянути можливість проведення клінічного моніторингу, оскільки може знадобитися коригування підтримуючої



№ з/п	Дані взаємодії
	терапії метадоном. Крім того, слід враховувати, що обидва препарати можуть призводити до подовження інтервалу QT (рилпівірин у підвищених терапевтичних дозах).
12	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу активного метаболіту та посилення впливу опіату на ЦНС. Слід проводити моніторинг щодо наявності ознак токсичності опіатів.
13	При одночасному застосуванні можливим є підвищення концентрації морфіну. Слід проводити моніторинг щодо наявності ознак токсичності опіатів.
14	Потенційний ризик виникнення гематологічної токсичності. Слід контролювати гематологічні показники.
15	При короткотривалій терапії виникнення фармакокінетичної взаємодії не очікується, але при тривалому застосуванні клінічна ефективність альбендазолу може зменшитися.
16	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу тенофовіру алафенаміду. Слід розглянути можливість застосування тенофовіру алафенаміду в дозі 10 мг один раз на добу (за наявності).
17	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу тенофовіру. Рекомендовано проводити моніторинг щодо виникнення побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням тенофовіру, зокрема ретельно контролювати функцію нирок.
18	Виникнення фармакокінетичної взаємодії не очікується. Проте слід враховувати, що обидва препарати можуть призводити до подовження інтервалу QT (рилпівірин у підвищених терапевтичних дозах).
19	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу тенофовіру алафенаміду. Використання рекомендованої дози у 10 мг тенофовіру алафенаміду з інгібіторами Р-глікопротеїну неможливе з біктарві, який доступний лише у складі комбінованого препарату з фіксованим дозуванням, що містить 25 мг тенофовіру алафенаміду, але слід зазначити, що тенофовіру алафенамід має належний профіль безпеки застосування.
20	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу супутнього препарату. Проте слід враховувати, що обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT. Рекомендовано проводити моніторинг ЕКГ.
21	Слід уникати призначення тенофовіру-ДФ при одночасному або недавньому застосуванні нефротоксичного засобу. Якщо одночасного застосування не уникнути, слід проводити ретельний моніторинг функцію нирок.
22	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу супутнього препарату, але проведення попереднього коригування дози не рекомендовано. Проте слід враховувати, що обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT. Рекомендовано проводити моніторинг ЕКГ.

№ з/п	Дані взаємодії
23	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу супутнього препарату. Слід враховувати, що обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT. Рекомендовано проводити моніторинг ЕКГ. Також слід уникати одночасного застосування терміном понад 14 днів.
24	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу супутнього препарату. Призначати слід з обережністю та проводити моніторинг ЕКГ. Також слід уникати одночасного застосування терміном понад 14 днів.
25	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу супутнього препарату. Спільне призначення не рекомендовано.
26	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу кларитроміцину. Пацієнтам з порушеннями функції нирок необхідно знизити дозу кларитроміцину. Слід враховувати, що обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT. Рекомендовано проводити моніторинг ЕКГ.
27	При одночасному застосуванні відзначено підвищення впливу кларитроміцину. Пацієнти без порушень функції нирок не потребують коригування дози, проте у пацієнтів з порушенням функції нирок рекомендовано проводити коригування дози: при показниках кліренсу креатиніну 30–60 мл/хв – зниження дози кларитроміцину на 50%, при показниках кліренсу креатиніну менше 30 мл/хв – зниження дози кларитроміцину на 75%.
28	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу кларитроміцину та підвищення впливу кларитроміцину 14-ОН. Клінічне значення зниження впливу кларитроміцину не визначено. У неінфікованих осіб в 46% випадків було відзначено висипання під час прийому ефавіренцу та кларитроміцину. Слід розглянути використання альтернативного кларитроміцину препарату, зокрема азитроміцину.
29	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу кларитроміцину та підвищення впливу кларитроміцину 14-ОН. Також відзначено підвищення впливу невірапіну. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг функції печінки. Оскільки метаболіт кларитроміцину призводить до зниження впливу, можливим є виникнення змін загальної ефективності, тому слід розглянути призначення альтернативного препарату, зокрема азитроміцину.
30	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу рилпівіріну. Крім того, слід враховувати, що обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT (рилпівірін у підвищених терапевтичних дозах).
31	Виникнення фармакокінетичної взаємодії не очікується. Проте рекомендовано призначати з обережністю та проводити ретельний моніторинг, оскільки обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT.

№ з/п	Дані взаємодії
32	Потенційний ризик виникнення ниркової та гематологічної токсичності. Слід проводити ретельний моніторинг функції нирок та гематологічних показників, за потреби, знижуючи дозу.
33	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу деламаніду. Слід враховувати ризик подовження інтервалу QT. Рекомендовано проводити моніторинг ЕКГ.
34	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу супутнього препарату. Слід призначати з обережністю.
35	Потенційний ризик виникнення гепатотоксичності. Рекомендовано проводити генотипування HLA-5701.
36	Виникнення фармакокінетичної взаємодії не очікується. Проте слід враховувати, що обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT. Рекомендовано проводити моніторинг ЕКГ.
37	При одночасному застосуванні з метронідазолом можливим є виникнення подібних побічних реакцій, як при використанні дисульфіраму, оскільки деякі форми випуску ритонавіру (крім таблеток) містять спирт.
38	Виникнення взаємодії з таблетками лопінавір/ритонавір не очікується. Одночасне призначення з розчином лопінавір/ритонавір протипоказане.
39	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу моксифлоксацину. Слід проводити моніторинг клінічної ефективності та, за необхідності, підвищити дозу. Крім того, слід враховувати, що обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT. Рекомендовано проводити моніторинг ЕКГ.
40	Можливим є зниження впливу тенофовіру алафенаміду. Проте рівні внутрішньоклітинного тенофовіру дифосфату (активної субстанції), ймовірно, будуть вищими, ніж ті, які було отримано при використанні TDF, навіть без рифампіцину, що свідчить про можливість застосування TAF 25 мг QD разом з рифампіцином, рифабутином або рифапентином.
41	При одночасному застосуванні відзначено підвищення впливу рифабутину. У настанові для США з лікування ВІЛ-інфекції рекомендовано призначати рифабутин в дозі 150 мг щодня з посиленням ІІ. Через обмеженість даних щодо безпечності застосування цієї дози та комбінації слід проводити ретельний моніторинг токсичності, пов'язаної з використанням рифабутину (наприклад, щодо виникнення увеїту або нейтропенії).
42	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу рифабутину. Слід підвищити добове дозування рифабутину на 50% та розглянути можливість подвоєння доз рифабутину у схемах його призначення 2–3 рази на тиждень. Клінічну ефективність такого коригування дози не було належним чином досліджено. При коригуванні дози слід враховувати індивідуальну переносимість та вірусологічну відповідь.

