

Всемирная Организация Здравоохранения

Применение антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у новорожденных и детей раннего возраста в условиях ограниченного финансирования

**Рекомендации по методологии общественного здравоохранения
(издание 2005 г.)**

Группа технических консультантов

Краткий отчет по итогам совещания

20-21 июня 2005 г.

г. Женева, Швейцария

20-21 июня 2005 г. в Женеве состоялось совещание Группы технических консультантов (ГТК) ВОЗ, которое проанализировало действующие клинические руководства по проведению антиретровирусной терапии (АРВТ) в отношении детей. К началу совещания ГТК должна была оценить полученные новые данные и практический опыт увеличения объемов АРВТ и ухода за детьми по поводу ВИЧ, а также выработать рекомендации по пересмотру ныне принятых руководств ВОЗ по предоставлению АРВТ детям. Участники совещания также обсудили необходимость гармонизации вышеуказанных руководств с соответствующими руководствами для взрослого населения и по медикаментозной профилактике передачи ВИЧ от матери к ребенку (ППМР), а также отметили важность упрощения содержания документов для более эффективного внедрения их на уровне отдельных стран.

Основанные на принципах доказательной медицины и доходчиво сформулированные руководства позволяют обеспечить охват соответствующими медицинскими мероприятиями максимального количества ВИЧ-инфицированных и подверженных риску инфекции детей, нуждающихся в уходе.

Участники совещания проанализировали содержание ныне действующего руководства ВОЗ: «Увеличение объемов АРВТ в условиях ограниченного финансирования: руководство по методологии общественного здравоохранения (издание 2003 г.)» (рассуждения по поводу лечения детей, стр. 31-42).

При написании своих рекомендаций, ГТК руководствовалась четырьмя основными принципами:

1. Лечение новорожденных и детей АРВ препаратами должно следовать национальным и международным рекомендациям и начинаться как только это будет практически возможно.
2. В основе назначения режимов приема препаратов должна быть надежная доказательная база.

3. Программы лечения должны составляться с учетом наличия финансовых средств, лекарственных препаратов, а также универсальной схемы лечения, востребованной большинством детей, что упрощает процессы реализации и управления.
4. Желательна гармонизация клинических руководств для детей с руководствами для взрослых и беременных в целях ППМР.

Участники совещания согласились, что при пересмотре ныне действующего руководства следует учитывать следующее:

- Отдельное клиническое руководство по педиатрической помощи позволит сотрудникам соответствующих программ понять необходимость включения лечения и ухода за детьми в комплекс постоянно реализуемых мероприятий по увеличению объемов АРВТ.
- Соответствующее руководство должно содержать рекомендации с научно доказанной эффективностью, но одновременно позволять странам адаптировать и применять такое руководство с учетом доминирующих местных условий.
- Включение новых АРВ препаратов в схемы первого и второго ряда АРВТ, рекомендуемые клиническим руководством, стимулирует наращивание фармацевтического производства. Вместе с тем, пересмотр ныне принятых рекомендаций не должен подрывать усилия по наращиванию объемов АРВТ, уже предпринимаемые в ряде стран. Продолжение поддержки таких общенациональных усилий в отношении детей (и взрослых) важно для более широкого охвата их услугами АРВТ.
- Любые меры по пересмотру ныне действующего руководства должны быть направлены на обеспечение всех детей необходимым лечением. Предоставление первичной АРВТ только детям в самой тяжелой стадии заболевания (т.е. четвертая клиническая стадия ВИЧ) приведет к потере многих жизней, поскольку начало лечения на этом этапе бывает зачастую слишком запоздалым.
- В определенных условиях доступность обследования на ВИЧ детей раннего возраста, а также иммунологических исследований [например, иммунного статуса (количество или % клеток CD4) и вирусной нагрузки], необходимых для принятия клинического решения о начале АРВТ, может быть ограниченной. При этом возможны такие последствия, как:
 - а) ранняя диагностика ВИЧ у новорожденных и детей имеет решающее значение для своевременного начала АРВТ; в противном случае, в первую очередь в программах ППМР, доступ к лечению резко ограничен;
 - б) определение процента концентрации CD4 вместо количественного подсчета клеток рекомендуется в отношении детей младше 5 лет; вместе с тем, не все тест-системы позволяют установить процентный показатель; последнее требует дополнительных усилий и умений;

- в) определение вирусной нагрузки в целях мониторинга процесса лечения в настоящее время не является существенным требованием для расширения охвата АРВТ по действующему руководству ВОЗ по методологии общественного здравоохранения; новое издание должно сохранить эту методологию.
- Мониторинг побочного действия препаратов АРВ должен быть неотъемлемой частью процесса АРВТ.
- Новое издание недавно пересмотренного руководства «Стандарт ВОЗ по определению клинических стадий ВИЧ у детей» признано полезным инструментом для а) определения целесообразного момента начала лечения и б) мониторинга его результатов на индивидуальном уровне.

