

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневиц
30.09.2011
Регистрационный № 089-0911

**МЕТОД МОНИТОРИНГА И ОЦЕНКИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ
ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: УО «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ: А.И. Василенко, д-р мед. наук, доц. В.Ф. Еремин, д-р мед. наук, проф.
И.А. Карпов, В.С. Ильенкова

Минск 2011

Мониторинг резистентности ВИЧ к АРВП заключается в разработке и выполнении системы мероприятий, направленных на выявление устойчивых штаммов вируса, оценку их распространенности, анализ факторов, способствующих формированию резистентности, и разработку мер по ее профилактике. Само по себе выявление резистентных штаммов ВИЧ у пациентов, получающих АРТ, не может служить основанием для выводов о причинах возникновения лекарственной устойчивости. Для этого необходим анализ практики предоставления и проведения АРТ в тех же центрах, где осуществляются лабораторные исследования по определению резистентности ВИЧ. ВОЗ разработаны ранние предупреждающие индикаторы (РПИ) ЛУ ВИЧ. Привлекательность этой системы мониторинга заключается в том, что для определения РПИ не нужны дорогостоящие лабораторные исследования, вся необходимая информация может быть получена из уже имеющейся медицинской документации. Анализ результатов генотипических исследований по определению резистентности ВИЧ в тех же центрах, где проводится анализ РПИ, позволяет делать более обоснованные выводы о причинах возникновения устойчивости ВИЧ к АРВП, совершенствовать систему предоставления АРТ и мониторинга ее эффективности, разрабатывать план профилактических мероприятий.

Внедрение полученных результатов исследования

- рекомендации по снижению уровня предотвратимой ЛУ ВИЧ (совершенствование мониторинга пациентов на АРТ и используемых схем, разработка дополнительных мер по поддержанию приверженности, непрерывности снабжения АРВП, доступности АРТ и т. д.);

- рекомендации по применению АРВП (схемы первого и второго ряда, особенности назначения при предшествовавшем использовании, например, для профилактики вертикальной трансмиссии), стандартизация подходов, обучение персонала;

- публикация полученных результатов для использования их на национальном уровне и включения в рамках метаанализа в глобальные исследования резистентности ВИЧ;

- планирование дальнейших исследований в этой области (расширение масштабов исследования с увеличением когорт и числа центров, постановка и решение новых вопросов);

- создание национальной базы данных мониторинга ЛУ ВИЧ.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Оборудование и тест-системы для определения вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ, его генотипирования с последующим изучением субтипа и мутаций ЛУ [амплификатор АВ 2700, центрифуга среднескоростная (2), миксер/вортекс (2), центрифуга высокоскоростная (1), амплификатор в режиме реального времени (1), компьютер (2), ламинарный шкаф (4), набор автоматических пипеток на разные объемы, проточный цитофлуориметр, генетический анализатор, программное обеспечение, тест-системы для выделения РНК из плазмы крови и для полимеразной цепной реакции (ПЦР)]. Компьютер для создания, хранения и анализа баз данных.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Мониторинг резистентности вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) к антиретровирусным препаратам (АРВП) должен проводиться во всех странах, где осуществляется антиретровирусная терапия (АРТ) как компонент оказания помощи людям, живущим с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС). Определение ранних предупреждающих индикаторов (РПИ) лекарственной устойчивости (ЛУ) ВИЧ и вторичной резистентности ВИЧ можно начинать в любые сроки с момента осуществления расширенного доступа к АРТ. Изучение первичной резистентности целесообразно начинать не ранее чем через три года от начала масштабного применения АРТ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Цели мониторинга резистентности ВИЧ к АРВП:

1. Получение на регулярной основе информации о распространенности резистентности ВИЧ к АРВП.
2. Оценка того, насколько действующая система предоставления АРТ способствуют предупреждению распространения ЛУ ВИЧ.
3. Разработка рекомендаций по снижению предотвратимой ЛУ ВИЧ.