№ з/п	Дані взаємодії
43	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу рилпівірину. При спільному призначенні рилпівірину та рифабутину дозу рилпівірину слід підвищити з 25 мг/добу до 50 мг/добу. Після припинення одночасного застосування рифабутину дозу рилпівірину слід знизити до 25 мг/добу. Слід зазначити, що рекомендовано продовжити використання рилпівірину в дозі 50 мг/добу щонайменше два тижні після припинення прийому рифабутину через стійкий індукуючий ефект після припинення прийому помірною/потужного індуктора.
44	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу зидовудину. В європейській інструкції до зидовудину не рекомендоване спільне призначення, проте в інструкції США зазначено, що планова зміна дози не виправдана.
45	При одночасному застосуванні відзначено зниження концентрації долутегравіру. Рекомендовано проводити коригування дози долутегравіру до 50 мг з прийомом два рази на добу при одночасному застосуванні з рифампіцином за відсутності резистентності до класу препаратів ПЛІ. За наявності резистентності до класу препаратів ПЛІ цієї комбінації слід уникати. Слід зазначити, що призначення рифампіцину у високих дозах (35 мг/кг) ще більше посилює взаємодію з долутегравіром. Тому при одночасному застосуванні слід призначити долутегравір в дозі 50 мг з прийомом два рази на добу з рифампіцином у дозі 35 мг/кг. Дозування долутегравіру у 50 мг з прийомом два рази на добу слід продовжити ще на два тижні після завершення прийому рифампіцину через стійкий індукуючий ефект після припинення застосування потужного індуктора.
46	При одночасному застосуванні відзначено зниження концентрації ралтегравіру. Рекомендована доза ралтегравіру при спільному призначенні з рифампіцином становить 800 мг з прийомом два рази на добу. Одночасне застосування з ралтегравіром із прийомом один раз на добу не рекомендовано. Дані серед немовлят та дітей з коінфекцією ВІЛ/ТБ (віком від 4 тижнів до 12 років), які отримували рифампіцин, свідчать про те, що при застосуванні ралтегравіру у формі жувальних таблеток в дозі 12 мг/кг з прийомом два рази на добу забезпечується досягнення фармакокінетичних рівнів, подібних до таких серед дітей з ВІЛ, які отримували рекомендовану дозу 6 мг/кг без супутнього лікування ТБ. Дозування RAL двічі на добу у дітей слід продовжити ще на два тижні після прийому останньої дози рифампіцину.
47	При одночасному застосуванні відзначено зниження концентрації долутегравіру, але мінімальні концентрації залишаються вище цільового значення. Одночасне призначення ізоніазиду/рифапентину з прийомом один раз на тиждень не потребує коригування дози долутегравіру (50 мг/добу). Проте в осіб з підозрою на невдачу лікування слід розглянути призначення долутегравіру в дозі 50 мг з прийомом два рази на добу.

№ з/п	Дані взаємодії
48	При одночасному застосуванні з рифапентином щотижня було відзначено підвищення впливу ралтегравіру. Рифапентин (для лікування латентного ТБ) з прийомом раз на тиждень можна призначати разом з ралтегравіром без коригування дози. Проте належну стратегію дозування рифапентину із щоденним прийомом (для лікування активної форми ТБ) все ще вивчають.
49	Можливим є виникнення ниркової токсичності. Слід проводити моніторинг функції нирок.
50	Сульфадіазин може погіршити виведення нирками емтрицитабіну. Слід проводити моніторинг функції нирок.
51	Ризик зниження фармакодинамічної ефективності клопідогрелю. Слід розглянути використання альтернативного НІЗТ або антитромбоцитарного засобу.
52	Спільне призначення не рекомендовано. Одночасне застосування може призвести до сповільнення перетворення клопідогрелю в його активний метаболіт.
53	При одночасному застосуванні можливим є збільшення кількості активних метаболітів клопідогрелю та підвищення впливу невірапіну. Слід призначати з обережністю та проводити моніторинг клінічної ефективності і побічних реакцій.
54	При одночасному застосуванні виникнення взаємодії не очікується, але можливим є зниження впливу дабігатрану при окремому прийомі. Слід з обережністю призначати пацієнтам з нирковою недостатністю легкого або помірного ступеня, оскільки може знадобитися зниження дози дабігатрану. Дабігатран не рекомендовано застосовувати у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю.
55	При одночасному застосуванні можливим є підвищення концентрації R-варфарину та зниження концентрації S-варфарину. Механізм виникнення такої взаємодії не визначено. Слід проводити моніторинг міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).
56	При одночасному застосуванні можливим є зниження концентрації варфарину. Слід призначати з обережністю. Рекомендовано посилити моніторинг МНВ.
57	При одночасному застосуванні можливим є посилення впливу варфарину. Слід проводити моніторинг МНВ.
58	При одночасному застосуванні можливою є зміна концентрації варфарину. Характеристики і показники будь-якого ефекту можуть змінюватися з часом. Рекомендовано проводити регулярний моніторинг МНВ.
59	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу карбамазепіну та зниження впливу атазанавіру/ритонавіру. Може знадобитися коригування дози. Слід проводити моніторинг клінічної ефективності.



