

## **Розширювана інтегрована інтервенція із залучення осіб, які вживають ін'єкційні наркотики, до програм догляду ВІЛ та медикаментозного підтримуючого лікування наркозалежності (HPTN 074): рандомізоване контрольоване дослідження третьої фази щодо здійсненності та дієвості\***

*Вільям С. Міллер, Ірвінг Ф. Гоффман, Бретт С. Ганском, Тран В. Га, Костянтин Думчев, Зубаїрі Джоербан, Скотт М. Роус, Карл А. Латкін, Дейвід С. Метцгер, Кетрін Е. Ланкастер, Вівіан Ф. Го, Сергій Дворяк, Кейті Р. Моллан, Сара А. Рейфейс, Естель М. Півовар-Меннінг, Пол Річардсон, Майкл, Дж. Гадженс, Еріка Л. Гамільтон, Джеремі Шугарман, Сюзан Г. Ешлеман, Гепа Сусамі, Вьет Ан Чу, Самсуріджай Джаузі, Тетяна Кірьязова, Дуонг Д. Буй, Стеффані А. Стратді, Дейвід Н. Бьорнз*

### **Короткий виклад**

**Ключові дані** Серед людей, що вживають наркотики (ЛВІН), спостерігається високий рівень захворюваності на ВІЛ, низький рівень доступу до антиретровірусної терапії (АРТ) та медикаментозного підтримуючого лікування наркозалежності (МПЛ), а також високий рівень смертності. Ми мали на меті провести оцінку здійсненності майбутнього контрольованого дослідження, в основу якого закладено захворюваність на ВІЛ, залучення, утримання та здатність до поглинання інтервенції, а також дієвість гнучкої інтегрованої інтервенції щодо прийому АРТ, пригнічення вірусу та прийому МПЛ.

**Методи** Це передове рандомізоване контрольоване дослідження проводилось у Києві (Україна) на одному сайті на базі громадської організації, у місті Тхайнгуен у В'єтнамі на двох районних сайтах при медзакладах, а також у місті Джакарта в Індонезії на одному сайті при лікарні. ЛВІН, інфіковані ВІЛ (тобто учасники-індекси), та неінфіковані партнери зі вживання ін'єкційних наркотиків були залучені до дослідження як одиниці в рамках мережі ЛВІН; особи відповідали критеріям дослідження, якщо вони були у віці від 18 до 45 років (внесені зміни через 8 місяців після початку дослідження – 18-60 років) та були активними споживачами ін'єкційних наркотиків. Подальші критерії залучення до дослідження для учасників-індексів включали вірусне навантаження 1000 копій на  $\mu\text{L}$ , чи вище, бажання та здатність залучити до дослідження хоча б одного партнера разом із яким він/вона вживає ін'єкційні наркотики, при чому, який би мав бажання взяти участь у дослідженні. Учасники-індекси були розподілені випадковим чином за допомогою комп'ютерної програми через безпечний Інтернет портал у співвідношенні (3:1) до групи, яка отримувала стандартний набір медпослуг, або ж до групи інтервенції, зі стратифікацією по сайтах. Засліплення розподілу не було можливим зважаючи на природу інтервенції. Інтервенція складалась із механізму системної навігації, психосоціального супроводу, а також АРТ не залежно від рівня CD4. Були залучені місцеві програми надання АРТ та МПЛ. Учасники знаходились під наглядом 12-24 місяців. Ключовою метою було провести оцінку здійсненності майбутнього рандомізованого контрольованого дослідження. Для досягнення цієї мети ми розглянули наступні кінцеві показники:

---

\*William C Miller, Irving F Hoffman, Brett S Hanscom, Tran V Ha, Kostyantyn Dumchev et al. A scalable, integrated intervention to engage people who inject drugs in HIV care and medication-assisted treatment (HPTN 074): a randomised, controlled phase 3 feasibility and efficacy study. *Lancet* 2018; 392: 747–59

захворюваність на ВІЛ серед ін'єкційних партнерів у групі, яка отримувала стандартний набір медпослуг, та рівень залучення та утримання ВІЛ інфікованих ЛВІН та їхніх ін'єкційних партнерів, а також розширення інтегрованої інтервенції. Дослідження також було розроблено з метою проведення оцінки здійсненності, виявлення перешкод та можливостей для розширення інтегрованої інтервенції. Кінцеві показники пройшли оцінку в рамках модифікованої вибірки із «наміром отримувати лікування» після вилучення учасників, які не відповідають критеріям. Це дослідження було зареєстровано на сайті ClinicalTrials.gov, NCT02935296, воно має статус активного, але не проводить набір нових учасників.

**Результати** У період із 5 лютого 2015 по 3 червня 2016 скринінг пройшли 3343 потенційних учасників-індексів, із числа яких 502 (15%) відповідали критеріям та були залучені до дослідження. Були отримані дані про 1171 ін'єкційних партнерів і 806 (69%) відповідали критеріям та були залучені до дослідження. Учасники-індекси були випадково розподілені до групи інтервенції (126 [25%]) та групи, що отримувала стандартні медичні послуги (376 [75%]). На 52-му тижні більшість учасників-індексів, які на той час залишались живими, (389 [86%] із 451) та партнерів (567 [80%] із 710) знаходились у програмі і прийом АРТ згідно зі свідченнями самих пацієнтів був вищим серед учасників-індексів у групі інтервенції, у порівнянні з групою, що отримувала стандартний набір послуг (співвідношення ймовірності [СЙ] 1·7, 95% ДІ 1·4–1·9). Вірусна супресія також була вищою у групі інтервенції у порівнянні із групою, що отримувала стандартної допомоги (СЙ 1·7, 95% ДІ 1·3–2·2). Учасники-індекси у групі інтервенції повідомляли про вищий рівень користування послугами МПЛ на 52-му тижні, у порівнянні із групою, що отримувала стандарт допомоги (СЙ 1·7, 95% ДІ 1·3–2·2). Було зареєстровано сім випадків інфікування ВІЛ, і всі вони були серед ін'єкційних партнерів у рамках групи, що отримувала стандартний набір медпослуг, (у рамках інтервенції захворюваність 0·0 на 100 пацієнт-літ, 95% ДІ 0·0–1·7; захворюваність у групі отримання стандартних послуг 1·0 на 100 пацієнт-літ, 95% ДІ 0·4–2·1; різниця рівня захворюваності –1·0 на 100 пацієнт-літ, 95% ДІ –2·1 до 1·1). Ніяких серйозних негативних наслідків як результат проведення інтервенції зареєстровано не було.

**Тлумачення** Це передове дослідження служить доказом того, що інтервенція зі здатністю до адаптації та із потенціалом до розширення сприяє підвищенню рівня прийому АРТ та МПЛ, а також сприяє зниженню рівня смертності серед ЛВІН. Низький рівень захворюваності ВІЛ у обох групах становить проблему для майбутнього рандомізованого контрольованого дослідження, разом із цим, враховуючи високий рівень ефективності інтервенції, потрібно зважити на її впровадження серед ЛВІН, що живуть з ВІЛ.

## Контекст дослідження

### Доказова база, що передувала даному дослідженню

Ми провели пошук на ресурсі PubMed 5 квітня 2018 року з метою віднайти публікації англійською мовою, при чому ми не накладали обмежень щодо початкової дати, і послуговувались такими термінами, як «опіоїдна замісна терапія», «зловживання наркотиками, ін'єкційне», «антиретровірусна терапія, високоактивна», «ВІЛ», «стабільне надання лікування», «рандомізоване контрольоване дослідження», «орієнтація пацієнта» та «інтервенція». Ми отримали та провели аналіз 72 статей. Це були інтервенції із пошуку, тестування та лікування в рамках надання послуг із догляду за ВІЛ та подібних програм зниження шкоди у рамках надання медикаментозного лікування наркозалежності (МПЛ), які були впроваджені у різноманітних контекстах, при чому в основному вони призводили до того, що програми починали привертати більше пацієнтів та підвищували свій рівень утримання клієнтів у програмах догляду, а також призводили до явного зниження захворюваності на ВІЛ за результатами досліджень методом спостереження. Ми знайшли докази того, що програми самостійного звернення та вуличні аустріч програмами для встановлення зв'язку з універсальними програм антиретровірусної терапії (АРТ) у Ванкувері (Канада), а також інтервенція, покликана знизити рівень різнопланового ризику інфікування ВІЛ та стигматизації, у В'єтнамі обидві призвели до зниження рівня смертності серед людей, які вживають ін'єкційні наркотики (ЛВІН). Одне із рандомізованих контрольованих досліджень у США серед ЛВІН, інфікованих ВІЛ, які вже отримували догляд, дійшло висновку, що застосування обмеженої в часі когнітивної поведінкової терапії у рамках інтервенції підвищувало рівень прихильності до прийому медпрепаратів у порівнянні із посиленням лікуванням.

### Практична користь цього дослідження

Наскільки нам відомо, наші розвідки є першими у своєму роді в галузі дослідження та комплексного документування дієвості механізмів орієнтування у рамках систем та психосоціального супроводу щодо розширення АРТ, розширення МПЛ, смертності та перспективного аналізу передачі ВІЛ серед ЛВІН, які інфіковані ВІЛ. Гнучка інтегрована інтервенція щодо орієнтації в рамках систем та надання психосоціального супроводу мала значний вплив на розширення програм АРТ та МПЛ, а також загальний рівень смертності, при чому ця інтервенція несе в собі потенціал щодо впливу на сероконверсію. В основу інтервенції покладено теоретичні засновки підтримувальної теорії та мета-теорію соціально-когнітивних змін поведінки разом із поширенням інноваційних підходів. Теоретичні засновки нашого рандомізованого контрольованого дослідження в загальному сенсі служать підтвердженням висновкам, отриманим в основному методом спостереження, згідно з якими розширення АРТ та МПЛ серед ЛВІН призводять до зниження рівня смертності та інфікування ВІЛ. Більш того, високі темпи розширення АРТ на 26-му тижні серед учасників інтервенції несуть у собі значний потенціал у плані роботи із цією групою, яка в значній мірі стигматизована, із досягнення цілей ВООЗ щодо розширення рівня покриття АРТ до 90% до 2020. Не зважаючи на те, що ця інтервенція значно не відрізнялась від видів діяльності, що впроваджуються в рамках програм лікування ВІЛ по всьому світові, наша системна оцінка результатів може служити взірцем того, як можна проводити моніторинг програмних даних та вносити зміни у види діяльності, що спрямовані на пригнічення вірусу та розширення АРТ серед ЛВІН, які інфіковані ВІЛ.

### Висновки із усіх наявних даних

Упровадження у майбутньому контрольованого дослідження із подібними теоретичними засновками буде проблемним із причин низького рівня захворюваності на ВІЛ серед ін'єкційних партнерів, які не були інфіковані ВІЛ. Розширення послуг АРТ та МПЛ у поєднанні із стандартним набором послуг із зниження шкоди для ЛВІН, які інфіковані ВІЛ, можливо, знизить рівень смертності серед ЛВІН із ВІЛ, а також, теоретично, серед їхніх ін'єкційних партнерів. Для того, аби охопити цю групу, мають бути розроблені інноваційні, гнучкі розширювані програми, при чому такі, що не потребують значних фінансових вливань, із метою підтримки безперервного прийому препаратів АРТ та МПЛ. Також, згідно з існуючими даними щодо передачі ВІЛ серед гетеросексуальних пар, а також згідно з останніми висновками нашого дослідження, розширення АРТ скоріше всього призведе до зниження передачі ВІЛ серед ЛВІН. Перед упровадженням потрібно провести попередні дослідження на національному рівні, аби визначити найефективніші підходи та розробити інтервенцію, яка була би максимально дієвою.