Участники совещания подчеркнули, что указанное руководство призвано, прежде всего, обеспечить технические ориентиры на национальном уровне. С другой стороны, рекомендации всемирного значения, в основе которых доказательная научная и экспертная база, являются мощным инструментом мобилизации политической поддержки в пользу расширения доступности АРВТ новорожденным и детям раннего возраста (в т.ч. к пригодным для них препаратам АРВ при снижении стоимости последних) и средствам ранней диагностики ВИЧ и исследования CD4. Необходимость лечения растущего числа ВИЧ-инфицированных детей подчеркивает также важность ППМР прежде всего. Повышенное требование крупных международных донорских организаций включить предоставление АРВТ детям в число общенациональных приоритетов дополнит ныне предпринимаемые усилия по расширению охвата мероприятиями лечения и ухода ВИЧ-инфицированных новорожденных и детей раннего возраста.

Участники совещания предложили в заключение следующие основные рекомендации:

1. Когда начинать лечение?

а) Клинические критерии: новорожденные и дети раннего возраста с подтвержденным диагнозом ВИЧ

- В четвертой клинической стадии ВИЧ по определению ВОЗ рекомендуется лечение всех детей, независимо от результатов лабораторных исследований, или
- В третьей стадии ВИЧ рекомендуется лечение всех детей, независимо от показателя CD4; детей в возрасте старше 18 мес. с учетом последнего, если его определение возможно, в первую очередь, в случае лимфоцитарной интерстициальной пневмонии, волосатой лейкоплакии или малого количества тромбоцитов, или
- Во второй стадии ВИЧ рекомендуется лечить с учетом показателя CD4 или, если его определение невозможно, общего количества лимфоцитов, или

- В первой стадии ВИЧ рекомендуется лечить только с учетом показателя CD4 или, если его определение невозможно, АРВТ не проводится.

б) Клинические критерии: симптоматические новорожденные и дети раннего возраста с подтвержденным диагнозом ВИЧ

В отношении новорожденных и детей в возрасте до 18 мес., когда вирусологические исследования или обнаружение антигена p24 невозможны, для подтверждения статуса ВИЧ-инфекции ВОЗ рекомендует руководствоваться предположительным диагнозом четвертой стадии ВИЧ в случаях, когда:

- ВИЧ-статус ребенка подтвержден наличием антител в его крови;
- у ребенка наблюдаются не менее двух нижеследующих проявлений:
 - а) кандидозный стоматит;
 - б) тяжелая стадия пневмонии (по определению ИМСИ);
 - в) тяжелая стадия истощения или недоедания (по ИМСИ);
 - г) тяжелая стадия сепсиса (по ИМСИ);
- процентный показатель CD4 (когда его определение возможно) ниже 25%.

Прочие факторы в пользу предположительного диагноза четвертой клинической стадии ВИЧ у серопозитивных детей:

- недавняя смерть матери в результате ВИЧ;
- поздняя стадия ВИЧ у матери.

Предположительный диагноз четвертой стадии ВИЧ служит основанием для надлежащего управления тяжелым клиническим случаем, госпитализации или направления ребенка в соответствующее ЛПУ для оказания помощи по поводу предполагаемой инфекции ВИЧ, в т.ч. предоставления АРВТ. В случае установления предположительного диагноза у детей в возрасте до 18 мес. необходимо немедленно предпринять действия по его подтверждению, используя наилучшие доступные в стране или районе тест-системы, с учетом возраста ребенка. Предоставление АРВТ на основе предположительного диагноза четвертой стадии ВИЧ не рекомендуется медработникам, не имеющей соответствующей квалификации или практического опыта ухода за ВИЧ-инфицированными или предоставления АРВТ.