№ з/п	Дані взаємодії
60	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу карбамазепіну. Може знадобитися коригування дози. Слід проводити моніторинг клінічної ефективності.
61	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу карбамазепіну та зниження впливу лопінавіру/ритонавіру. Може знадобитися коригування дози. Слід проводити моніторинг клінічної ефективності. При одночасному застосуванні призначення лопінавіру/ритонавіру один раз на добу не рекомендовано.
62	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу карбамазепіну та ефавіренцу. Відсутні дані щодо одночасного застосування обох препаратів у більш високих дозах. Тому слід розглянути альтернативний протисудомний засіб.
63	При одночасному застосуванні можливим є зниження концентрації карбамазепіну та невірапіну. Через ризик зниження клінічної ефективності може знадобитись коригування дози.
64	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу долутегравіру. Рекомендована доза долутегравіру при спільному призначенні з карбамазепіном становить 50 мг з прийомом два рази на добу під час лікування як пацієнтів з досвідом попереднього застосування ІІІІ, так і людей, що раніше не отримували ІІІІ. За можливості, у пацієнтів з резистентністю до ІІІІ слід використовувати альтернативи карбамазепіну. Дозування долутегравіру у 50 мг з прийомом два рази на добу слід продовжити ще на два тижні після завершення прийому карбамазепіну через стійкий індукуючий ефект після припинення застосування потужного індуктора.
65	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу ралтегравіру. Одночасне застосування з ралтегравіром в дозі 1200 мг один раз на добу не рекомендовано. Якщо одночасного застосування не уникнути, ралтегравір слід призначати два рази на добу і проводити ретельний моніторинг відповіді на АРТ. Слід контролювати концентрацію ралтегравіру в плазмі крові (за можливості).
66	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу супутнього препарату. Слід проводити моніторинг клінічної ефективності та, за необхідності, підвищити дозу.
67	При одночасному застосуванні можливим є помірне зниження впливу АРВ-препарату. Може знадобитись коригування дози. Слід проводити моніторинг клінічної ефективності. Також слід розглянути призначення альтернативних протисудомних засобів.
68	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу долутегравіру. У США рекомендовано уникати одночасного призначення з долутегравіром через недостатню кількість даних для надання рекомендацій щодо дозування. Проте у європейській інструкції щодо застосування долутегравіру рекомендовано дозування по 50 мг два рази на добу, але, за необхідності, слід призначити альтернативні

№ з/п	Дані взаємодії
	комбінації у пацієнтів з резистентністю до ІПЛІ. Дозування долутегравіру у 50 мг з прийомом два рази на добу слід подовжити ще на два тижні після завершення прийому протисудомного засобу через стійкий індукуючий ефект після припинення застосування потужного індуктора.
69	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу АРВ-препарату. Слід проводити ретельний моніторинг відповіді на АРТ.
70	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу АРВ-препарату. Може знадобитись коригування дози. Слід проводити моніторинг клінічної ефективності. Також слід розглянути альтернативні протисудомні засоби.
71	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу фенобарбіталу та/або ефавіренцу. Враховуючи дані досліджень щодо взаємодії лікарських засобів із потужним індуктором рифампіцину, дозу ефавіренцу коригувати не потрібно. Слід проводити моніторинг терапевтичної відповіді при застосуванні фенобарбіталу та, за необхідності, підвищити дозу.
72	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу фенітоїну та АРВ-препарату. Може знадобитись коригування дози. Слід проводити моніторинг клінічної ефективності. Також слід розглянути призначення альтернативних протисудомних засобів.
73	При одночасному застосуванні можливим є підвищення або зниження концентрації фенітоїну та/або ефавіренцу. Враховуючи дані досліджень щодо взаємодії лікарських засобів із потужним індуктором рифампіцину, дозу ефавіренцу коригувати не потрібно. Слід проводити моніторинг терапевтичної відповіді при застосуванні фенітоїну та, за необхідності, підвищити дозу.
74	При одночасному застосуванні можливим є зниження концентрації невірапіну. За можливості, слід провести терапевтичний моніторинг щодо ефективності невірапіну. Можна розглянути перехід на інший АРВ-препарат.
75	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу зидовудину. Не рекомендовано змінювати дозування зидовудину, але слід проводити ретельний моніторинг щодо потенційної токсичності зидовудину.
76	При одночасному застосуванні можливим є помірне підвищення впливу супутнього препарату. Проте слід враховувати, що обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT. Рекомендовано проводити моніторинг ЕКГ.
77	При одночасному застосуванні відзначено підвищення впливу метформіну. Слід провести оцінювання із визначенням користі та ризику одночасного застосування біктегравіру і метформіну, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю. На початку одночасного застосування у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю слід