## Введення

Особи, які вживають ін'єкційні наркотики, складають непропорційно високу частку ВІЛ інфікованих пацієнтів та відповідно мають високий рівень захворюваності та смертності.<sup>1,2</sup> Захворюваність на ВІЛ та рівень поширення інфекції залишаються високими серед ЛВІН, особливо в Південно-Східній Азії, регіонах Центральної Азії та в Східній Європі.<sup>3,4</sup> Епідемія ВІЛ серед ЛВІН продовжує розвиватись як результат низького охоплення тестуванням на ВІЛ, недостатнього доступу до та провадження діяльності із профілактики та лікування ВІЛ, низького рівня доступу до лікування зловживання наркотичними препаратами та послуг зі зниження шкоди, а також як наслідок постійної наявності соціальних перешкод, як то соціальна стигматизація та законодавча система, в основу якої покладено каральні принципи.<sup>5-7</sup>

ЛВІН, інфіковані ВІЛ, часто залучаються до програм лікування ВІЛ уже на пізніх стадіях розвитку захворювання.<sup>8-10</sup>

Розширення масштабів цього залучення до програм лікування ВІЛ допоможе підвищити рівень покриття антиретровірусною терапією (АРТ), сприяти пригніченню вірусу, підвищити рівень виживання, та, можливо, знизити рівень передачі інфекції партнерам із уживання ін'єкційних наркотиків, які ВІЛ не інфіковані.<sup>11-13</sup>

Цей потенційно закладений вплив може бути посилено у разі, якщо ЛВІН також будуть отримувати послуги із медикаментозного лікування залежності (МПЛ) та програм зменшення шкоди.<sup>14-17</sup>

У рамках програми Мережі клінічних досліджень профілактики ВІЛ (HPTN 074) ми запланували провести оцінку здійсненності та впливу інтегрованої гнучкої інтервенції, яка має розширити доступ для пацієнтів, які розпочинають курси АРТ та МПЛ, із кінцевою метою зниження рівня передачі ВІЛ від інфікованих ЛВІН до їхніх ін'єкційних партнерів, які ВІЛ не інфіковані. Ця інтегрована інтервенція була розроблена таким чином, аби її можна було розширити у масштабі, також вона містить механізми орієнтування в рамках систем, гнучкі програми психосоціального супроводу, а також доступ до АРТ не залежно від рівня клітин CD4. В цих розвідках ми мали на меті провести оцінку здійсненності масштабнішого дослідження профілактики ВІЛ, запланованого за майбутнє, та визначити, чи здатна інтервенція поліпшити рівень прийому АРТ, пригнічення вірусу та прийому МПЛ.

## Методи

### Теоретичні засади дослідження та учасники

Це перше в своєму роді рандомізоване контрольоване дослідження проводилось на низці дослідних майданчиків, і було розроблено з метою досягнення висновків як щодо здійсненності, так і щодо дієвості результатів; проводились розвідки на трьох дослідних локаціях, а саме в Києві в Україні (один сайт неурядової організації в рамках спільноти), у місті Тхайгнуен у В'єтнамі (два районних медзаклади), а також у місті Джакарта в Індонезії (один сайт на території лікарні). Ми обирали для цього дослідження локації, орієнтуючись на епідемію ВІЛ, що розвивається серед ЛВІН, а саме у регіонах із високим рівнем поширення ВІЛ чи захворюваності, або ж обох цих факторів, а також зважаючи на доступність МПЛ. Детальний опис вибору методів подано у додатку. Протоколи дослідження були схвалені експертними радами наступних організацій: Український інститут політики громадського здоров'я (Україна), Експертна комісія із питань етики у рамках біомедичних досліджень при Школі громадського здоров'я у місті Ханой (В'єтнам), Комітет із питань етики при кафедрі медицини Індонезійського Університету/Лікарні імені Чипто Мангункусмо (Індонезія), а також Експертною комісією Університету штату Північної Кароліни.

Ми залучали учасників як одиницю мережі ЛВІН, де до складу одиниці входить один ВІЛ інфікований споживач ін'єкційних наркотиків та до п'яти ін'єкційних партнерів, які ВІЛ не інфіковані. Учасники відповідали критеріям у разі, якщо вони були у віці від 18 до 45 років, де верхня вікова границя була підвищена після перерахунку до 60 років на 8-му місяці з початку

дослідження, були активним споживачем ін'єкційних наркотиків (на початку визначенням критерію служила самозвітність про ін'єкційне вживання наркотиків, приблизно два, чи більше рази на тиждень протягом трьох попередніх місяців та здатність показати на тілі найостанніші сліди від уколу, що має бути засвідчено учасниками дослідження; згідно із змінами, що були внесені 8 місяців після початку дослідження – це 12 чи більше випадків ін'єкційного вживання наркотиків протягом трьох останніх місяців та принаймні шість разів протягом останнього місяця, а також статус ЛВІН згідно із думкою працівників сайту), не мали наміру переїхати із регіону проведення дослідження протягом, принаймні, одного року після залучення до програми дослідження, а також здатність та бажання надати письмову поінформовану згоду. Учасники були розділені на групи учасників-індексів, які були інфіковані ВІЛ, та їхніх ін'єкційних партнерів, у яких ВІЛ не було виявлено. Критерії відповідності щодо учасників-індексів були такими: ВІЛ інфекція на етапі скринінгу згідно із місцевими стандартами тестування на ВІЛ, вірусне навантаження 1000 копій на  $\mu\text{L}$  чи вище на етапі скринінгу згідно із місцевими стандартами тестування зважаючи чи не зважаючи на самозвітність щодо вживання АРТ на цей час (особи, які самостійно повідомляли про стабільне вживання АРТ та щоденний прийом лікарських препаратів більше скринінгу не підлягали), бажання та здатність ідентифікувати, відшукати та залучити до дослідження принаймні одного ін'єкційного партнера в рамках мережі, який не був би інфікований ВІЛ, який би відповідав критеріям залучення до дослідження, а також мав бажання брати участь у видах діяльності в рамках інтервенції. Вісім місяців із початку дослідження було додано критерій, що вимагає наявності рівня клітин CD4 вище 50 клітин на  $\mu\text{L}$  як результат високого рівня передчасної смертності серед учасників із рівнем CD4 50 клітин на  $\mu\text{L}$ , чи нижче. Критерієм залучення до дослідження для партнерів, у яких ВІЛ не було виявлено, слугувало підтверджені відносини, в рамках яких вони вживали ін'єкційні наркотики разом із учасником-індексом, згідно із ідентифікаційними картками направлення чи фізичними свідченнями, що співпадають, а також відсутність ВІЛ інфекції. Критерії виключення із дослідженнями містили видимі психологічні розлади чи інтелектуальну затримку, яка могла би обмежити здатність учасника розуміти суть процедур дослідження, чи будь-який інший розлад, який зробив би участь у дослідженні небезпечною, згідно з думкою експерта дослідження, попередня чи поточна участь у клінічному дослідженні вакцини проти ВІЛ, а також для учасників-індексів – у минулому чи на цей час бути партнером іншого учасника-індекса у рамках дослідження. Повний перелік критеріїв виключення у протоколі дослідження.

Всі учасники дослідження надали письмову поінформовану згоду, складену на місцевій мові, або ж англійською за бажанням.

Кожен учасник-індекс отримав роз'яснення, що його ін'єкційному партнерові(-ам), якого(-их) було запрошено до дослідження, і у якого(-их) інфекції виявлено не було, буде повідомлено у процесі отримання згоди про наявність у індекса інфекції ВІЛ.

Способи пошуку учасників-індексів містили направлення із сайтів тестування на ВІЛ, аутріч роботу в рамках спільноти, а також направлення від інших ЛВІН у рамках їхніх мереж ін'єкційних споживачів. Працівники із пошуку в рамках роботи аутріч були набрані із числа спільноти та програм зниження шкоди, які ознайомлені із динамікою всередині спільнот ЛВІН. Перед тим, як розпочати скринінгові візити, на доскринінговому етапі працівники послуговувались списком критеріїв, який містив питання, що стосуються віку та активного вживання наркотиків. Потенційним учасникам-індексам ставили завдання розповсюдити дані про дослідження серед інших ЛВІН у рамках своєї мережі.

Після підтвердження наявності ВІЛ, учасників-індексів просили ідентифікувати та описати членів їхньої мережі ін'єкційного вживання, їм видавали ідентифікаційні картки направлення, надавали консультації щодо розкриття свого ВІЛ статусу, а також радили супроводжувати партнерів мережі до дослідницького сайту з метою підвищення ефективності залучення. Учасники-індекси на свій розсуд обирали, якому ін'єкційному партнерові надати направлення.

Учасникові-індексів можна було послідовно залучити до п'яти ін'єкційних партнерів, у яких не було виявлено ВІЛ. Ін'єкційними партнерами могли бути статеві партнери, але особи, які були виключно статевими партнерами, до дослідження не залучались.

Аби мережі споживачів ін'єкційних наркотиків не пересікались, мережеві партнери, які були рекомендовані, але не підійшли так як були інфіковані ВІЛ, не мали права на проходження скринінгу як учасники-індекси, за виключенням, коли індекс, який надав рекомендацію, не ставав учасником програми. Ін'єкційні партнери, які не мали ВІЛ, не могли вступити до програми як індекси, якщо у них відбулась сероконверсія у ході дослідження. Партнери могли залучатись до програми тільки у зв'язці з одним учасником-індексом.

Учасники-індекси із числом партнерів, що було менше за п'ять, могли залучити нових пізноприбулих ін'єкційних партнерів аж до останнього запланованого відвідування локації дослідження, що передуює їхньому заключному візиту. В разі, якщо партнерство у рамках мережі було перервано, учасник-індекс отримував завдання запросити нового пізноприбулого партнера, аби замінити партнера, який вибув.

Учасники-індекси отримували скромне фінансове заохочення у разі успішного залучення партнерів. Учасники-індекси та ін'єкційні партнери у рамках мережі отримували компенсацію за витрачений час та участь, розміри компенсації варіювались залежно від сайту та були схвалені експертними радами організацій.

### **Рандомізація та не розкриття завдання**

Учасники-індекси були приписані випадково за допомогою послідовності, згенерованої комп'ютерною програмою, доступ до якої було надано через безпечний Інтернет портал, до групи, яка отримувала стандартний набір медпослуг, або ж до групи інтервенції (3:1). Рандомізація була стратифікована за сайтами, а в її основу була покладена блочна система. Учасники були приписані до дослідних груп асистентом дослідження, який також мав змогу роздати опитувальники. Ніхто із осіб, залучених до надання інтервенції, не брав участі в процесі рандомізації. Не розкриття завдання не було можливим зважаючи на природу інтервенції.

### **Процедури**

Учасники-індекси в групі надання стандартного набору медпослуг отримували направлення до функціонуючих закладів лікування ВІЛ та надання МПЛ, де вони отримували в основному метадон, адже бупренорфін менш поширений в Україні та Індонезії, а у В'єтнамі його взагалі немає. Вони також отримували стандартний пакет послуг із зниження шкоди згідно із національними рекомендаціями, а також пакет послуг ВООЗ для ЛВІН, 18,19, до якого входить тестування та консультування на ВІЛ, направлення на АРТ у відповідності з національними рекомендаціями, а також діагностування та лікування інфекцій, які передаються статевим шляхом, вірусного гепатиту В, вірусного гепатиту С й туберкульозу за потреби. Послуги зниження шкоди під час кожного відвідування містили направлення до програми лікування зловживання наркотичними препаратами чи залежності, направлення до програми обміну шприців, консультаційні послуги зі зниження ризику під час ін'єкційного вживання препаратів, а також консультаційні послуги зі зменшення ризику під час статевих актів, в тому числі доступ до презервативів. Дослідна програма напряму ніяких медичних послуг не надавала.

Початок АРТ у рамках групи, що отримувала стандартний пакет послуг, залежав від основних національних рекомендацій. Після грудня 2015 року ЛВІН на всіх трьох сайтах мали право отримувати АРТ не залежно від рівня клітин CD4 як особи із підвищеним ризиком. До грудня 2015 року кваліфікаційний критерій в Україні було обмежено до учасників із рівнем клітин CD4 350 клітин на  $\mu\text{L}$ , або ж нижче.

Учасники-індекси у групі інтегрованої інтервенції отримували стандартний пакет послуг зі зниження шкоди, а окрім цього наступні інтервенції: орієнтування в рамках систем з метою поліпшення взаємодії, утримання в програмах та прихильність до лікування ВІЛ та МПЛ, а

також обговорення транспортних маршрутів із за потреби оплата будь-яких необхідних лабораторних аналізів (як то туберкульозна проба) та проїзду, психосоціальний супровід із використанням мотиваційного інтерв'ювання, вирішення проблем, розвиток навичок, а також поставлення задач із метою пришвидшення початку АРТ та МПЛ, і за умови початку лікування – формування прихильності до прийому медпрепаратів, а також початок курсу АРТ не залежно від рівня клітин CD4, як було підтверджено місцевим Міністерством охорони здоров'я на кожному із сайтів на початку дослідження.