Задачи:

1. Создать систему мониторинга лекарственной устойчивости ВИЧ (рабочая группа, репрезентативные центры, сертифицированная лаборатория, интегрированная в Глобальную Лабораторную сеть диагностики резистентности ВИЧ, система учета и предоставления информации, электронная база данных для определения РПИ, учреждения-партнеры).
2. Изучить уровень распространенности первичной резистентности ВИЧ к АРВП среди лиц, инфицирование которых достоверно произошло после получения расширенного доступа к АРТ в Республике Беларусь.
3. Изучить частоту резистентности и характер мутаций у пациентов, получающих АРТ первого ряда.
4. Внедрить мониторинг и оценку разработанных ВОЗ ранних предупреждающих индикаторов лекарственной устойчивости ВИЧ в практику работы сначала одного репрезентативного, а затем в плановом порядке всех крупных центров, предоставляющих АРТ (КДК/КДО ВИЧ).
5. Разрабатывать рекомендации по оптимизации действующих программ предоставления АРТ.
6. Постоянно анализировать результаты деятельности по ограничению распространения резистентности ВИЧ и поддерживать эту деятельность.

Мониторинг РПИ

Первоначально проводится на базе обоснованно выбранного пилотного учреждения. Источниками информации служит медицинская документация, ведущаяся на постоянной основе (амбулаторная карта (учетная форма № 025), карта диспансерного наблюдения (учетная форма № 030) и журнал учета расходования АРВП).

Ниже представлен перечень РПИ, собираемых в центрах, и их описание, а также соответствующие целевые показатели.

РПИ 1. Практика назначения АРТ

Доля пациентов, которым была назначена или которые получают в аптеке соответствующую схему¹ АРТ в течение выбранного периода (одномоментное исследование)

Числитель: число пациентов, которым в настоящее время назначена или которые в настоящее время получают в аптеке соответствующую схему АРТ (первого ряда, второго ряда² или резервную) в течение выбранного периода времени.

Знаменатель: число пациентов, которым в настоящее время назначена или которые в настоящее время получают в аптеке какую-либо схему АРТ в течение выбранного периода времени.

Целевой показатель: 100%

РПИ 2. Пациенты, потерянные для последующего наблюдения³ в течение первых 12 мес. АРТ.

Доля пациентов, начавших АРТ в данном учреждении⁴ в течение выбранного периода, которые потеряны для последующего наблюдения в течение 12 мес. после начала АРТ (когортное исследование)

Числитель: число пациентов, начавших АРТ в данном учреждении в выбранный период времени, которые не обращались в клинику или аптеку в течение ≥ 90 дней после даты последнего пропущенного визита к врачу или в аптеку, и это произошло в первые 12 мес. получения ими АРТ, и об этих пациентах нет сведений, что они переведены или умерли.

Знаменатель: число пациентов, начавших АРТ в данном учреждении в течение выбранного периода времени.

Целевой показатель: $\leq 20\%$.

РПИ 3. Пациенты, продолжающие получать АРТ первого ряда через 12 мес. от ее начала

Доля пациентов, начавших АРТ в данном учреждении в течение выбранного периода времени, которые продолжают получать соответствующую схему АРТ первого ряда через 12 мес. (когортное исследование)

Числитель: число пациентов, начавших АРТ в данном учреждении в течение выбранного периода времени, которые через 12 мес. после начала АРТ продолжают

¹ Соответствующей является схема, которая рекомендуется действующими национальными инструкциями по проведению АРТ, утвержденными МЗ РБ.

² Схема, назначенная после клинической, иммунологической или вирусологической неэффективности схемы первого ряда. Сюда не относится замена одного препарата препаратом того же класса в схеме первого ряда.

³ Пациент считается «потерянным для последующего наблюдения» через 12 мес., если он/она не появлялись в клинике в течение >90 дней после даты последнего запланированного и пропущенного посещения врача (для забора АРВП или осмотра), и это произошло в течение первых 12 мес. получения АРТ и нет данных о том, что пациент прекратил лечение, переведен в другой центр или умер.