№ з/п	Дані взаємодії
	ретельно стежити за підвищеним ризиком розвитку молочнокислого ацидозу та, за необхідності, розглянути можливість коригування дози метформіну.
78	При одночасному застосуванні відзначено підвищення впливу метформіну. Для підтримання глікемічного контролю слід розглянути можливість коригування дози метформіну. У США рекомендовано обмежити загальну добову дозу метформіну до 1000 мг на початку застосування метформіну або долутегравіру. Рекомендовано проводити моніторинг функції нирок при одночасному застосуванні та контролювати рівень глюкози в крові на початку і при завершенні одночасного застосування. Оскільки метформін виводиться нирками, пацієнти з помірною нирковою недостатністю можуть мати підвищений ризик розвитку молочнокислого ацидозу через підвищення концентрації метформіну.
79	При одночасному застосуванні відзначено підвищення впливу невірапіну на ~100% порівняно до ретроспективних даних. Слід призначати з обережністю. Пацієнти мають перебувати під ретельним наглядом щодо виникнення побічних реакцій, пов'язаних з використанням невірапіну.
80	Потенційний ризик виникнення гематологічної токсичності. Слід контролювати гематологічні показники та, за потреби, розглянути можливість зниження дози.
81	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу ітраконазолу. Добова доза ітраконазолу не повинна перевищувати 200 мг. Крім того, рекомендовано призначати з обережністю та проводити ретельний моніторинг, оскільки обидва препарати можуть призводити до подовження інтервалу QT.
82	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу ітраконазолу. Рекомендовано призначати з обережністю та проводити ретельний моніторинг. Добова доза ітраконазолу не повинна перевищувати 200 мг.
83	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу ітраконазолу. Через відсутність рекомендацій щодо коригування дози ітраконазолу слід розглянути призначення альтернативного протигрибкового засобу.
84	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу кетоконазолу. Добова доза кетоконазолу не повинна перевищувати 200 мг. Крім того, рекомендовано призначати з обережністю та проводити ретельний моніторинг, оскільки обидва препарати можуть призводити до подовження інтервалу QT.
85	При одночасному застосуванні відзначено підвищення впливу кетоконазолу. Рекомендовано призначати з обережністю та проводити ретельний моніторинг. Добова доза кетоконазолу не повинна перевищувати 200 мг.



№ з/п	Дані взаємодії
86	При одночасному застосуванні відзначено підвищення впливу кетоконазолу. Добова доза кетоконазолу не повинна перевищувати 200 мг. Крім того, рекомендовано призначати з обережністю та проводити ретельний моніторинг, оскільки обидва препарати можуть призводити до подовження інтервалу QT.
87	Одночасне застосування вориконазолу не рекомендовано, якщо тільки результати оцінювання користь/ризик не виправдовують застосування у пацієнта вориконазолу. Вплив атазанавіру/ритонавіру на експозицію вориконазолу залежить від метаболічного статусу CYP2C19 – вплив підвищується при екстенсивному метаболізмі та знижується при незначному метаболізмі. Слід провести ретельний моніторинг щодо наявності побічних реакцій, пов'язаних з призначенням вориконазолу та втратою ефективності його застосування. Крім того, рекомендовано призначати з обережністю та проводити ретельний моніторинг, оскільки обидва препарати можуть призводити до подовження інтервалу QT.
88	Одночасне застосування вориконазолу не рекомендовано, якщо тільки результати оцінювання користь/ризик не виправдовують застосування у пацієнта вориконазолу.
89	Одночасне застосування вориконазолу не рекомендовано, якщо тільки результати оцінювання користь/ризик не виправдовують застосування у пацієнта вориконазолу. Спільне застосування може спричинити двонаправлену взаємодію, що призведе до підвищення концентрації лопінавіру/ритонавіру та підвищення або зниження впливу вориконазолу. Крім того, рекомендовано призначати з обережністю та проводити ретельний моніторинг, оскільки обидва препарати можуть призводити до подовження інтервалу QT.
90	Одночасне застосування ефавіренцу та вориконазолу у стандартних дозах протипоказане. Ефавіренц призводить до значного зниження концентрації вориконазолу в плазмі крові, тоді як вориконазол спричинює підвищення концентрації ефавіренцу в плазмі крові. При одночасному застосуванні підтримуючу дозу вориконазолу слід підвищити до 400 мг з прийомом два рази на добу, а дозу ефавіренцу – знизити на 50% (тобто до 300 мг/добу). Після припинення лікування вориконазолом слід відновити початкову дозу ефавіренцу.
91	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу невірапіну та зниження впливу вориконазолу. Слід провести ретельний моніторинг щодо наявності будь-якої токсичності препарату та/або недостатньої ефективності.
92	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу амодіахіну та десетиламодіахіну. Це може негативно вплинути на ефективність застосування артесунату/амодіахіну у пацієнтів, які отримують невірапін. Крім того, одночасне призначення цих препаратів може призвести до підвищення ризику виникнення гепатотоксичності через адитивну токсичність. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг клінічної ефективності та токсичності.

№ з/п	Дані взаємодії
93	При одночасному застосуванні може виникнути необхідність у підвищенні впливу супутнього препарату та коригування дози. Слід контролювати клінічну ефективність.
94	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу супутнього препарату. Слід призначати з обережністю.
95	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу артемізиніну та невірапіну. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг терапевтичної ефективності артемізиніну та невірапіну.
96	При одночасному застосуванні можливим є помірне підвищення впливу хлорохіну. Крім того, слід призначати з обережністю, оскільки обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT. Рекомендовано проводити моніторинг ЕКГ.
97	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу супутнього препарату. Крім того, слід призначати з обережністю, оскільки обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT. Рекомендовано проводити моніторинг ЕКГ.
98	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу супутнього препарату. Слід призначати з обережністю та проводити ретельний моніторинг.
99	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу люмефантрину та невірапіну. Слід призначати з обережністю.
100	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу супутнього препарату. Слід призначати з обережністю та проводити ретельний моніторинг, оскільки обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT.
101	При одночасному застосуванні потенційно можливим є підвищення кількості гемотоксичних метаболітів примахіну. Слід призначати з обережністю.
102	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу прогуанілу. Слід уникати спільного призначення атовакуону/прогуанілу, за можливості. Якщо це не можливо, атоваквон/прогуаніл слід приймати з їжею із високим вмістом жиру для посилення біодоступності препарату та, за необхідності, підвищити дозування.
103	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу прогуанілу. Слід уникати спільного призначення атовакуону/прогуанілу, за можливості. Якщо це не можливо, атоваквон/прогуаніл слід приймати з їжею із високим вмістом жиру для посилення біодоступності препарату та, за необхідності, підвищити дозування.
104	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу хініну. Крім того, рекомендовано призначати з обережністю, оскільки хінін має ризик подовження інтервалу QT. Рекомендовано проводити моніторинг ЕКГ.