На початку спеціалісти зі орієнтування в рамках систем спілкувались із учасниками-індексами, приписаними до групи інтервенції, двічі особисто чи телефоном. Наступні зустрічі були організовані в особистому форматі, телефоном чи за допомогою СМС згідно із потребами, які формулювали учасники, чи які помічав спеціаліст із орієнтування. Ключовою метою спеціаліста з орієнтування було вирішити проблеми особистісного чи системного характеру, що стоять на заваді участі у програмах АРТ та МПЛ, як то записати на прийом, допомога із медичними паперами, а також консультації із питань пов'язаних зі здоров'ям. Спосіб та частота взаємодії варіювалась учасником.

Учасники-індекси у групі інтервенції були принаймні два рази відвідали консультації із психосоціальної підтримки. Темою першого прийому була в основному АРТ, а другого – прихильність до АРТ та МПЛ. З метою визначення необхідності наступних прийомів консультант послуговувався стандартним списком для оцінки потреб індексу на теми зниження ризику, початку курсу прийому медпрепаратів та утримання в програмі, питання лікування ВІЛ, прихильності до АРТ та МПЛ, депресивні стани, алкогольна залежність та наявність соціальної підтримки. Із учасниками-індексами за бажанням проводились додаткові мотиваційні сесії, приблизно через один місяць та 3 місяці після залучення до програми. Сесії були розроблені, аби відповідати потребам учасника та могли охоплювати різнопланову тематику. Учасники-індекси могли самостійно звертатись за консультаціями, або ж їх міг направляти спеціаліст із орієнтування. Обов'язки спеціалістів із орієнтування та консультантів, а також зміст консультаційних прийомів були внесені до Керівництва інтервенції (див. додаток).

Всім учасникам-індексам було повідомлено, що вони можуть приводити із собою на консультації та на зустрічі із спеціалістом із орієнтування особу, яка надає їм підтримку в соціальному плані (як то член сім'ї, статевий партнер, друг), разом із цим це не було обов'язковою умовою. Роль особи, що надає підтримку, була в тому, аби допомогти учаснику-індексу розпочати курс АРТ та МПЛ, а також стимулювати його прихильність.

Всі сайти обрали об'єднати в одній особі спеціаліста з орієнтації та психолога-консультанта. Рівень освіти спеціалістів із орієнтування та психологів варіювались від кваліфікації, нижчої від ступеня бакалавра, до рівня професійного лікаря, кожен із спеціалістів мав відповідний досвід у галузі надання послуг із лікування залежності.

Ін'єкційні партнери в обох групах отримували стандартний пакет послуг зі зниження шкоди, до якого входило направлення на МПЛ згідно із національними рекомендаціями. Ін'єкційні партнери учасників-індексів у групі інтервенції не мали безпосереднього доступу до видів діяльності інтервенції.

### **Збір даних**

Учасники-індекси та їхні ін'єкційні партнери пройшли через процес опитування на етапі скринінгу, залучення до програми, по завершенню першого місяця зі вступу до програми, щоквартально та під час завершального візиту. Учасники залишались під спостереженням 12-24 місяців, протягом принаймні 12 місяців, де подальші заходи моніторингу варіювались у залежності від дати вступу до програми. Ін'єкційні партнери залишались під спостереженням, поки їхній індекс не залишав програму, помирав, чи завершував дослідження. Підготовлені співробітники дослідження проводили опитування учасників із використанням толерантних підходів. Питання стосувались демографічних характеристик, ризикованої поведінки,

пов'язаної з ін'єкційним вживанням, вживання наркотичних препаратів, кваліфікаційних критеріїв лікування вживання наркопрепаратів, тестування на ВІЛ та історії лікування, статевої поведінки, перешкод та можливостей вживання наркопрепаратів та лікування ВІЛ, а також даних про соціальну мережу.

Смертельні випадки досліджувались систематично групою дослідників на місцях з метою визначення обставин та причин смерті, якщо такі були в наявності. Причина кожного смертельного випадку була окремо визначена двома із трьох незалежних лікарів-інфекціоністів, у разі неспівпадіння думки двох лікарів, третій експерт виконував роль судді.

Учасники-індекси та ін'єкційні партнери здавали кров під час кожного відвідування локації дослідження, а також аналіз сечі під час кожного відвідування, окрім скринінгу. Зразки сечі зберігались для проведення аналізів централізовано з метою виявлення слідів вживання наркопрепаратів та метадону. Аналіз рівня клітин CD4 для учасників-індексів проводився на місцях під час скринінгу та на 6, 12, 18, а також 24-му місяці. Вірусне навантаження ВІЛ для учасників-індексів проводився на місцях під час скринінгу. Аналізи на вірусне навантаження при зарахуванні до програми, на 6, 12, 18, а також 24-му місяці були проведені ретроспективно при Центрі лабораторних досліджень проекту HPTN, що в місті Балтімор, штат Меріленд (США). Центр лабораторних досліджень проекту HPTN ретроспективно підтвердив результати аналізів на ВІЛ на місцях, у тому числі всі випадки сероконверсії за допомогою аналізів, схвалених Адміністрацією із нагляду за харчовими продуктами та медпрепаратами США (див. додаток). Час сероконверсії був визначений через повторну оцінку відвідувань, що передували сероконверсії ВІЛ, за допомогою аналізу четвертого покоління ELISA та ПЦР на ВІЛ (див. додаток).

### **Результати у довгостроковій перспективі**

Ключовою метою було вивчити здійсненність майбутнього рандомізованого контрольованого дослідження шляхом визначення рівня захворюваності на ВІЛ серед ін'єкційних партнерів учасників-індексів та провести оцінку залучення до програми та утримання в ній ЛВІН, які інфіковані ВІЛ, та їхніх ін'єкційних партнерів, у яких інфекції не виявлено, а також провести оцінку здійсненності, наявності бар'єрів та потенціалу до розширення інтервенції на 26 і 52-му тижні.

Ключові кінцеві показники другого порядку були вплив інтегрованої інтервенції у порівнянні зі стандартним пакетом медпослуг, на початок та продовження курсу лікування АРТ та МПЛ згідно із самозвітністю, а також на пригнічення вірусу.

Аналіз захворюваності на ВІЛ серед партнерів учасників-індексів у групі інтервенції був наступним вторинним завданням. Вторинними завданнями іншого плану, які будуть міститись у майбутній науковій статті є оцінка масштабів та рівня стабільності мереж споживачів наркотиків, вивчення соціальної шкоди та плюсів, а також філогенетичні дані для визначення динаміки інфікування ВІЛ (збережено зразки плазми ВІЛ позитивних пацієнтів, чи тих пацієнтів, які стали ВІЛ позитивними у ході дослідження).

### **Статистичний аналіз**

Ми розрахували розмір вибірки цього передового дослідження, аби досягти високого рівня точності щодо оцінки захворюваності на ВІЛ під час проведення дослідження серед ін'єкційних партнерів учасників-індексів, які були приписані до групи, що отримувала стандартний пакет медпослуг, також аби мати 90% здатність визначити явні впливи інтервенції на розширення АРТ, пригнічення вірусу та розширення МПЛ; дослідження не було розроблено, аби мати достатню здатність для проведення оцінки ефективності інтервенції щодо зниження рівня передачі ВІЛ. Ми зробили припущення, що на рік 10% пацієнтів вибуватимуть з-під нагляду, коли в групі, яка отримує стандартний пакет медпослуг, знаходиться приблизно 563 мережевих ін'єкційних партнерів; тому згідно з даними спостереження загальний рівень захворюваності на ВІЛ у числі трьох випадків на 100 пацієнт-



літ (приблизно 21 сероконверсія ВІЛ загалом) дасть змогу оцінити рівень випадків ВІЛ у групі, що отримувала стандартний пакет меддопомоги у відповідності зі строгим 95% ДІ при 1-8-4-5.

Ми використовували описову статистику для ілюстрації процесу залучення до інтервенції, утримання в ній та розширення інтервенції. Ми використовували модифіковану групу із «наміром отримувати лікування» для проведення всіх видів аналізу, визначену як всі рандомізовані пацієнти, які відповідали критеріям згідно з результатами аналізу на ВІЛ після залучення до програми і які мали партнера, який відповідав критеріям, після здачі цього аналізу. Ключовими заходами, що забезпечили дієвість інтервенції, були початок та продовження курсу АРТ, пригнічення вірусу та початок й продовження курсу МПЛ, кожен із цих заходів проходив оцінку на 26 та 52-му тижні; а також час до початку курсу АРТ, пригнічення вірусу та початку курсу МПЛ. Заходи АРТ та МПЛ фіксувались згідно зі самозвітністю. Не зважаючи на те, що це не було заздалегідь запланованим кінцевим показником, але ми провели оцінку та порівняння рівня смертності серед груп, що отримували лікування. Пригнічення вірусного навантаження враховувалось на двох етапах: менше 40 копій на  $\mu\text{L}$  та менше 1000 копій на  $\mu\text{L}$ . Не зважаючи на те, що дослідження не було розроблено, аби мати здатність проводити порівняння статистичних даних по сайтам, ми запланували описовий аналіз по сайтам щодо основних заходів.

Ми використовували співвідношення ймовірностей (СЙ), аналогічні до співвідношення захворюваності на певній точці часу, аби порівняти частку учасників-індексів, які залишалися в живих, та згідно з їхніми власними свідченнями приймали АРТ, мали певне вірусне пригнічення, а також самостійно свідчили про прийом МПЛ на 26 та 52-му тижні. Ми провели оцінку співвідношення ймовірностей за допомогою моделі логнормального розподілення, включаючи сайт дослідження як коваріату. Вважалось, що учасники-індекси, які помирали до відвідування, запланованого на 26 та 52-му тижнях, не були на АРТ чи МПЛ та мали пригнічення вірусу. Ми провели розрахунок співвідношення ризиків (СР) для часу до початку курсу АРТ, пригнічення вірусу та початку курсу МПЛ протягом всього періоду знаходження під наглядом із використанням розподільної моделі ризиків, стратифікованої за сайтами дослідження, де смертельний випадок вважався конкуруючим ризиком. 20 У рамках аналізу часу до реалізації події ми не зважали на пацієнтів, які досягли довгостроковий цільовий результат на базовій лінії (щодо АРТ, чи МПЛ, або ж вірусного пригнічення).

Ми провели оцінку рівня смертності по групам дослідження протягом всього періоду проведення дослідження за допомогою пропорційної моделі дослідження ризиків Коха, де сайт дослідження слугував стратифікаційною перемінною. Ми провели оцінку моделі Коха щодо значних похибок щодо припущень пропорційних ризиків – за результатами ніяких похибок не виявлено.