⁴ Относится к пациентам, которым впервые в этом учреждении назначена схема АРТ первого ряда и которые ранее не получали АРТ в этом учреждении, за исключением АРВП для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР), и которые также не были переведены в это учреждение, получая АРТ. Это определение включает: пациентов никогда ранее не получавших АРВП; пациентов, получавших АРВП профилактически для ППМР; пациентов, не относящихся к первой группе, которые получали АРВП из других источников и не были зарегистрированы как переведенные.

получать соответствующую схему АРТ первого ряда (в это число включаются пациенты, у которых одна соответствующая схема первого ряда была заменена¹ на другую, но не включаются пациенты, у которых была заменена схема, состоящая из двух препаратов или из одного препарата, или не соответствующая схема из трех препаратов).

Знаменатель: число пациентов, начавших АРТ в данном учреждении в течение выбранного периода времени, исключая (если такие данные доступны) пациентов, которые были переведены из этого учреждения в течение 12 мес. после начала АРТ. Пациенты, которые умерли, прекратили АРТ, перешли² на АРТ второго ряда или были потеряны для последующего наблюдения, должны быть включены знаменатель.

Целевой показатель: $\geq 70\%$.

РПИ 4. Своевременное получение АРВП

Доля пациентов, которые забирали все назначенные им АРВП своевременно³

Числитель: число пациентов, которые забирали все назначенные им АРВП своевременно, т. е. два последовательных раза после выбранного месяца.

Знаменатель: число пациентов, которые забирали АРВП после выбранного месяца.

Целевой показатель: $\geq 90\%$.

Примечание. Пациенты, которые умерли, или переведены до первого получения АРВП после выбранного месяца, будут исключены из числителя и из знаменателя. Пациенты, которые умерли или были переведены между первым и вторым получением АРВП после выбранного месяца, будут классифицированы в зависимости от того, получили ли они первый раз препараты вовремя.

РПИ 5. Непрерывность снабжения лекарственными препаратами

Доля пациентов, начавших АРТ в данном учреждении в течение выбранного периода времени, у которых лечение по их схеме было прекращено⁴, схема была модифицирована или не все входящие в нее АРВП препараты были отпущены в аптеке⁵ из-за их отсутствия или дефицита в течение 12 первых месяцев АРТ (когортное исследование)

Числитель: число пациентов, начавших АРТ в данном учреждении в течение выбранного периода времени, у которых лечение по их схеме было прекращено, схема была модифицирована или не все входящие в нее АРВП были отпущены в аптеке в течение первых 12 мес. АРТ из-за их отсутствия или дефицита.

Знаменатель: число пациентов, начавших АРТ в данном учреждении в течение

¹ «Замена» означает изменение схемы АРТ на другую путем замены одного или нескольких АРВП в пределах того же класса препаратов, которые уже использовались в оригинальной схеме.

² «Переход» означает изменение схемы АРТ после неудачи ее применения, включающее замену как минимум двух препаратов на новые, один из которых относится к классу АРВП, не использовавшемуся в исходной схеме.

³ «Своевременное» получение АРВП определяется как получение АРВП в срок или до того, как ранее выданные препараты закончатся, если они принимались по графику.

⁴ Полное прекращение приема всей схемы АРТ без повторного начала в пределах «12-месячной даты» (например, одного календарного года после даты начала АРТ).

⁵ Отпуск в аптеке входящих в схему АРВП считается неполным, если:

а. меньше АРВП было отпущено, чем выписано (например, только 2 из 3 АРВП было отпущено), или

б. все прописанные АРВП были отпущены, но количество отпущенных доз одного или нескольких АРВП было меньше, чем прописано, или недостаточно для того, чтобы их хватило на период времени до следующего ожидаемого получения.

выбранного периода.

Целевой показатель: 0%.

5.2. Максимальная продолжительность периода в означенном году, когда препараты, входящие в схему АРТ первого ряда, были недоступны в полном объеме (одномоментное исследование)

Числитель: максимальное число последовательных дней в означенном году, когда наблюдался дефицит одного или более АРВП первого ряда, обычно используемых в данном учреждении.

Знаменатель: 365.

Целевой показатель: $\leq 2\%$.