№ з/п	Дані взаємодії
105	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу хініну, що може призвести до неефективності протималарійної терапії. Крім того, рекомендовано призначати з обережністю та проводити ретельний моніторинг, оскільки обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT.
106	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу флуфеназину. Крім того, рекомендовано призначати з обережністю, оскільки обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT. У європейській інструкції флуфеназину зазначено протипоказання для одночасного застосування з іншими препаратами, що також подовжують інтервал QT.
107	При одночасному застосуванні можливим є підвищення концентрації тенофовіру та ацикловіру.
108	При одночасному застосуванні відзначено підвищення впливу даклтасвіру. При одночасному застосуванні з атазанавіром/ритонавіром дозу даклтасвіру слід знизити до 30 мг з прийомом один раз на добу.
109	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу даклтасвіру. При одночасному застосуванні з ефавіренцом дозу даклтасвіру слід підвищити до 90 мг з прийомом один раз на добу.
110	При одночасному застосуванні можливим є зниження концентрації даклтасвіру. Через відсутність даних спільне використання не рекомендовано.
111	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу тенофовіру, особливо з ритонавіром або кобіцистатом. Для пацієнтів, які отримують посилений ІП, слід розглянути призначення альтернативної схеми лікування ВГС або АРТ. Якщо спільного призначення не уникнути, слід проводити ретельний моніторинг побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням тенофовіру, зокрема спостереження за функцією нирок. Слід зазначити, що одночасне застосування ледіпасвіру/софосбувіру і тенофовіру-ДФ з елвітегравіром, кобіцистатом та емтрицитабіном не рекомендовано.
112	Були повідомлення про медикаментозне ураження печінки, що проявлялося значним підвищенням рівня білірубіну протягом двох тижнів після початку прийому ледіпасвіру/софосбувіру під час АРТ із вмістом лопінавіру. Крім того, при одночасному застосуванні ледіпасвіру/софосбувіру та схем із вмістом ІП/ритонавіру і тенофовіру можливим є підвищення концентрації тенофовіру, що потребуватиме моніторингу побічних реакцій, пов'язаних з використанням тенофовіру, включаючи контролювання функції нирок.
113	У пацієнтів, що отримують інтерферон з рибавірином та НІЗТ, слід проводити ретельний моніторинг токсичності, пов'язаної з лікуванням, зокрема відстеження декомпенсації функції печінки та виникнення анемії.

№ з/п	Дані взаємодії
114	У значної кількості пацієнтів, які отримували атазанавір, було відзначено виникнення гіпербілірубінемії та жовтяниці після початку застосування рибавіріну і пегільованого інтерферону для лікування ВГС.
115	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу супутнього препарату. Слід контролювати ефективність лікування та виникнення симптомів абстиненції.
116	При одночасному застосуванні можливим є помірне підвищення впливу супутнього препарату. Слід контролювати ефективність лікування. У пацієнтів з вираженою блокадою або атріовентрикулярною вузловою блокадою слід проводити моніторинг інтервалу PR.
117	При одночасному застосуванні очікуваним є підвищення впливу амлодипіну приблизно вдвічі. Слід розглянути можливість зниження дози амлодипіну на 50%. Також слід призначати з обережністю, оскільки обидва препарати подовжують інтервал PR. Рекомендовано проводити моніторинг ЕКГ.
118	При одночасному застосуванні очікуваним є підвищення впливу амлодипіну приблизно вдвічі. Слід розглянути можливість зниження дози амлодипіну на 50%.
119	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу цисплатину, що поглиблює ризик виникнення нефротоксичності. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг функції нирок.
120	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу цисплатину та емтрицитабіну. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг функції нирок.
121	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу супутнього препарату та виникнення токсичності. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг токсичності та ефективності лікування.
122	При одночасному застосуванні можливим є потенційне посилення перетворення циклофосфаміду в активний метаболіт або посилення перетворення в неактивний нейротоксичний метаболіт. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг токсичності циклофосфаміду та ефективності лікування.
123	При одночасному застосуванні можливим є зниження концентрації циклофосфаміду. Може знадобитись коригування дози через ризик зниження клінічної ефективності.
124	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу тенофовіру та дакарбазину. Коригування дози не рекомендовано, але слід контролювати функцію нирок та гематологічні показники.
125	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу супутнього препарату. Слід проводити моніторинг токсичності, спричиненої хіміотерапією.
126	При одночасному застосуванні існує ризик зміни впливу доцетакселу. Слід призначати з обережністю.