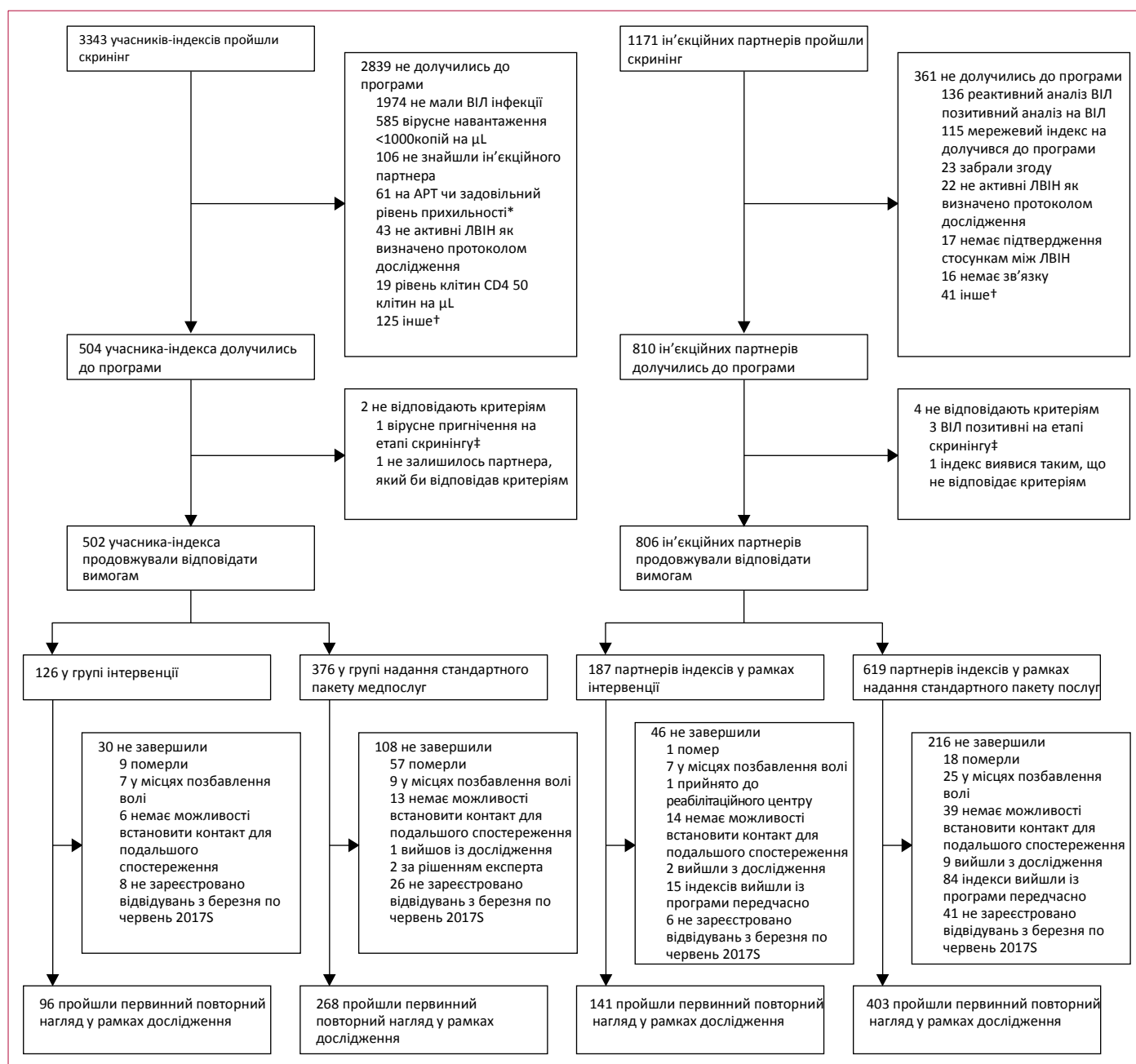
Ми послуговувались 0.05 рівнем можливості а також двоаспектними 95% довірочними інтервалами без адаптації щодо багатопланового тестування. Ми використовували строгі довірочні інтервали Пуассона щодо рівня захворюваності на ВІЛ і ми розбудували строгий 95% довірочний інтервал для міжгрупової диференціації захворюваності на ВІЛ шляхом інвертування строгого критерію, припускаючи, що захворюваність на ВІЛ в обох групах були на незмінному рівні протягом часу. Ми розбудували всі інші довірочні інтервали за допомогою методу Вальда. Аналіз відбувався за допомогою Linux SAS 9.4 (SAS/STAT 14.2, Cary, NC, США) та R версії 3.4.3. Це клінічне дослідження зареєстровано на ресурсі ClinicalTrials.gov, NCT02935296, воно має статус активного, але не проводить набір нових учасників.

### **Внесок джерела фінансування**

Донорська організація, що підтримала дослідження розглянула та схвалила протокол та зміни до протоколу. Донорська організація була залучена до розробки дослідження та розглянула заключний звіт, але не брала участі у зборі даних та аналізі даних. Кожен відповідний автор мав повний доступ до всього масиву даних дослідження та ніс відповідальність за передачу даних для публікації.

## Результати

По всіх сайтах між 5 лютим 2015 року та 3 червня 2016 скринінг пройшли 3343 потенційних учасників-індексів, із яких 504 (15%) ВІЛ інфікованих ЛВІН було залучено як учасники-індекси (див. Діаграму 1).



**Діаграма 1: Структура дослідження**

Перед залученням до програми потенційний учасник може проходити скринінг декілька разів. Всі причини, за якими особа не вступила до програми у ході певного скринінгу зводяться воедино. Учасники могли мати більше, ніж одну причину, із якої вони не вступили до програми. АРТ – антиретровірусна терапія. СІН – споживання ін'єкційних наркотиків. ЛВІН – особи, що вживають ін'єкційні наркотики \*На АРТ, чи задовільний рівень прихильності згідно з самовітністю служили заміною низького вірусного навантаження. †У тому числі: не завершено процес скринінгу, завершення періоду, переїхав, вийшов із програми, не має бажання слідувати вимогам програми, смертельний випадок, у місцях позбавлення волі, чи заарештовано, прийнято до реабілітаційного центру, а також участь у іншому дослідженні ВІЛ. ‡Підтверджувальний аналіз при Центрі лабораторних досліджень проекту HPTN свідчить про те, що учасник не відповідає вимогам дослідження щодо участі в програмі §Не надано конкретної причини передчасного виходу з запланованих заходів моніторингу.

Двоє індексів, які увійшли до програми, в подальшому були виключені: один як результат ретроспективного аналізу тому що був у стані вірусного пригнічення на час скринінгу, а інший тому що не міг надати доказів наявності ін'єкційних партнерів, які би відповідали вимогам. Із 502 учасників-індексів, що лишились та відповідають вимогам, 194 (39%) були залучені у місті Тхайгнуен у В'єтнамі, 187 (37%) в місті Києві в Україні та 121 (24%) у місті Джакарта в Індонезії. 1171 ін'єкційного партнера було рекомендовано, з цього числа 810 (69%) були залучені до програми. Після залучення до програми четверо партнерів було виключено: трьох ретроспективно визначили як інфікованих ВІЛ на етапі скринінгу (див. додаток), а інший був партнером індекса, залученого до програми, але такого, що не відповідає вимогам із причин вірусного пригнічення. Таким чином, 806 партнерів були залучені до аналізу. Учасники-індекси залучали в середньому 1.6 (СВ 0.79) партнерів кожен. 652 (81%) партнерів залучились на базовій лінії і 154 (19%) залучились під час планових заходів моніторингу свого індекса. Демографічні та клінічні характеристики на базовій лінії мало відрізнялись у рамках групи інтервенції та групи, що отримувала стандартний пакет послуг (таблиця 1). Серед учасників-індексів 427 (85%) ідентифікували себе як чоловіки. Більшість учасників-індексів, які ідентифікували себе як жінки були залучені до програми в Україні (63 [84%] із 75). Медіанний вік учасників-індексів становив 35 років (МКІ 31–38). На базовій лінії медіанне вірусне навантаження було 4.6 log<sub>10</sub> копій на  $\mu\text{L}$  (МКІ 4.0–5.0), медіанний рівень CD4 клітин був 293 клітин на  $\mu\text{L}$  (МКІ 166–463).

402 (80%) учасників-індексів визнали на базовій лінії, що вони мало що знають про АРТ. Тільки 109 (22%) учасників-індексів повідомляли про поточну участь у програмах МПЛ на етапі залучення. Демографічні характеристики ін'єкційних партнерів мало відрізнялись від таких учасників-індексів (таблиця 1); 716 (89%) залучених партнерів ідентифікували себе як чоловіки, а медіанний вік складав 33 роки (МКІ 29–39). Не так багато залучених партнерів повідомляли про поточну участь у програмах МПЛ (150 [19%]).

Учасників-індексів у випадковому порядку приписували до групи, що отримувала стандартний пакет медпослуг, (376 [75%]) чи групи інтервенції (126 [25%]). Групи були розподілені на кожному сайті із подібним пропорційним відношенням: у В'єтнамі 145 (75%) були віднесені до групи стандартного набору послуг, а 49 (25%) до групи інтервенції; в Україні – 140 (75%) були віднесені до групи стандартного набору послуг, а 47 (25%) до групи інтервенції; та в Індонезії 91 (75%) до групи стандартного набору послуг, а 30 (25%) до групи інтервенції.

Жоден ін'єкційний партнер не інфікувався ВІЛ у групі інтервенції (немає випадків на 216.2 пацієнт-літ; захворюваність 0 на 100 пацієнт-літ, 95% ДІ 0.0–1.7), у той час, як сім партнерів інфікувались ВІЛ у групі, що отримувала стандартний пакет послуг, (сім випадків на 684.1 пацієнт-літ; захворюваність 1.0 випадків на 100 пацієнт-літ, 95% ДІ 0.4–2.1).

Різниця у плані захворюваності щодо передачі ВІЛ між групам була –1.0 випадків на 100 пацієнт-літ (95% ДІ –2.1 до 1.1).

Із числа учасників-індексів, які вижили, 419 (89%) із 473 завершили 26 тижнів заходів повторного моніторингу, 389 (86%) із 451 завершили 52 тижні заходів повторного моніторингу. Медіанний період заходів повторного моніторингу був 1.3 років (МКІ 1.0–1.7). Із числа живих ін'єкційних партнерів 583 (83%) із 704 завершили 26 тижнів заходів повторного моніторингу та 567 (80%) із 710 завершили 52 тижні заходів повторного моніторингу. Медіанний період заходів повторного моніторингу був 1.2 роки (МКІ 0.9–1.5).

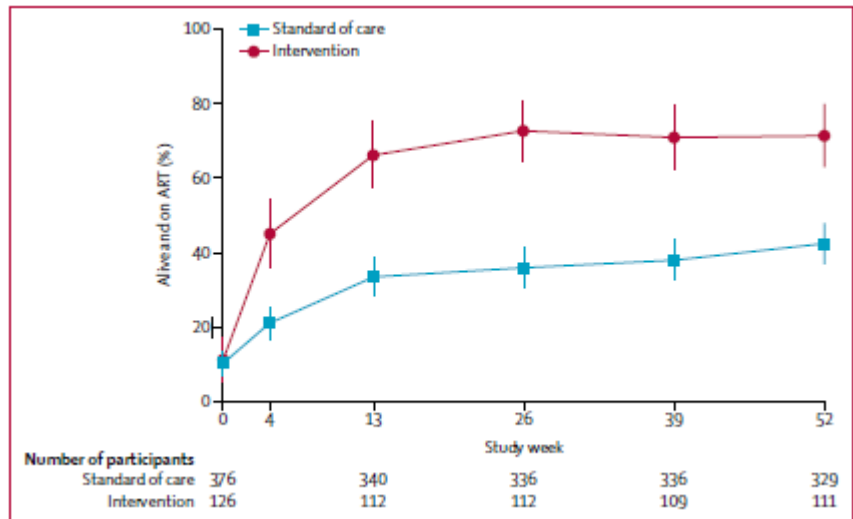
	Учасники-індекси			Учасники-ін'єкційні партнери		
	Загалом	Інтервенція	Стандартний пакет медпослуг	Загалом	Інтервенція	Стандартний пакет медпослуг
	(n=502)	(n=126)	(n=376)	(n=806)	(n=187)	(n=619)
<b>Гендерне самовизначення</b>						
Жінки	75 (15%)	16 (13%)	59 (16%)	90 (11%)	17 (9%)	73 (12%)
Чоловіки	427 (85%)	110 (87%)	317 (84%)	716 (89%)	170 (91%)	546 (88%)
<b>Вік на час прийому до програми</b>						
18–19	1 (<1%)	0	1 (<1%)	5 (1%)	1 (1%)	4 (1%)
20–29	81 (16%)	21 (17%)	60 (16%)	229 (28%)	42 (22%)	187 (30%)
30–39	328 (65%)	85 (67%)	243 (65%)	402 (50%)	100 (53%)	302 (49%)
≥40	92 (18%)	20 (16%)	72 (19%)	170 (21%)	44 (24%)	126 (20%)
<b>Найвищий рівень освіти</b>						
Освіти немає	4 (1%)	1 (1%)	3 (1%)	4 (<1%)	1 (1%)	3 (<1%)
Деяка початкова освіта	55 (11%)	12 (10%)	43 (11%)	41 (5%)	9 (5%)	32 (5%)
Деяка середня освіта	256 (51%)	61 (48%)	195 (52%)	418 (52%)	86 (46%)	332 (54%)
Деяка підготовка у профтехнічному закладі	122 (24%)	33 (26%)	89 (24%)	211 (26%)	51 (27%)	160 (26%)
Деяка університетська освіта чи навчання у ВНЗі	65 (13%)	19 (15%)	46 (12%)	132 (16%)	40 (21%)	92 (15%)
<b>Сімейний стан</b>						
У шлюбі	171 (34%)	45 (36%)	126 (34%)	293 (36%)	68 (36%)	225 (36%)
Проживає зі статевим партнером без шлюбу	75 (15%)	17 (13%)	58 (15%)	107 (13%)	15 (8%)	92 (15%)
Не проживають разом, розведені, або ж вдовець/удова	104 (21%)	24 (19%)	80 (21%)	142 (18%)	40 (21%)	102 (16%)
Одинок/не заміжня	152 (30%)	40 (32%)	112 (30%)	264 (33%)	64 (34%)	200 (32%)
<b>Безробітний(а) – протягом останніх трьох місяців</b>						
Так	305 (61%)	78 (62%)	227 (60%)	451 (56%)	103 (55%)	348 (56%)
Ні	197 (39%)	48 (38%)	149 (40%)	355 (44%)	84 (45%)	271 (44%)
<b>Зайнятість</b>						
Повний робочий день	149 (30%)	36 (29%)	113 (30%)	269 (33%)	69 (37%)	200 (32%)
Неповний робочий день	134 (27%)	34 (27%)	100 (27%)	231 (29%)	48 (26%)	183 (30%)
Безробітний(а), в пошуку роботи	152 (30%)	40 (32%)	112 (30%)	225 (28%)	52 (28%)	173 (28%)
Безробітний(а), роботу не шукаю	63 (13%)	14 (11%)	49 (13%)	79 (10%)	18 (10%)	61 (10%)
На пенсії	3 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)
<b>На АРТ (самозвітність)</b>						
На цей час приймає АРТ	54 (11%)	15 (12%)	39 (10%)	н/з	н/з	н/з
Раніше був/була на АРТ	46 (9%)	9 (7%)	37 (10%)	н/з	н/з	н/з
Ніколи не отримував АРТ	402 (80%)	102 (81%)	300 (80%)	н/з	н/з	н/з
<b>На цей час приймає МПЛ (базова лінія)</b>						
Так	109 (22%)	28 (22%)	81 (22%)	150 (19%)	47 (25%)	103 (17%)
Ні	393 (78%)	98 (78%)	295 (78%)	656 (81%)	140 (75%)	516 (83%)
Минуло часу з постановки діагнозу ВІЛ (роки)	1.4 (0.07–6.4)	2.1 (0.08–8.4)	0.8 (0.07–5.9)	н/з	н/з	н/з
Минуло часу з початку курсу АРТ (роки)	0.7 (0.05–4.2)	1.2 (0.03–5.2)	0.7 (0.09–4.2)	н/з	н/з	н/з
Вірусне навантаження ВІЛ-1 (log10 копій на $\mu\text{L}$ )	4.6 (4.0–5.0)	4.6 (4.0–5.0)	4.6 (4.0–5.0)	н/з	н/з	н/з
Кількість CD4 (клітин на $\mu\text{L}$ )	293 (166–463)	295 (174–492)	291 (165–462)			
Дані n % чи медіанні значення (МКІ). АРТ – антиретровірусна терапія. МПЛ – медикаментозне лікування наркозалежності. н/з – не застосований.						
<b>Таблиця 1: Характеристики на базовій лінії учасників-індексів та їхніх партнерів за групами</b>						