Факультативный РПИ (6). Подавление вирусной нагрузки через 12 мес. АРТ первого ряда

Этот факультативный РПИ будет определяться при условии возможности исследования вирусной нагрузки в обязательном порядке через 12 мес. лечения всем пациентам, получающим АРТ в более чем 75% учреждений страны, ее предоставляющих.

Процент пациентов, начавших АРТ в данном учреждении в выбранный период, у которых вирусная нагрузка составляет < 1000 копий/мл через 12 мес. АРТ первого ряда (когортное исследование)

Числитель: количество пациентов, начавших АРТ в данном учреждении в течение выбранного периода времени, которые еще получают АРТ первого ряда через 12 мес. и у которых вирусная нагрузка составляет < 1000 копий/мл.

Знаменатель: количество пациентов, начавших АРТ в данном учреждении в течение выбранного периода времени, исключая тех, кто умер или был переведен до момента оценки вирусной нагрузки через 12 мес. АРТ, и включая лиц, которые были зарегистрированы как потерянные для последующего наблюдения, прекратившие АРТ или перешедшие на АРТ второго ряда в течение 12 мес. лечения.

Предлагаемый целевой показатель: $\geq 70\%$.

Продолжительность периода, в течение которого будут собираться сведения для знаменателя каждого из РПИ:

РПИ 1 — 6 мес.;

РПИ 2 — 6 мес.;

РПИ 3 — 3 мес. (при малом числе пациентов¹ — 6 мес.);

РПИ 4 — 1 мес.;

РПИ 5 (5.1) — 3 мес. (при малом числе пациентов — 6 мес.);

РПИ 6 (факультативный) — 3 мес. (при малом числе пациентов — 6 мес.).

Извлечение данных будет производиться ретроспективно один раз в год.

Мониторинг приобретенной (вторичной) резистентности ВИЧ

Рекомендуемый сценарий исследования

С использования соответствующей схемы первого ряда начинают АРТ 100–130 пациентов:

- период наблюдения — 12 мес. (может быть продлен до 24/36/48 мес. при

¹ Минимальное число пациентов в знаменателе должно быть 30, за исключением центров, где менее 30 пациентов получают АРТ или начинают лечение в течение одного года.

наличии соответствующих материальных возможностей);

- репрезентативный центр (центры);

- исходные данные — определение базовой резистентности (генотипирование), уточнение анамнеза предшествующей АРТ;

- результат исследования: 1) ВН у пациентов, все еще получающих схему первого ряда через 12 мес. после начала АРТ, или в момент их перевода на схему терапии второго ряда¹; 2) у этих же пациентов в те же сроки для оценки развития вторичной резистентности проводится генотипирование при наличии определяемой ВН (не менее 2000 копий/мл).

Забор крови для исследования ЛУ ВИЧ (генотипирование) по возможности должен проводиться одновременно с забором крови для других исследований и не требовать специального посещения или отдельной венепункции. По характеру такие исследования являются проспективными когортными.

Определение исходов АРТ с позиции развития резистентности:

- отсутствие резистентности, если у пациента, получающего АРТ первого ряда через 12 мес. от ее начала, ВН составляет менее 2000 копий/мл;

- возможная резистентность, если через 12 мес. АРТ первого ряда, или при переходе на второй ряд, или при прекращении АРТ ВН составляет более 2000 копий/мл, но при этом мутации резистентности не выявляются. Так же классифицируются пациенты, потерянные для дальнейшего наблюдения или прекратившие терапию в течение 12 мес., от которых нельзя получить пробы крови для генотипического исследования;

- наличие резистентности — выявление одной или более мутаций, связанных с устойчивостью к одному или более препаратам первого ряда, при определяемой ВН;

- супрессия вируса в момент перехода на схему второго ряда – наличие неопределяемой вирусной нагрузки при переходе на схему второго ряда.

Пациенты, выбывшие из центра, где проводится исследование, в другой центр или умершие в течение года после начала АРТ первого ряда (причем их смерть не связана с развитием резистентности), исключаются из числителя и знаменателя при расчете частоты развития резистентности.