№ з/п	Дані взаємодії
127	Потенційний ризик виникнення ниркової та гематологічної токсичності. Слід контролювати функцію нирок і гематологічні показники та, за потреби, знизити дозу. Слід зазначити, що в американській інструкції із застосування зидовудину рекомендовано уникати одночасного призначення через наявність антагоністичного зв'язку <i>in vitro</i> .
128	Виникнення фармакокінетичної взаємодії не очікується. Проте рекомендовано призначати з обережністю через ризик виникнення побічних реакцій щодо серцево-судинної системи (порушення на ЕКГ, а іноді й аритмія). Рекомендовано проводити моніторинг ЕКГ.
129	При одночасному застосуванні можливим є потенційне пригнічення перетворення іфосфаміду в активний метаболіт, що може знизити ефективність лікування. Слід призначати з обережністю.
130	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу іфосфаміду та існує ризик зміни впливу невірапіну. Слід призначати з обережністю.
131	При одночасному застосуванні існує ризик зміни впливу рилпівіріну. Слід призначати з обережністю.
132	При одночасному застосуванні існує ризик зміни впливу біктегравіру. Крім того, слід враховувати ризик виникнення потенційної адитивної токсичності щодо нирок. Тому важливо контролювати функцію нирок.
133	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу іматинібу та підвищення впливу ефавіренцу. Слід призначати з обережністю.
134	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу іматинібу та підвищення впливу невірапіну. Слід призначати з обережністю.
135	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу рилпівіріну. Слід призначати з обережністю.
136	При одночасному застосуванні підвищується ризик токсичності, пов'язаної з іринотеканом. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг.
137	При одночасному застосуванні можливим є потенційне посилення перетворення іринотекану в неактивні метаболіти. Слід проводити моніторинг ефективності лікування.
138	Потенційний ризик виникнення гематологічної токсичності. Слід контролювати гематологічні показники. Також слід зазначити, що деякі форми випуску метотрексату протипоказані до застосування при ВІЛ або їх слід використовувати з обережністю, а деякі – повністю протипоказані до застосування при ВІЛ.
139	При одночасному застосуванні існує ризик зниження ефективності оксаліплатину. За можливості, слід використовувати ралтегравір.
140	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу паклітакселу. Слід проводити моніторинг токсичності, спричиненої застосуванням паклітакселу.
141	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу біктегравіру. Слід призначати з обережністю.



№ з/п	Дані взаємодії
142	При одночасному застосуванні існує ризик потенційного пригнічення перетворення супутнього препарату в активний метаболіт, що призведе до зниження ефективності. Слід контролювати відповідь на хіміотерапію. Крім того, слід враховувати, що обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT. Рекомендовано проводити моніторинг ЕКГ.
143	При одночасному застосуванні існує ризик потенційного пригнічення перетворення супутнього препарату в активний метаболіт, що призведе до зниження ефективності. Слід контролювати відповідь на хіміотерапію.
144	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу супутнього препарату. Слід контролювати відповідь на хіміотерапію
145	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу рилпівірину. Слід контролювати відповідь на АРТ. Крім того, слід враховувати, що обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT (рилпівірин у підвищених терапевтичних дозах).
146	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу супутнього препарату. Слід проводити моніторинг токсичності, спричиненої хіміотерапією. Також слід розглянути тимчасове припинення АРТ за схемою із вмістом ритонавіру у пацієнтів із небезпечними побічними реакціями. У випадку припинення АРТ на тривалий час, слід розглянути перехід на іншу схему, до складу якої не входить інгібітор СYP3A або інгібітори Р-глікопротеїну.
147	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу супутнього препарату, а при використанні у комбінованих таблетках – зниження рівня естрогену. З огляду на відсутність клінічних даних щодо ефективності контрацептивів, рекомендовано призначати з обережністю або використовувати додаткові засоби контрацепції.
148	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу супутнього препарату, а при використанні у комбінованих таблетках – зниження рівня естрогену. З огляду на відсутність клінічних даних щодо ефективності контрацептивів, рекомендовано призначати з обережністю або використовувати додаткові засоби контрацепції.
149	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу дроспіренону. Клінічне значення такого підвищення впливу на загальний ризик виникнення тромбозу глибоких вен, емболії легеневої артерії, інсульту та інфаркту міокарда серед жінок у постменопаузі, які отримували замісну гормональну терапію, не визначено. Жінкам у постменопаузі слід періодично проходити повторний огляд для визначення необхідності подальшого лікування. Рекомендовано проводити моніторинг ефективності лікування через потенційний ризик розвитку гіперкаліємії.
150	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу супутнього препарату. Слід проводити моніторинг щодо виявлення ознак дефіциту гормонів.

№ з/п	Дані взаємодії
151	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу супутнього препарату. Клінічне значення такого підвищення впливу на загальний ризик виникнення тромбозу глибоких вен, емболії легеневої артерії, інсульту та інфаркту міокарда серед жінок у постменопаузі, які отримували замісну гормональну терапію, не визначено. Жінкам у постменопаузі слід періодично проходити повторний огляд для визначення необхідності подальшого лікування.
152	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу етинілестрадіолу. Пероральний контрацептив повинен містити щонайменше 30 мкг (європейська рекомендація) або 35 мкг (американська рекомендація) етинілестрадіолу при одночасному застосуванні з атазанавіром/ритонавіром.
153	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу етинілестрадіолу. Рекомендовано розглянути альтернативні або додаткові заходи контрацепції.
154	Вплив ефавіренцу на ефективність етинілестрадіолу змінюється залежно від методу гормональної контрацепції. При застосуванні комбінованих пероральних контрацептивів, що містять етинілестрадіол/норгестимат, зниження ефективності етинілестрадіолу не виявлено, проте було відзначено зниження його впливу при використанні вагінального кільця, що вивільняє етоногестрел/етинілестрадіол (120/15 мкг/добу). При використанні обох методів контрацепції рівень прогестагену помітно знизився, тому застосування з ефавіренцом не рекомендовано через ризик погіршення ефективності контрацептиву.
155	При одночасному застосуванні відзначено підвищення впливу етоногестрелу та зниження впливу етинілестрадіолу. Оскільки неможливо скоригувати дозу етинілестрадіолу у комбінованому вагінальному кільці, крім вагінального кільця слід використовувати альтернативні варіанти контрацепції або бар'єрну контрацепцію.
156	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу етоногестрелу та зниження впливу етинілестрадіолу. Оскільки неможливо скоригувати дозу етинілестрадіолу у комбінованому вагінальному кільці, крім вагінального кільця слід використовувати альтернативні варіанти контрацепції або бар'єрну контрацепцію.
157	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу левоноргестрелу. У клінічній настанові щодо охорони статевого та репродуктивного здоров'я зазначено, що використання мідної внутрішньоматочної спіралі є найефективнішим методом екстреної контрацепції у жінок, які отримують фермент-індукуючий препарат, а жінкам з протипоказанням до застосування мідної внутрішньоматочної спіралі слід пропонувати разову дозу левоноргестрелу у 3 мг для екстреної контрацепції. Цю рекомендацію підтверджують дані фармакокінетичного дослідження: використання одноразової дози левоноргестрелу у 3 мг компенсує зниження $C_{max}$ та AUC левоноргестрелу через індукцію ефавіренцу.