23 (98%) із 126 учасників-індексів у групі інтервенції взяли участь у первинній зустрічі зі спеціалістом із орієнтації в рамках систем на медіанному проміжку часу в 7 днів (МКІ 2–14) після залучення до програми. Перший контакт був коротким: 34 випадки контакту (28%) тривали 5 хвилин, чи менше, а 103 (84%) тривали 30 хвилин, чи менше. Ключовою задачею перших зустрічей було надати направлення чи записати на прийом для лікування ВІЛ (80 [65%]), початку курсу АРТ чи його продовження (дев'ятеро [7%]), а також МПЛ (шестеро [5%]). Медіанна кількість зустрічей зі спеціалістом із

орієнтування системами у перші 8 тижнів із дати залучення становила три (МКІ два-п'ять). Із числа всіх видів взаємодії, що становить 1605, 1205 (75%) тривали 10 хвилин, чи менше, 653 (41%) проводились особисто, а 892 (56%) телефоном. У своїй більшості зустрічі проводились особисто в Індонезії (313 [56%] із 560) та Україні (158 [80%] із 197), а також телефоном у В'єтнамі (661 [78%] із 848).

125 (99%) учасників-індексів у групі інтервенції отримали свою першу психосоціальну консультацію. Медіанний проміжок часу до першої психосоціальної консультації становив 4 дні (МКІ 2–8). 72 (58%) перших консультацій тривали 31–60 хвилин, а п'ять (4%) тривали більше 60 хвилин. 87 (69%) із 126 учасників-індексів інтервенції в повній мірі отримали дві, чи більше консультації протягом чотирьох тижнів із залучення до програми, а 104 (83%) у повній мірі отримали дві, чи більше консультації протягом 60 днів із залучення. Загалом, було надано 870 психосоціальних консультацій (медіанний показник сім на індекса, МКІ п'ять-вісім). Із цих консультацій 497 (57%) стосувались прихильності до АРТ, 423 (49%) стосувались проходження лікування, 361 (42%) стосувались зниження ризиків, 284 (33%) стосувались поліпшення знань у плані того, що стосується ВІЛ, 271 (31%) стосувались розвитку комунікаційних навичок, що поліпшують прихильність до АРТ (тобто, можливість донести до медперсоналу, який надає лікування ВІЛ, та інших співробітників суть проблеми, яка заважає прийому АРТ), 234 (27%) стосувались питань, що виникають у зв'язку з ВІЛ, а 169 (19%) стосувались здатності донести до іншого суть ризиків, пов'язаних із ін'єкційним вживанням. 98 (78%) із 125 учасників-індексів, які відвідували консультації, були присутні хоча б на одній із зустрічей разом із особою, яка надає підтримку. Особи, що надають підтримку, в основному були членами родини (47 [48%]) або ж дружина/чоловік, співмешканець/співмешканка, хлопець чи дівчина (40 [41%]).

Для учасників-індексів на 26-му тижні 82 (73%) із 112 учасників інтервенції, які вижили, надавали дані про отримання АРТ, у порівнянні з 121 (36%) із 336 пацієнтів у групі надання стандартного пакету медпослуг, які вижили, (СЙ 1.9, 95% ДІ 1.6–2.3; Діаграма 2). Ефект продовжувався до 52 тижня (інтервенція 80 [72%] із 111 у порівнянні зі стандартним пакетом медпослуг 140 [43%] із 329; СЙ 1.7, 95% ДІ 1.4–1.9); Діаграма 2). Взаємодія між прийомом АРТ



**Діаграма 2: Частка учасників-індексів, що залишилися у живих, та приймають АРТ за тижнями дослідження**

Планки похибок вказують на 95% довірочні інтервали. Кількість учасників є кількістю учасників зі статусом АРТ, який було вираховано, та померлі особи (вважаються такими, що не є на АРТ). Учасники, які вижили, але без вказаного АРТ статусу на час повторних заходів моніторингу виключені із загальних значень знаменника. З 39 по 52-ий тиждень загальна кількість учасників інтервенції зростала тому що на двоє менше учасників пропускали відвідування у цю точку часу, в порівнянні з попередньою точкою в часі. АРТ – антиретровірусна терапія.

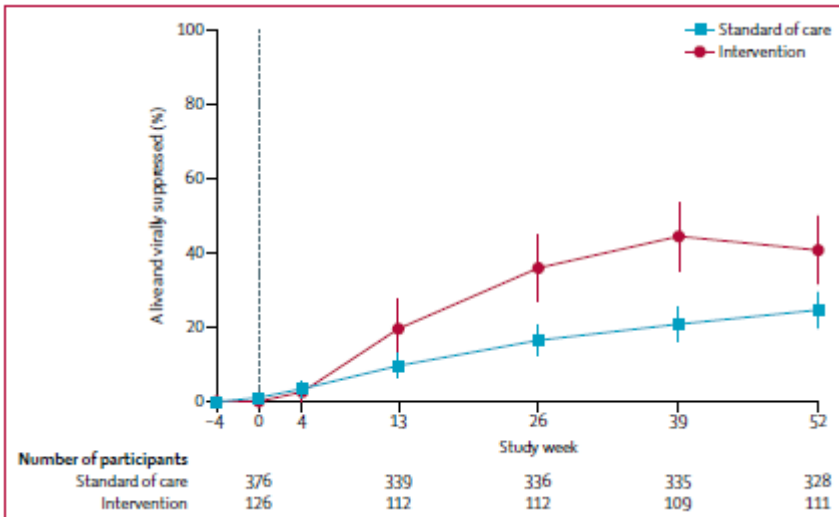
та відсутністю АРТ подана в додатку. СР на час до початку АРТ протягом усього періоду, коли відбуваються заходи планового моніторингу, порівнюючи учасників у групі інтервенції та групи, що отримувала стандартний пакет послуг, становив 3.6 (95% ДІ 2.7–4.7; Додаток).

40 (36%) із 112 учасників-індексів у групі інтервенції, які вижили, перебували у стані пригнічення вірусу (<40 копій на  $\mu\text{L}$ ) на 26-му тижні, у порівнянні з (16%) із 336 учасників групи надання стандартного пакету послуг (СЙ 2.2, 95% ДІ 1.6–3.0). На 52-му тижні 45 (41%) із 111 учасників-індексів із групи інтервенції перебували в стані пригнічення вірусу в порівнянні з 80 (24%) із 328 індексів у групі надання стандартного пакету послуг згідно з доступними даними (СЙ 1.7, 1.3–2.2; Таблиця 2, Діаграма 3). Учасники-індекси в рамках інтервенції досягали стану вірусного пригнічення швидшими темпами у порівнянні з учасниками-індексами групи надання стандартного пакету медпослуг (СР 1.8, 95% ДІ 1.3–2.4; Додаток). Додаткові результати щодо вірусного пригнічення (у тому числі з використанням іншої альтернативної границі <1000 копій на  $\mu\text{L}$ ), розподіл значень вірусного навантаження для тих, хто не перебував у стані пригнічення та перехід від 26 до 52-го тижня подано у Додатку.

На 26-му тижні 42 (38%) із 111 учасників-індексів, що вижили, у групі інтервенції згідно із доступними даними, надавали інформацію про прийом МПЛ, у порівнянні з 80 (24%) із 336 учасників-індексів у групі, що отримувала стандартний пакет медпослуг (СЙ 1.7, 95% ДІ 1.2–2.2) із подібними результатами на 52-му тижні (СЙ 1.7, 95% ДІ 1.3–2.2; Таблиця 2, Діаграма 4).

	26-ий тиждень			52-ий тиждень			Час до реалізації події, співвідношення ризиків (95% ДІ)
	Інтервенція	Стандартний пакет медпослуг	Співвідношення ймовірностей (95% ДІ)	Інтервенція	Стандартний пакет медпослуг	Співвідношення ймовірностей (95% ДІ)	
<b>Учасники-індекси</b>							
<b>АРТ</b>							
Україна	31/44 (71%)	22/127 (17%)	4.1 (2.7–6.2)	30/41 (73%)	43/125 (34%)	2.1 (1.6–2.9)	4.9 (3.2–7.6)
В'єтнам	35/40 (88%)	64/125 (51%)	1.7 (1.4–2.1)	37/42 (88%)	67/119 (56%)	1.6 (1.3–1.9)	4.7 (2.8–7.8)
Індонезія	16/28 (57%)	35/84 (42%)	1.4 (0.9–2.1)	13/28 (46%)	30/85 (35%)	1.3 (0.8–2.2)	1.3 (0.75–2.3)
Загалом	82/112 (73%)	121/336 (36%)	1.9 (1.6–2.3)	80/111 (72%)	140/329 (43%)	1.7 (1.4–1.9)	3.6 (2.7–4.8)
<b>Вірусне пригнічення (&lt;40 копій на <math>\mu\text{L}</math>)</b>							
Україна	18/44 (41%)	14/127 (11%)	3.7 (2.0–6.8)	20/41 (49%)	32/125 (26%)	1.9 (1.2–2.9)	2.3 (1.5–3.8)
В'єтнам	19/40 (48%)	32/125 (26%)	1.9 (1.2–2.9)	21/42 (50%)	35/118 (30%)	1.7 (1.1–2.5)	1.7 (1.1–2.7)
Індонезія	3/28 (11%)	9/84 (11%)	1.0 (0.3–3.4)	4/28 (14%)	13/85 (15%)	0.9 (0.3–2.6)	0.9 (0.4–2.1)
Загалом	40/112 (36%)	55/336 (16%)	2.2 (1.6–3.0)	45/111 (41%)	80/328 (24%)	1.7 (1.3–2.2)	1.8 (1.3–2.4)
<b>МПЛ</b>							
Україна	9/44 (21%)	20/127 (16%)	1.3 (0.6–2.6)	11/41 (27%)	23/125 (18%)	1.5 (0.8–2.7)	2.6 (1.3–5.3)
В'єтнам	24/39 (62%)	37/125 (30%)	2.1 (1.4–3.0)	28/42 (67%)	41/119 (35%)	1.9 (1.4–2.7)	2.9 (1.7–5.0)
Індонезія	9/28 (32%)	23/84 (27%)	1.2 (0.6–2.2)	6/28 (21%)	17/85 (20%)	1.1 (0.5–2.5)	0.4 (0.05–3.4)
Загалом	42/111 (38%)	80/336 (24%)	1.7 (1.2–2.2)	45/111 (41%)	81/329 (25%)	1.7 (1.3–2.2)	2.4 (1.6–3.7)
<b>Ін'єкційні партнери</b>							
<b>МПЛ</b>							
Україна	10/60 (17%)	23/197 (12%)	1.2 (0.5–2.8)	10/56 (18%)	23/172 (13%)	1.2 (0.5–2.8)	1.0 (0.4–2.6)
В'єтнам	21/48 (44%)	67/192 (35%)	1.3 (0.9–1.8)	24/44 (55%)	63/154 (41%)	1.3 (0.9–1.8)	1.4 (0.8–2.3)
Індонезія	13/38 (34%)	29/96 (30%)	0.9 (0.5–1.7)	10/29 (35%)	21/90 (23%)	1.4 (0.7–2.7)	1.4 (0.5–4.0)
Загалом	44/146 (30%)	119/485 (25%)	1.2 (0.8–1.6)	44/129 (34%)	107/416 (26%)	1.3 (1.0–1.7)	1.3 (0.9–2.0)
Дані в n/N (%). Статус – це поточний прийом АРТ чи МПЛ згідно з самозвітністю. Час до реалізації події до розширення АРТ чи МПЛ чи вірусного пригнічення. Загальні значення відрізняються як результат відсутніх даних. АРТ – антиретровірусна терапія. МПЛ – медикаментозне лікування наркозалежності.							