Критерии включения пациентов в исследование

1. Подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции у пациента.

2. Наличие у пациента показаний для начала АРТ согласно действующим национальным рекомендациям по лечению ВИЧ/СПИД.

3. Начало АРТ у пациента в момент или после начала данного исследования.

4. Получение информированного согласия пациента на участие в исследовании.

*Пациенты, получавшие АРВП ранее (для профилактики вертикальной трансмиссии, в рамках исследования препаратов, по собственной инициативе и т. д.), могут быть включены в исследование приобретенной резистентности ВИЧ, если им во время исследования показано назначение схемы АРТ первого ряда.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Участие пациента на момент начала данного исследования в других

¹ Схемы терапии классифицируются согласно действующим национальным рекомендациям по АРТ.

клинических испытаниях или научных исследованиях в этом или другом центре.

2. Принадлежность к группе пациентов, наблюдаемых в рамках обсервационного исследования, предполагающего более частое или углубленное наблюдение, чем принято в центре, что обуславливает специальное к нему отношение с позиции усиленного контроля и отличает от остальных пациентов, получающих помощь в этом центре.

3. Возобновление АРТ после перерыва у пациента, получавшего терапию в этом же центре.

4. Перевод пациента, получающего АРТ первого ряда, из другого центра.

5. ВИЧ-инфекция, вызванная ВИЧ-2, или коинфекция ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Определение необходимого количества наблюдений

Количество пациентов в исследовании, гарантирующее максимальную ширину доверительного интервала ($95\pm 10\%$) вне зависимости от частоты встречаемости неопределяемой ВН (менее 1000 копий /мл), должно составлять «96+ (ожидаемое число умерших и переведенных в другие центры из 100 пациентов, начавших АРТ в прошлом году)». В исследование набираются последовательные пациенты, удовлетворяющие условиям включения, с момента начала исследования до достижения запланированного числа. Дата начала исследования также является рандомизированной.

Для оценки частоты развития резистентности (ВН более 2000 копий/мл) используется точечная (пороговая) оценка — более или менее 70% (с учетом используемого доверительного интервала).

Необходимые сведения для анализа полученных результатов

Основные сведения о пациенте:

- анамнез приема АРТ до назначения схемы первого ряда (моно- или битерапия, например, испытания лекарственных средств, профилактика вертикальной трансмиссии, самостоятельный прием, прием АРТ половым партнером);

- базовая резистентность (генотипирование);

- базовое число CD4 лимфоцитов;

- доля своевременных посещений для получения АРВП за время исследования;

- приверженность схеме терапии первого ряда (по визуально-аналоговой шкале);

- доля своевременных посещений врача (всех назначенных, а не только для получения АРВП);

- характер изменения схемы терапии: удержание на начальной схеме, замена одного из компонентов на препарат того же класса, переход на схему второго ряда (замена в схеме одного или более препаратов на препараты другого класса по отношению к схеме первого ряда);

- стадия ВИЧ-инфекции у пациента по классификации ВОЗ в начале и конце исследования;

- вирусная нагрузка в конце исследования, генотипирование при определяемой ВН;

- статус пациента в конце исследования (продолжение наблюдения, смерть,

выбытие в другой центр, потеря для дальнейшего наблюдения).

Рекомендуемые дополнительные сведения о пациенте:

- наличие туберкулеза;
- уровень CD4, ВН, гемоглобина, печеночные пробы, вес, наличие и/или появление заболеваний, определяющих III–IV стадии по ВОЗ, в динамике с определенной периодичностью (может соответствовать стандартным подходам к мониторингу ВИЧ-инфицированных пациентов на АРТ, принятых в стране);
- другие лекарственные препараты, назначавшиеся пациенту.

Определение временных точек исследования

Начальная точка: дата начала АРТ.