№ з/п	Дані взаємодії
158	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу супутнього препарату, а при використанні у комбінованих таблетках – зниження рівня естрогенового компоненту. З огляду на відсутність клінічних даних щодо ефективності контрацептивів, рекомендовано призначати з обережністю та розглянути можливість використання додаткових засобів контрацепції.
159	При використанні ефавіренцу неможливо виключити потенційне зниження ефективності контрацептивів із вмістом норетистерону, тому слід розглянути альтернативний метод контрацепції або застосування додаткових методів контрацепції.
160	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу супутнього препарату, а при використанні у комбінованих таблетках – зниження рівня естрогену. З огляду на відсутність клінічних даних щодо ефективності контрацептивів, рекомендовано призначати з обережністю та розглянути можливість використання додаткових засобів контрацепції.
161	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу уліпристалу, що може призвести до зниження ефективності таблеток екстреної контрацепції. Необхідно розглянути можливість використання негормональної екстреної контрацепції (мідної внутрішньоматочної спіралі).
162	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу силденафілу. Слід з обережністю призначати знижену дозу силденафілу (25 мг кожні 48 годин) та проводити посилений моніторинг щодо виникнення побічних реакцій.
163	При одночасному застосуванні відзначено підвищення впливу силденафілу. Слід з обережністю призначати знижену дозу силденафілу (25 мг кожні 48 годин) та проводити посилений моніторинг щодо виникнення побічних реакцій.
164	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу атазанавіру. Атазанавір/ритонавір слід приймати за дві години до або через одну годину після прийому антацидів.
165	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу рилпівірину. Антациди слід приймати принаймні за 2 години до або через 4 години після прийому рилпівірину.
166	Біктегравір слід приймати принаймні за 2 години до або через 6 годин після прийому антацидів, що містять алюміній/магній. Не рекомендовано одночасне застосування біктегравіру з антацидами, що містять алюміній/магній. Біктегравір можна приймати натщесерце за 2 години до прийому антацидів, що містять алюміній, магній або кальцій.
167	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу долутегравіру. Долутегравір слід приймати за 2 години до або через 6 годин після прийому лікарських засобів, що містять полівалентні



№ з/п	Дані взаємодії
	катіони, такі як антациди. За наявності резистентності до класу препаратів ІІІІ слід уникати застосування лікарських засобів, що знижують вплив долутегравіру (зокрема антацидів).
168	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу ралтегравіру, оскільки катіони двовалентних металів зменшують всмоктування ралтегравіру через утворення хелатних зв'язків. Не рекомендовано одночасне застосування з антацидами алюмінію або магнію. Не рекомендовано одночасне застосування антацидів карбонату кальцію з ралтегравіром з прийомом один раз на добу. За неможливості уникнення одночасного застосування з антацидами, ралтегравір з прийомом два рази на добу можна поєднувати з антацидами карбонату кальцію.
169	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу лопераміду, але це навряд чи призведе до впливу опіоїдів на ЦНС. Повідомляли про випадки ускладнень з боку серцево-судинної системи, зокрема подовження інтервалу QT, при використанні лопераміду у високих дозах. Рекомендовано призначати лоперамід у високих дозах з обережністю для зменшення викиду стоми, особливо за наявності підвищеного ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи через порушення балансу електролітів.
170	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу атазанавіру. Особливі рекомендації щодо застосування атазанавіру наведено в інструкції до препарату, зокрема щодо рекомендованого дозування (особливо – тенофовіру), особливостей призначення для пацієнтів, які раніше отримували/не отримували лікування, чи вагітних жінок.
171	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу рилпівірину. Слід використовувати лише ті антагоністи H <sub>2</sub> -рецепторів, які можна призначати один раз на добу, з прийомом принаймні за 12 годин до або через 4 години після прийому рилпівірину.
172	Біктегравір може призводити до ризику утворення хелатних зв'язків з високими концентраціями двовалентних катіонів, що, зі свого боку, може призвести до зниження його концентрації. Біктегравір і добавки кальцію можна приймати одночасно. У європейській інструкції до біктегравіру рекомендовано прийом незалежно від їжі, але в американській інструкції рекомендовано приймати під час їди. (Рішення про прийом з їжею або незалежно від їди має прийматись окремо у кожному конкретному випадку)
173	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу долутегравіру. Долутегравір слід приймати за 2 години до або через 6 годин після прийому лікарських засобів, що містять полівалентні катіони. В американській інструкції до препарату зазначено можливість альтернативного прийому долутегравіру та добавок, що містять залізо або кальцій, разом з їжею. За наявності резистентності до класу препаратів ІІІІ слід уникати застосування лікарських засобів, що знижують вплив долутегравіру.