**Таблиця 2: Статус АРТ згідно з самозвітністю, вірусне пригнічення та прийом МПЛ згідно із самозвітністю на 26 та 52-му тижні, та час до розширення по групам та сайтам**



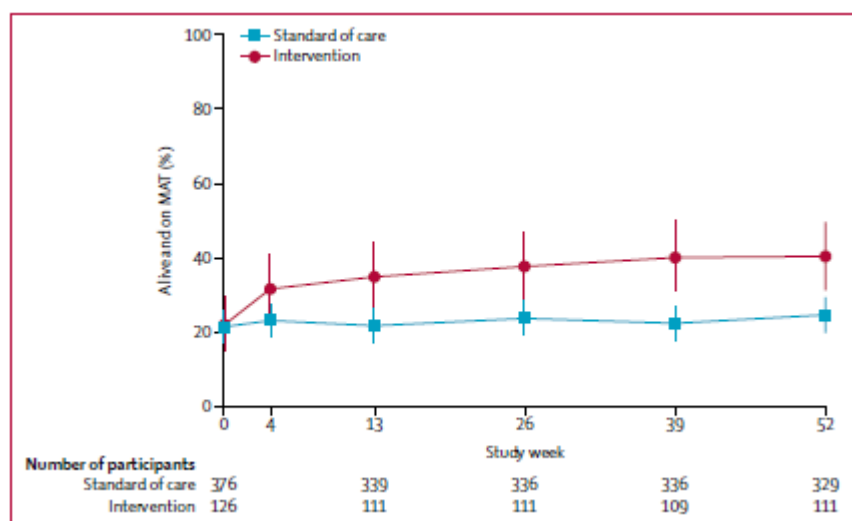
**Діаграма 3: Частка учасників-індексів, які вижили, та знаходяться у стані пригнічення вірусу по тижням дослідження**

Масштаб починається з 4 тижня, аби визначити базову лінію скринінгу. Вірусне пригнічення було визначено як вірусне навантаження нижче, за 40 копій на  $\mu\text{L}$ . Планки похибок вказують на 95% довірочні інтервали.

розпочинали МПЛ протягом дещо коротшого проміжку часу, у порівнянні з партнерами у групі стандартних медпослуг (СР 1.3, 95% ДІ 0.87–2.0; Таблиця 2; Додаток).

Загалом, у ході повторних заходів моніторингу було виявлено, що померли 66 (13%) із 502 учасників-індексів. Більшість учасників, що померли, були із Індонезії (26 [21%] із 121) у порівнянні з В'єтнамом (24 [12%] із 194) чи Україною (16 [9%] із 187). Із числа смертей серед учасників-індексів 17 (26%), як було визначено, були спричинені ВІЛ, 16 (24%) мали невідому причину, де рівень клітин CD4 був нижче, ніж 200 клітин на  $\mu\text{L}$ , а 12 (18%) мали невідому причину, де рівень клітин CD4 був 200 клітин на  $\mu\text{L}$ , чи вище (Додаток).

Рівень смертності був нижчим у групі інтервенції, ніж у групі надання стандартних медпослуг, де було зареєстровано 5.6 смертей на 100 пацієнт-літ (95% ДІ 2.6–10.6) у групі інтервенції у порівнянні з 12.1 смертей на 100 пацієнт-літ (95% ДІ 9.1–15.6) у групі, що отримувала стандартний набір медпослуг (СР 0.47, 95% ДІ 0.22–0.90; Діаграма 5). Смертність була також нижчою серед ін'єкційних партнерів у групі інтервенції, ніж у групі стандартного набору медпослуг (ін'єкційні партнери 0.46 смертей на 100 пацієнт-літ, 95% ДІ 0.01–2.6 у порівнянні з партнерами у групі, що отримувала стандартний набір медпослуг, 2.6 смертей на 100 пацієнт-літ, 1.5–4.1; СР 0.17, 95% ДІ 0.01–0.84; Діаграма 5).

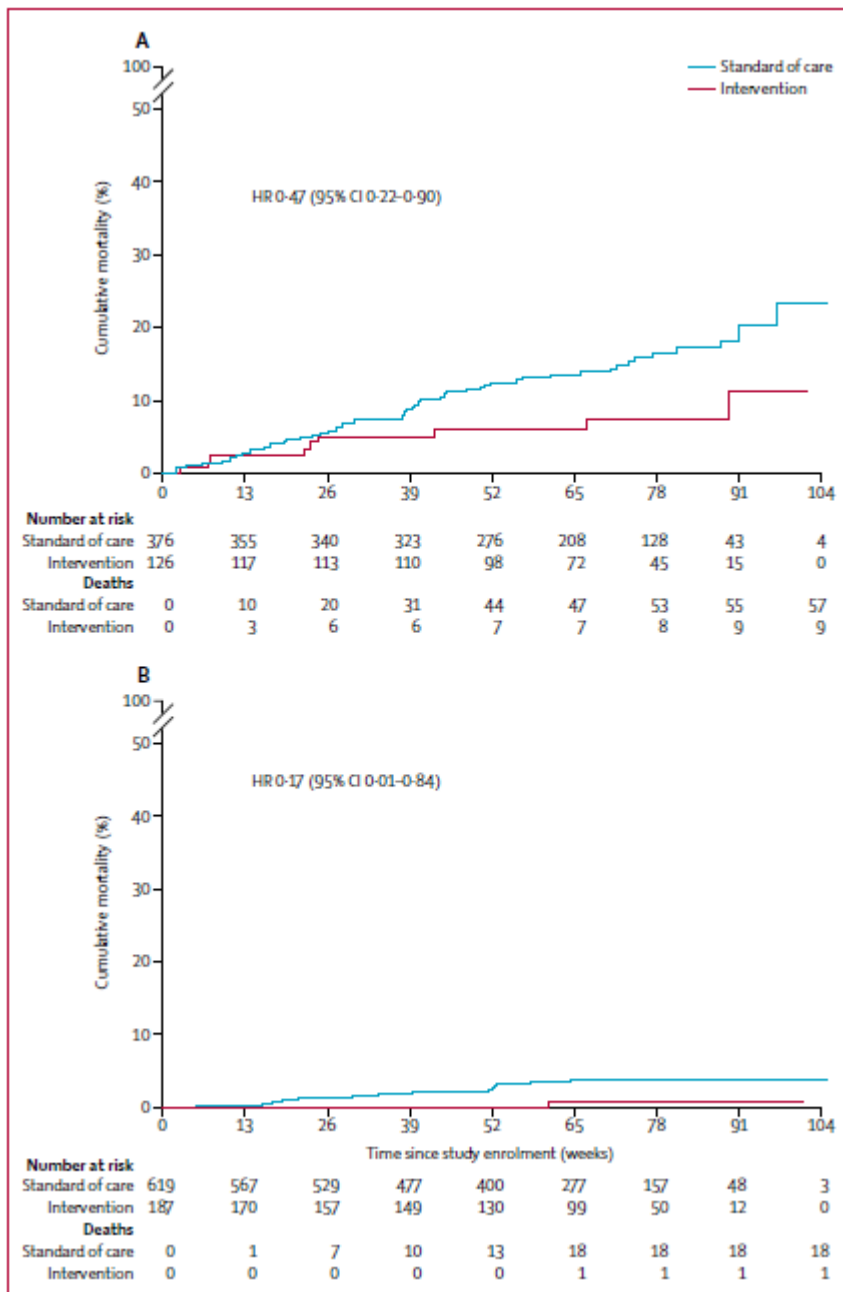


**Діаграма 4: Частка учасників-індексів, які вижили, та мають МПЛ статус по групам дослідження**

Планки похибок вказують на 95% довірочні інтервали. МПЛ = медикаментозне лікування наркозалежності.

Протягом всього періоду проведення дослідження учасники-індекси у групі інтервенції повідомляли про початок прийому МПЛ на більш ранніх етапах, у порівнянні з учасниками-індексами у групі надання стандартного пакету послуг (СР 2.4, 95% ДІ 1.6–3.7; Додаток).

Ін'єкційні партнери у групі інтервенції повідомляли про початок МПЛ дещо частіше, ніж партнери у групі, що отримувала стандартний пакет меддопомоги (на 52-му тижні, СІ 1.3, 95% ДІ 0.96–1.7; Таблиця 2; Додаток). Партнери у групі інтервенції



**Діаграма 5: Ймовірність смертельного випадку для учасників-індексів (А) та ін'єкційних партнерів (В) за тижнями з часу залучення**  
 Кумулятивна ймовірність проєкції смертельних випадків для учасників індексів (А) та партнерів (В). На кожній точці часу вказана кількість учасників, що залишаються в зоні ризику, та кількість смертей, що була акумульована. Кількість учасників, які продовжували брати участь у заходах повторного моніторингу поза 91-им тижнем була дуже невисокою. СР – співвідношення ризиків.

особи, що надає підтримку, на сайтах у В'єтнамі (48 [100%] із 48; один учасник не брав участі ні в одній із консультацій) та українських сайтах (35 [74%] із 47), ніж на сайтах в Індонезії (15 [50%] з 30). Тривалість та зміст консультацій мало чим відрізнялись по сайтам. Тривалість консультацій зазвичай становила 16–60 хвилин на всіх трьох сайтах (в Україні 368 [97%] із 381 зустрічей, В'єтнамі 325 [92%] із 353 зустрічей, та в Індонезії 131 [96%] із 136 зустрічей). Прихильність до АРТ залишалась найпопулярнішою темою обговорення на консультаційних зустрічах на всіх трьох локаціях.

Ніяких серйозних негативних наслідків, пов'язаних із інтервенцією, помічено не було.

На базовій лінії отримання АРТ згідно із самозвітністю варіювалось по сайтах серед учасників-індексів. В Індонезії 84 (69%) із 121 учасників-індексів повідомляли, що ніколи не отримували АРТ, у порівнянні з 156 (83%) із 187 в Україні та 162 (84%) із 194 у В'єтнамі. Медіанний період часу, коли отримувалась АРТ, згідно із повідомленнями, також відрізнявся (Індонезія 5.0 років [МКІ 1.2–6.9], Україна 0.05 років [МКІ 0.01–0.13], В'єтнам 0.15 років [МКІ 0.04–2.0]). Медіанне значення вірусного навантаження на базовій лінії та рівень клітин CD4 мало відрізнялись по сайтах (Додаток).

По сайтах не було виявлено ніякої значущої різниці в проведенні та нарощуванні кількості зустрічей на тему орієнтації системами.