в) Результаты лабораторных исследований как руководство к принятию клинического решения

Иммунологический маркер ¹	Рекомендуемое начало предоставления АРВТ с учетом возраста		
	<18 мес.	18 мес. – 5 лет	≥ 5 лет
CD4, % ²	<25%	<15%	<10%

¹ Подтверждает клиническую стадию ВИЧ.

² Определение CD4 в % предпочтительно в отношении детей до 5 лет, у всех остальных подсчитывается количество клеток.

Количество CD4 ²	<1500 кл./мм ³	<500 кл./ мм ³	<200 кл./ мм ³
Общее количество лимфоцитов (когда тест на CD4 недоступен)	<3400 кл./мм ³	<2300 кл./мм ³	<1200 кл./мм ³

ГТК намерена рассмотреть возможность графического представления вышеуказанных данных в целях простоты использования их клиническими работниками.

2. С чего начать ? (рекомендуемые схемы препаратов АРВ первого ряда)

- **Предпочтительный вариант**

Сочетание двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (NRTI) плюс один ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (NNRTI) должно оставаться предпочтительной схемой

АРВТ с использованием препаратов первого ряда. Учитывая полученные данные о результатах лечения, токсичности и лекарственной устойчивости, предлагается включить *абакавир* (ABC) в дополнение к NRTI в схемах АРВ первого ряда.

а) **Двойная основа в виде NRTI:** использование *зидовудина* (AZT), *ставудина* (d4T), ABC или *ламивудина* (3TC) допускает несколько вариантов двойных сочетаний, в т.ч. AZT+3TC; d4T+3TC; ABC+3TC; AZT+ABC; или d4T+ABC. Важно отметить, что AZT не должен приниматься вместе с d4T.

б) **NNRTI** в составе *невирапина* и *эфавиренца* (NVP или EFV). Первый предпочтителен в отношении новорожденных и детей моложе 3 лет. Последний может даваться новорожденным и детям старше 3 лет.

- **Альтернативный вариант**

а) Схема с тройными нуклеозидами (например, AZT или d4T+3TC+ABC) должна оставаться как вариант, в первую очередь, в отношении детей, проходящих лечение по поводу туберкулеза.

3. На какую схему переходить? (рекомендуемые схемы с препаратами АРВ второго ряда в случае неэффективности АРВ первого ряда)

Выбор препаратов второго ряда зависит от примененных АРВ первого ряда. Краеугольным камнем схем АРВТ с использованием препаратов второго ряда является ингибитор протеазы (PI):

При неэффективности АРВ 1-го ряда	Переход на АРВ 2-го ряда	
	NRTI	PI
AZT или d4T+3TC+NVP или EFV ¹	Ddl+ABC	+ LPV/r или

¹ EFV не следует давать детям моложе 3 лет или весом менее 10 кг.

ABC+3TC+NVP или EFV ¹	ddl+AZT	SQV/г ² или
AZT или d4T+3TC+ABC	ddl+EFV ^{1,4} или NVP	NFV ³

4. Применение клинического руководства в отношении детей

В новый вариант клинического руководства войдут разделы с дополнительными мыслями относительно лечения подростков, детей с сочетанной инфекцией ВИЧ-ТБ, детей до одного года, получавших АРВ в целях ППМР, а также плохо питавшихся детей. Другие разделы будут посвящены вопросам АРВТ и питания, соблюдения схем АРВТ, лекарственной устойчивости вируса, клинического и лабораторного мониторинга АРВТ, а также стратегий утилизации отходов.

5. Согласованные последующие шаги

Участники совещания сформировали редакционную комиссию для работы над клиническим руководством. ВОЗ составит проект последнего, который будет представлен на рассмотрение ГТК. Члены комиссии добавят соответствующие разделы.

Первый полный проект руководства будет помещен на открытый веб-сайт по его готовности (октябрь-ноябрь 2005 г.). Окончательный вариант будет подготовлен с учетом полученных замечаний и комментариев.

² Саквинавир/ритонавир (SQV/г) не следует давать детям весом менее 25 кг.

³ Нелфинавир (NFV) может применяться вместо лопинавира/ритонавира (LPV/г) или SQV/г в случае отсутствия холодной цепи.

⁴ Тенофовир (TDF) пока не утвержден для клинического применения в отношении новорожденных и детей раннего возраста.