№ з/п	Дані взаємодії
174	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу ралтегравіру, оскільки катіони двовалентних металів зменшують всмоктування ралтегравіру через утворення хелатних зв'язків. Спільне призначення з ралтегравіром один раз на добу не рекомендовано, а дозування два рази на добу слід призначати з обережністю.
175	Біктегравір може призводити до ризику утворення хелатних зв'язків з високими концентраціями двовалентних катіонів, що, зі свого боку, може призвести до зниження його концентрації. Рекомендовано приймати біктегравір та мінеральні добавки, що містять залізо або магній, одночасно з їжею.
176	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу ралтегравіру, оскільки катіони двовалентних металів зменшують всмоктування ралтегравіру через утворення хелатних зв'язків. Спільне призначення з ралтегравіром один раз на добу не рекомендовано. Прийом ралтегравіру два рази на добу слід розводити принаймні на 4 години.
177	Спільне призначення не рекомендовано через ризик зниження впливу АРВ-препарату.
178	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу долутегравіру. Долутегравір слід приймати за 2 години до або через 6 годин після прийому лікарських засобів, що містять двовалентні катіони. За наявності резистентності до класу препаратів ПІІІ слід уникати застосування лікарських засобів, що знижують вплив долутегравіру.
179	Біктегравір може призводити до ризику утворення хелатних зв'язків з високими концентраціями двовалентних катіонів, що, зі свого боку, може призвести до зниження його концентрації. Полівітаміни можуть містити двовалентні катіони. Оскільки ризик катіонного комплексоутворення неможливо виключити, рекомендовано біктегравір та полівітаміни, що містять двовалентні катіони, приймати одночасно з їжею.
180	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу ралтегравіру, оскільки катіони двовалентних металів зменшують всмоктування ралтегравіру через утворення хелатних зв'язків. Спільне призначення з ралтегравіром один раз на добу не рекомендовано. Прийом ралтегравіру два рази на добу слід розводити принаймні на 6 годин.
181	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу канабісу.
182	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу канабісу.
183	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу кокаїну. Слід переконатись, що пацієнт усвідомлює ознаки/симптоми передозування. Крім того, рекомендовано призначати з обережністю та проводити ретельний моніторинг, оскільки обидва препарати мають ризик подовження інтервалу QT.

№ з/п	Дані взаємодії
184	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу супутнього препарату. Слід переконатись, що пацієнт усвідомлює ознаки/симптоми токсичності.
185	При одночасному застосуванні можливим є потенційне підвищення рівня гепатотоксичного метаболіту кокаїну у сироватці крові.
186	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу ЛСД.
187	При одночасному застосуванні можливим є помірне підвищення впливу метамфетаміну. Оскільки дози рекреаційних препаратів можуть бути різними, рекомендовано призначати з обережністю.
188	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу циклоспорину. Рекомендовано проведення більш частого моніторингу терапевтичної концентрації до стабілізації рівня у плазмі крові.
189	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу циклоспорину. Рекомендовано проведення ретельного моніторингу із відповідним коригуванням дози циклоспорину.
190	При одночасному застосуванні очікуваним є суттєве підвищення впливу аторвастатину, тому спільне призначення не рекомендовано. За неможливості уникнення одночасного застосування слід призначити найнижчу можливу дозу аторвастатину (добова доза не повинна перевищувати 10 мг) під ретельним контролем.
191	При одночасному застосуванні відзначено підвищення впливу аторвастатину. Слід починати з призначення аторвастатину в дозі 10 мг з прийомом один раз на добу із ретельним контролем та, за необхідності, підвищити дозу із врахуванням показників клінічної відповіді. Не слід перевищувати добову дозу аторвастатину у 40 мг. (Слід зазначити, що в американській інструкції до препарату зазначено, що при застосуванні з дарунавіром/ритонавіром добова доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг)
192	При одночасному застосуванні відзначено підвищення впливу аторвастатину, тому спільне призначення не рекомендовано. За неможливості уникнення спільного застосування слід призначити найнижчу можливу дозу аторвастатину (добова доза не повинна перевищувати 20 мг) під ретельним контролем.
193	При одночасному застосуванні відзначено зниження впливу статинів та загальної активності препарату. Слід контролювати показники ліпідів та скоригувати дозу статинів за результатами клінічної відповіді.
194	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу правастатину. Рекомендовано починати з найнижчої дози, поступово коригуючи дозування до досягнення бажаного клінічного ефекту на фоні моніторингу безпечності.
195	При одночасному застосуванні відзначено підвищення впливу правастатину. Рекомендовано починати з найнижчої дози, поступово коригуючи дозування до досягнення бажаного клінічного ефекту на фоні моніторингу безпечності.

№ з/п	Дані взаємодії
196	При одночасному застосуванні можливим є зниження впливу статинів. Слід контролювати показники ліпідів та скоригувати дозу статинів за результатами клінічної відповіді.
197	При одночасному застосуванні можливим є підвищення впливу колхіцину. В інструкції до препарату наведено рекомендації з дозування при лікуванні/профілактиці подагри та лікуванні сімейної середземноморської лихоманки. Одночасне призначення протипоказане пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю.
198	Відомі випадки посилення ефекту леводопи, включаючи виникнення тяжкої форми дискінезії, при застосуванні деяких ІІІ. Слід проводити моніторинг ефективності при використанні леводопи/карбідопи.
199	При одночасному застосуванні можливим є підвищення концентрації дексаметазону, що потребуватиме коригування дози. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг щодо виникнення побічних реакцій, пов'язаних з використанням стероїдів. Постійне застосування або призначення у високих дозах дексаметазону також може призвести до зниження впливу АРВ-препарату із ризиком втрати терапевтичного ефекту та розвитком резистентності. Слід призначати з обережністю.
200	При одночасному застосуванні можливим є зниження концентрації дексаметазону, тому рекомендовано подвоїти дозу дексаметазону при лікуванні COVID-19.
201	При одночасному застосуванні можливим є підвищення концентрації супутнього препарату, тому може виникнути потреба у коригуванні дози. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг щодо виникнення побічних реакцій, пов'язаних з використанням стероїдів.
202	При одночасному застосуванні може знадобитися підвищення концентрації супутнього препарату та коригування дози. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг щодо виникнення побічних реакцій, пов'язаних з використанням стероїдів.