Було зафіксовано на сайтах різницю в упровадженні та нарощуванні кількості психосоціальних консультацій. У В'єтнамі 42 (86%) із 49 учасників-індексів пройшли дві психосоціальні консультації протягом 4 тижнів, на відміну до 30 (64%) із 47 учасників в Україні та 15 (50%) із 30 учасників в Індонезії. Більше консультаційних зустрічей було проведено за присутності



## Обговорення

Результати наших розвідок дають зрозуміти, що подібного роду інтегрована інтервенція, яка в собі об'єднує механізми орієнтування в рамках систем, а також спеціально розроблені, короткострокові психосоціальні консультації для ЛВІН, інфікованих ВІЛ, є здійсненою; інтервенція володіє достатньою здатністю до розширення та призводить до збільшення пацієнтів на АРТ, МПЛ, а також сприяє пригніченню вірусу. Всі випадки сероконверсії серед партнерів відбулись серед тих, хто знаходився в групі, що отримувала стандартний пакет послуг, хоча загальний рівень захворюваності був не високим. На додаток до наших запланованих цілей, ми віднайшли докази того, що рівень смертності був нижчим у групі інтервенції серед ВІЛ інфікованих учасників-індексів та їхніх ін'єкційних партнерів, у яких інфекції виявлено не було. Ефект інтервенції не розподілявся рівномірно по трьом локаціям дослідження. У В'єтнамі та Україні інтервенція мала позитивний вплив на початок прийому АРТ згідно з самозвітністю, пригнічення вірусу, початок прийому МПЛ згідно з самозвітністю, а також на рівень смертності, у той час, як в Індонезії вплив інтервенції виявився меншим. Ці результати мають серйозні наслідки для програм профілактики ВІЛ та лікування для ЛВІН по всьому світові.

ЛВІН страждають від непропорційно високої захворюваності та смертності, які посилюються ВІЛ інфекцією.<sup>21</sup> Занадто висока захворюваність, пов'язана з ВІЛ, частково спричинена проблемами, які постають перед ЛВІН, інфікованих ВІЛ, у ході залучення до системи лікування ВІЛ, початку АРТ, а також прихильності до прийому АРТ у довгостроковому періоді.<sup>10,22</sup>

Перед ЛВІН стоять перешкоди щодо залучення до програм профілактики ВІЛ, надання меддопомоги та лікування, у тому числі потрібно зважати на такі фактори, як обставини, в яких вони власне знаходяться та їхні форми поведінки, обставини та форми поведінки, що поширені у рамках системи охорони здоров'я, а також на каральну природу законодавчої системи та поширення стигматизації й дискримінації.<sup>5</sup> На прикладі цього дослідження ми можемо спостерігати, як низка цих перешкод може бути подолана, що призведе до підвищення рівня пригнічення вірусу та зниження рівня смертності.

Це дослідження надає прямі докази здійсненності поліпшення зв'язків між системою меддопомоги та лікуванням ВІЛ і наркозалежності (оцінюється за допомогою МПЛ). Інтервенції, покликані знайти клієнта, провести тестування та залучити до лікування в рамках програм ВІЛ часто призводять до явного зниження захворюваності на ВІЛ згідно із дослідженнями на основі спостережень, що проводились за різних обставин.<sup>17,23,24</sup> У США інтервенція супроводження клієнтів, розроблена на основі теорії підтримки життєвого потенціалу, і реалізована за участі соціальних працівників із магістерським рівнем підготовки продемонструвала зв'язок із підвищенням рівня пригнічення вірусу<sup>23</sup>, а короткотермінова інтервенція із надання когнітивно-поведінкових консультацій ЛВІН, які отримують лікування ВІЛ, поліпшила прихильність до АРТ.<sup>25</sup> У Греції поліпшені зв'язки із системою надання АРТ для ЛВІН, визначені шляхом проведення опитування у вибірці, що управляється респондентами, призвели до явного зниження захворюваності на ВІЛ.<sup>16</sup> У Ванкувері (Канада) надання універсального доступу до АРТ на рівні системи охорони здоров'я у провінціях спричинило зниження рівня постановки нових діагнозів ВІЛ, а також зниження рівня смертності серед ЛВІН у порівнянні із ситуацією, що панувала раніше.<sup>24</sup> У В'єтнамі рівень смертності було знижено як результат боротьби зі стигмою у поєднанні з багаторівневим зниженням ризиків інфікування ВІЛ.<sup>17</sup> Це передове дослідження розширює згадані попередні знахідки шляхом демонстрації безпосереднього впливу на прийом АРТ, прийом МПЛ, пригнічення вірусу, рівня смертності, а також потенційно передачі ВІЛ.

Ми розробили це дослідження, перше в своєму роді, аби розбудувати методологію майбутнього масштабнішого клінічного дослідження. З метою оцінки цього довгострокового результату, нашим ключовим завданням було дослідити рівень захворюваності на ВІЛ серед

ін'єкційних партнерів у групі, що отримувала стандартний пакет послуг, та зальний рівень залучення до програми та утримання. Утримання було задовільним на 52-му тижні, перевищуючи 80% серед учасників-індексів та їхніх партнерів, що вижили. Тому, повторні заходи моніторингу із залученням більшої когорти ЛВІН є здійсненними, разом із цим у нашому дослідженні рівень захворюваності на ВІЛ був занадто низьким, аби провести дієві розвідки із визначення стратегії профілактики ВІЛ серед ін'єкційних партнерів.

Захворюваність на ВІЛ була нижчою, ніж очікувалось,<sup>4,26</sup> не зважаючи на те, що локації для дослідження було обрано, орієнтуючись на високий рівень захворюваності на ВІЛ чи поширення інфекції серед ЛВІН.<sup>27-29</sup> Низький рівень захворюваності, що спостерігався, можливо був спричинений ефектом Гоуторна<sup>30</sup> чи прямою взаємодією зі співробітниками, що стало причиною зниження рівня ризикованої поведінки, не залежно від групи дослідження. Ці види впливів могли бути посилені отриманням інформації про ВІЛ статус індекса та його/її партнера чи партнерів у рамках мережі ін'єкційного вживання. На додаток, стандартні пакети послуг, рекомендовані ВООЗ, могли виконувати роль інтервенції для ЛВІН у групі, що отримувала стандартний пакет медпослуг, розширюючи знання про доступність програм обміну голок, консультаційних послуг щодо зниження ризиків, пов'язаних із сумісним використанням голок, а також планові тестування на ВІЛ та на початку дослідження. На сам кінець, присутність на сайтах дослідження спеціалістів із орієнтації системами та психологів могла позитивно вплинути на ЛВІН у групі, що отримувала стандартний пакет медпослуг.

Були задокументовані сім нових випадків інфікування ВІЛ, і всі вони були серед ін'єкційних партнерів у групі, що отримувала стандартний набір медпослуг. Це перше в своєму роді дослідження не розроблялось таким чином, аби мати достатній потенціал для підтвердження впливу дослідницької інтервенції на механізми інфікування ВІЛ, разом із цим відсутність випадків інфікування ВІЛ серед 187 партнерів у групі інтервенції служить підтвердженням можливого пояснення, що ця інтервенція здатна знизити рівень захворюваності серед ін'єкційних партнерів.

Загалом, розширення МПЛ було нижчим, ніж АРТ, разом із цим, масштаби розширення були значно вищими серед учасників-індексів у групі інтервенції у порівнянні з індексами групи, що отримувала стандартний пакет медпослуг. Незначний масштаб розширення МПЛ може мати в основі низку причин впливу. Не зважаючи на те, що дослідження було розроблено, аби працювати як з АРТ, так із МПЛ, у групі інтервенції більше значущості надавалось початку курсу АРТ. Більш того, дії офіційних регуляторів на місцях не сприяють розширенню доступу до лікування МПЛ, такі фактори як то недостатня кількість сайтів МПЛ (в Індонезії та Україні) та потреба долати значні відстані (у В'єтнамі), часто ускладнювали процес початку курсу МПЛ та його продовження. Також, багато учасників висловлювали сумніви щодо початку МПЛ, не зважаючи на надані консультації (якісні опитування; дані не подані).

В структуру інтервенції НРТН 074 було закладено потенціал до розширення, а її основною сферою діяльності є підтримка залучення до системи охорони здоров'я через механізми орієнтування та короткострокові психосоціальні консультації у гнучкому форматі. Інтервенція по суті здатна для впровадження за різних обставин для надання послуг ЛВІН, у тому числі при кабінетах тестування та консультування на ВІЛ, а також при неурядових організаціях. Роль спеціаліста із орієнтування системами можуть виконувати вихідці зі спільноти, соціальні працівники, психологи чи лікарі – основною умовою є те, що спеціаліст із орієнтування був би ознайомлений із місцевою системою охорони здоров'я та мав здатність надати кваліфіковану допомогу щодо залучення та утримання в цій системі. Консультанти у рамках нашого дослідження мали попередню підготовку у галузі роботи з залежними особами, надання консультацій у форматі рівний-рівному, були підготовленими соціальними працівниками чи лікарями. Ця посада не вимагає високого рівня освіти, деякі консультанти в Україні та Індонезії мали підготовку, нижчу за рівень бакалавра. Роль психолога та спеціаліста із орієнтації по суті різна, разом із цим на всіх трьох локаціях ці ролі виконувала одна і та ж особа, що знижує

кількість працівників, потрібних для впровадження інтервенції.

Інтервенція вплинула по-різному на три локації, на яких дослідження проводилось. Вплив інтервенції був максимально позитивним в Україні та В'єтнамі, але в Індонезії її дієвість була незначно. Причини такого різнопланового впливу не відомі. Частковим поясненням може служити те, що в Індонезії учасники-індекси із меншою ймовірністю отримували психологічні консультації протягом 4 тижнів із часу залучення та з меншою ймовірністю залучали особу, що надає підтримку, до психологічних консультацій, ніж учасники на інших сайтах. Також практично третина індонезійських учасників-індексів повідомляли про попередній чи поточний прийом АРТ, а це приблизно вдвічі більше частки українських та в'єтнамських учасників-індексів, які надавали дані про отримання лікування. На базовій лінії учасники в Індонезії, що отримували АРТ, отримували лікування довше, ніж учасники в Україні чи В'єтнамі (Додаток). Ці індонезійські ЛВІН, які вже мали досвід отримання АРТ, можливо, з більшою ймовірністю розвили резистентність до антиретровірусних препаратів і тому не поспішали розпочинати новий курсу АРТ чи стабільно продовжувати лікування, у порівнянні з ЛВІН, які раніше терапію не отримували, і це не зважаючи на психологічну підтримку й консультації з орієнтування системами.

Неочікувано ми стали свідками зниження рівня смертності ін'єкційних партнерів у групі інтервенції. Рівень смертності знизився не зважаючи на відсутність безпосереднього надання послуг партнерам та незначний вплив на процес залучення партнерів до МПЛ. Одним із можливих пояснень може бути те, що інтервенція, розроблена для учасників-індексів, позитивно вплинула на зниження перешкод щодо залучення до системи охорони здоров'я для їхніх ін'єкційних партнерів. Інтервенція могла також опосередковано вплинути загалом на якість життя, враховуючи те, що серед учасників-індексів тільки половина смертей вважалась такою, що була спричинена ВІЛ, чи мала невідому етіологію, а також низький рівень клітин CD4.

Для оцінки часу до початку прийому арт та прийому препаратів АРТ, а також препаратів МПЛ ми використовували самозвітність як метод. Зважаючи на акцентування на питаннях АРТ та МПЛ в рамках інтервенції, учасники могли перебільшувати дані щодо дійсного вживання препаратів АРТ та МПЛ. Разом із цим, валідність впливу інтервенції щодо отримання цих курсів згідно з самозвітністю підтверджується впливом інтервенції на довгострокові результати, які вимірюються за допомогою таких об'єктивних показників, як рівень вірусного пригнічення та смертності.

Стабільний рівень відносної ефективності інтервенції було зафіксовано на 52-му тижні, разом із цим абсолютна ефективність у рамках групи інтервенції була нижчою за оптимальну: менше половини учасників-індексів перебували у стані пригнічення вірусу на 52-му тижні. Потрібні подальші дії із посилення впливу інтервенції та подолання перешкод на шляху до залучення до системи охорони здоров'я, аби підвищити дію АРТ, вірусного пригнічення, а також МПЛ. Разом із цим, інтегрована інтервенція, оцінку якої було проведено в рамках цих розвідок, має потенціал до серйозного впливу на зниження рівня захворювання та смертності серед ЛВІН по всьому світу.