Конечные точки:

- пациент продолжает получать АРТ первого ряда к истечению 12-месячного срока наблюдения (даже в том случае, если происходила замена одного препарата на другой в пределах класса АРВП);
- пациент переведен на АРТ второго ряда;
- пациент прекращает прием АРТ и не возобновляет его до истечения 12-месячного срока наблюдения;
- пациент потерян для последующего наблюдения (т. е. пациент не является в центр в течение 90 и более дней со времени последнего назначенного ему визита до истечения 12-месячного срока наблюдения, но при этом нет информации о том, что пациент он или выбыл в другой центр);
- пациент умер в течение 12 мес. от начала АРТ первого ряда;
- пациент выбыл из центра, где проводится исследование ЛУ ВИЧ, в другой центр, предоставляющий АРТ, все еще продолжая получать АРТ первого ряда.

Особенности исследования ЛУ ВИЧ у детей (дополнительная информация):

- анамнез получения АРВП матерью во время беременности и грудного вскармливания (если оно было);
- оценка адекватности используемых схем с позиции соответствия назначенных доз АРВП весу пациента;
- оценка доступности в центре соответствующих педиатрических лекарственных форм АРВП.

Основные результаты исследования

- определение доли пациентов, у которых через 12 мес. АРТ не развилась ЛУ ВИЧ (целевое значение — не менее 70%);
- описание выявленных мутаций вируса и их сочетаний у пациентов с определяемой к концу исследования ВН;
- определение взаимосвязей между развившейся ЛУ ВИЧ, выявленными мутациями, индивидуальными особенностями пациентов и факторами, определяемыми спецификой центра.

Мониторинг передаваемой (первичной) резистентности ВИЧ

Критерии включения пациентов в исследование:

- должны минимизировать риск попадания в него лиц, инфицированных более трех лет назад и/или когда-либо получавших АРВП с любой целью; они включают:
- возраст в момент выявления ВИЧ-инфекции не старше 25 лет (при наличии

достаточного числа лиц не старше 22 лет), при этом у женщин не должно быть беременностей анамнезе;

- лабораторно подтвержденные острая инфекция или сероконверсия.

При наличии документированной информации дополнительно в исследование могут быть включены лица с документированными отрицательными ранее анализами на ВИЧ (например, доноры), не получавшие АРВП, не имеющие СПИД-маркерных заболеваний, не нуждающиеся в назначении АРТ, имеющие высокий уровень CD4 (более 500), и выявляемые впервые за последние три года факторы риска (ИПП, ПИН и т. п.). Дополнительные критерии могут быть использованы только в случае их рутинной доступности.

Критерии выбора центра для исследования:

- достаточное количество ВИЧ-инфицированных пациентов;
- высокий удельный вес относительно недавно инфицированных (более 20%);
- доступность исследований на ВИЧ-инфекцию в регионе и их проведение, главным образом, не по клиническим показаниям (т. е. не при наличии СПИД-маркерных заболеваний);
- принадлежность к категории учреждений здравоохранения (не должен являться научно-исследовательским центром).

Рекомендуемый сценарий исследования

С учетом распространенности ВИЧ-инфекции в РБ и утвержденного порядка обследования на ВИЧ целесообразно проведение пилотного исследования в крупном городе с отбором пациентов на этапе эпидемиологического расследования и забором пробы крови при первом посещении КДК/КДО (вместе с материалом для других исследований). Отбор последовательных пациентов, удовлетворяющих условиям включения, будет продолжаться до достижения запланированного числа (не менее 14 и не более 47).

Если пороговые уровни для оценки частоты резистентности определены как менее 5, 5–15 и более 15%, используя биномиальный последовательно выборочный метод, можно при относительно небольшом числе исследуемых проб (не более 47) с успехом категоризировать имеющуюся первичную ЛУ ВИЧ для определенной субпопуляции ЛЖВС.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Ошибки при мониторинге РПИ могут быть связаны с ошибками при вводе информации в электронную базу данных. Для предотвращения подобного рода ошибок необходимо ограничить круг лиц, заносящих сведения в базу данных, специально обученным персоналом. На этапе подсчета РПИ можно использовать специальное программное обеспечение, предоставляемое ВОЗ.

Ошибки при генотипировании исключаются при наличии данных по уровню вирусной нагрузки у обследуемых и использовании комбинации программ для обработки результатов генотипирования.