Підсумовуючи, розширювана інтегрована інтервенція, яка об'єднує в собі механізми орієнтації системами та гнучку схему надання психосоціальних консультацій, поліпшує вживання АРТ згідно із самозвітністю, вірусне пригнічення, а також вживання МПЛ згідно з самозвітністю, а також впливає на зниження смертності. Інтервенція могла мати вплив на зниження рівня захворюваності на ВІЛ, але рівень захворюваності був занадто низьким в обох групах партнерів, у яких не було виявлено інфекції. Настільки низький рівень захворюваності становить проблему для будь-якого іншого подібного майбутнього дослідження, що має на меті провести оцінку передачі інфекції та є перешкодою до рандомізованого контрольованого клінічного дослідження у майбутньому.

## Автори

ВСМ, ІФГ та ДСМ розробили дослідження. ВСМ, ІФГ, СМР, КАЛ, ДСМ, КЕЛ, ВФГ, МДжГ, ДШ, СГЕ, САС та ДНБ надавали підтримку в ході розробки дослідження. ВСМ, ІФГ, БСГ, ТВГ, КД, ЗД, СМР, ДСМ, КЕЛ, ВФГ, СДв, ЕМП-М, ПР, МДж, ЕЛГ, ДжШ, СГЕ, ГС, ВАЧ, СДж, ТК, ДДБ, САС та ДНБ розробили протокол та надавали підтримку в ході впровадження дослідження та моніторингу розвідок. КАЛ, ДСМ, КЕЛ, ВФГ та ТК розробили інтервенцію. БСГ, КРМ, САР та МДжГ провели аналіз даних.

ВСМ, ІФГ та КЕЛ розробили чорновий варіант статті, група авторів проводила редакцію, аналіз та ухвалення остаточного варіанту статті.

## Заява про наявність/відсутність зацікавленості

Це дослідження підтримав Національний інститут охорони здоров'я (NIH) разом із низкою дослідників, які отримали грантове фінансування чи підтримку від Національного інституту (ВСМ, ІФГ, БСГ, КЕЛ, ВФГ, КРМ, САР, ЕМП-М, ПР, МДжГ, ДжШ, СГЕ та САС). ДНБ є співробітником Національного інституту охорони здоров'я. КРМ отримала грантове фінансування від компанії Merck поза рамками поданої роботи. СГЕ отримала підтримку від компанії Abbott Diagnostics та Abbott Molecular з метою проведення спільних розвідок поза рамками поданої роботи. ДжШ отримав особисту фінансову підтримку та нематеріальну підтримку від компанії Merck KGaA та IQVIA поза рамками поданої роботи. Всі інші автори заявляють про відсутність конкурентних інтересів.

## Список літератури

1 Дегенхардт Л., Чарльсон Ф., Станавей Дж., та інші Оцінка масштабів захворювання, пов'язаних із ін'єкційним вживанням наркотиків як фактором ризику у плані ВІЛ, гепатиту С, а також гепатиту В: результати Міжнародного дослідження оцінки масштабів захворювання // *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1385–98.

Degenhardt L, Charlson F, Stanaway J, et al. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1385–98.

2 Матерз Б.М., Дегенхардт Л., Філіпс Б., та інші Світова епідеміологія ін'єкційного вживання наркотиків та ВІЛ серед осіб, що вживають ін'єкційні наркотики: системний огляд // *Lancet* 2008; 372: 1733–45.

Mathers BM, Degenhardt L, Phillips B, et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet* 2008; 372: 1733–45.

3 Бейпер С., Абдул Карім К., Перемінлива епідеміологія ВІЛ у 2013// *Curr Opin HIV AIDS* 2013; 8: 306–10.

Beyrer S, Abdoal Karim Q. The changing epidemiology of HIV in 2013. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; 8: 306–10.

4 ДеГовітц Дж., Уускула А., Ель-Бассель Н. Епідемія ВІЛ у Східній Європі та Центральній Азії// *Current HIV/AIDS Rep* 2014; 11: 168–76.

DeNovitz J, Uuskula A, El-Bassel N. The HIV epidemic in Eastern Europe and Central Asia. *Current HIV/AIDS Rep* 2014; 11: 168–76.

5 Стратді С.А., Шоптоу С., Дайер Т.П., Куан В.М., Арамраттана А., На шляху до комбінованої профілактики ВІЛ для ін'єкційних споживачів наркотиків: боротьба з фобією залежності та безуважністю// *Curr Opin HIV AIDS* 2012; 7: 320–25.

Strathdee SA, Shoptaw S, Dyer TP, Quan VM, Aramrattana A. Towards combination HIV prevention for injection drug users: addressing addictophobia, apathy and inattention. *Curr Opin HIV AIDS* 2012; 7: 320–25.

6 Болтаев А.А., Ель-Бассель Н., Дерябіна А.П., та інші Розширення заходів із профілактики ВІЛ, спрямованих на осіб, що вживають ін'єкційні наркотики в Центральній Азії: огляд ключової проблематики та шляхів вирішення// *Drug Alcohol Depend* 2013; 132 (suppl 1): S41–47.

Boltaev AA, El-Bassel N, Deryabina AP, et al. Scaling up HIV prevention efforts targeting people who inject drugs in Central Asia: a review of key challenges and ways forward. *Drug Alcohol Depend* 2013; 132 (suppl 1): S41–47.

7 Ларні С., Пікок А., Льюнг Дж., та інші Міжнародний, регіональний та рівень покриття за країнами інтервенціями із профілактики й лікування ВІЛ та гепатиту С серед осіб, які вживають ін'єкційні наркотики: системний огляд // *Lancet Glob Health* 2017; 5: e1208–20

Larney S, Peacock A, Leung J, et al. Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and hepatitis C among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet Glob Health* 2017; 5: e1208–20.

8 Хеймер Р., Усачова Н., Барбоур Р., Нікколай Л.М., Уускула А., Левина О.С. Залучення до лікування ВІЛ та наслідки серед людей, які вживають ін'єкційні наркотики в Санкт-Петербурзі (РФ) та в Кохтла-Ярве (Естонія)// *Addiction* 2017; 112: 1421–31.

Heimer R, Usacheva N, Barbour R, Nicolai LM, Uuskula A, Levina OS. Engagement in HIV care and its correlates among people who inject drugs in St Petersburg, Russian Federation and Kohtla-Jarve, Estonia. *Addiction* 2017; 112: 1421–31.

9 Гуутс Б.Е., Фінлясон Т.Дж., Броз Д., Паз-Бейлі Дж. Прийом ВІЛ інфікованими особами, що споживають ін'єкційні наркотики, антиретровірусної терапії: 20 міст у США, 2009–2015// *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 75 (suppl 3): S392–96.

Hoots BE, Finlayson TJ, Broz D, Paz-Bailey G. Antiretroviral therapy use among HIV-infected people who inject drugs—20 cities, United States, 2009–2015. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 75 (suppl 3): S392–96.

10 Кір'язова Т.К., Постнов О.В., Перегинець І.В. Недужко О.О. Зв'язок між ін'єкційним споживанням наркотиків та пізнім залученням до програм лікування ВІЛ в Одеській області (Україна) // *HIV Med* 2013; 14 (suppl 3): 38–41.

Kiriazova TK, Postnov OV, Perehinets IB, Neduzhko OO. Association of injecting drug use and late enrolment in HIV

medical care in Odessa Region, Ukraine. *HIV Med* 2013; 14 (suppl 3): 38–41.

11 Лазарус Л., Патель С., Шоу А., та інші Розширення програм тестування на ВІЛ на сайтах надання допомоги на місцях у рамках спільнот рівний-рівному: результати дослідження PROUD// *PLoS One* 2016; 11: e0166942

Lazarus L, Patel S, Shaw A, et al. Uptake of community-based peer administered HIV point-of-care testing: findings from the PROUD study. *PLoS One* 2016; 11: e0166942.

12 Гоу В.Ф., Франгакіс С., Ле Мінх Н., та інші Підвищене виживання серед ВІЛ інфікованих ЛВІН, що задіяні до багаторівневої інтервенції із подолання стигми та зниження ризику інфікування ВІЛ: результати рандомізованого контрольованого дослідження// *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 74: 166–74

Go VF, Frangakis C, Le Minh N, et al. Increased survival among HIV-infected PWID receiving a multi-level HIV risk and stigma reduction intervention: results from a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 74: 166–74.

13 Джозеф Б., Вуд Е., Гайяші К., та інші Фактори, пов'язані із початком курсу антиретровірусної терапії серед ВІЛ позитивних осіб, що вживають ін'єкційні наркотики в Канаді// *AIDS* 2016; 30: 925–32

Joseph B, Wood E, Hayashi K, et al. Factors associated with initiation of antiretroviral therapy among HIV-positive people who use injection drugs in a Canadian setting. *AIDS* 2016; 30: 925–32

14 Центри контролю та профілактики захворюваності (CDC) Інтегровані послуги із профілактики ВІЛ інфекції, вірусних гепатитів, інфекцій, що передаються статевим шляхом, а також туберкульозу для осіб, які вживають нелегальні наркотики: загальні рекомендації CDC та Департаменту охорони здоров'я та соціального забезпечення США// *MMWR Recomm Rep* 2012; 61 (RR-5): 1–40.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Integrated prevention services for HIV infection, viral hepatitis, sexually transmitted diseases, and tuberculosis for persons who use drugs illicitly: summary guidance from CDC and the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR Recomm Rep* 2012; 61 (RR-5): 1–40.

15 Лоу А.Дж., Мбуру Дж., Велтон Н.Дж., та інші Вплив опіоїдної замісної терапії на довгострокових результатах прийому антиретровірусної терапії: системний огляд та мета-аналіз// *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1094–104.

Low AJ, Mburu G, Welton NJ, et al. Impact of opioid substitution therapy on antiretroviral therapy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1094–104.

16 Сипса В., Псічогіу М., Параскевіс Д., та інші Швидке зниження рівня захворюваності на ВІЛ серед осіб, що вживають ін'єкційні наркотики, у ході реалізації швидкісної комбінованої програми профілактики як результат спалаху ВІЛ в Афінах// *J Infect Dis* 2017; 215: 1496–505.

Sypsa V, Psychogiou M, Paraskevis D, et al. Rapid decline in HIV incidence among persons who inject drugs during a fast-track combination prevention program after an HIV outbreak in Athens. *J Infect Dis* 2017; 215: 1496–505.

17 Зелая С.Е., Ле Мінх Н., Лау Б., та інші Вплив багаторівневої інтервенції на початок курсу антиретровірусної терапії (АРТ) серед ВІЛ інфікованих чоловіків, які вживають ін'єкційні наркотики, і яким було пізно становлено діагноз у місті Тхайгнуен (В'єтнам)// *PLoS One* 2016; 11: e0161718

Zelaya CE, Le Minh N, Lau B, et al. The effect of a multi-level intervention on the initiation of antiretroviral therapy (ART) among HIV-infected men who inject drugs and were diagnosed late in Thai Nguyen, Vietnam. *PLoS One* 2016; 11: e0161718.

18 Бейрер С., Малиновська-Семпрук К., Камарулзаман А., Казачкін М., Сідайб М., Стратді С.А. Час діяти: потреба в комплексному підході до подолання ВІЛ серед осіб, які вживають наркотики// *Lancet* 2010; 376: 551–63.

Beyrer C, Malinowska-Sempruch K, Kamarulzaman A, Kazatchkine M, Sidibe M, Strathdee SA. Time to act: a call for comprehensive responses to HIV in people who use drugs. *Lancet* 2010; 376: 551–63.

19 ВООЗ, Управління ООН із боротьби з незаконним обігом наркотиків та злочинністю, ЮНЕЙДС. Інструкції ВООЗ, УНЗ ООН, ЮНЕЙДЗ для країн, які планують встановити цілі для універсального доступу до профілактики ВІЛ, лікування та догляду, розроблених для споживачів ін'єкційних наркотиків. Женева Всесвітня організація охорони здоров'я, 2009

WHO, United Nations Office on Drugs and Crime, UNAIDS. WHO, UNODC, 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, 2009.

20 Жоу Б., Латюш А., Роха В., Файн Дж., Регресія конкурентних ризиків для стратифікованих даних// *Biometrics* 2011; 67: 661–70.

Zhou B, Latouche A, Rocha V, Fine J. Competing risks regression for stratified data. *Biometrics* 2011; 67: 661–70.

21 Матерз Б.М., Дегенхардт Л., Бучелло С., Лемон Дж., Вессінг Л., Гікман М., Смертність серед осіб, які вживають ін'єкційні наркотики: системний огляд та мета-аналіз// *Bull World Health Organ* 2013; 91: 102–23.

Mathers BM, Degenhardt L, Bucello C, Lemon J, Wiessing L, Hickman M. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2013; 91: 102–23.

22 Леско С.Р., Едвардз Дж.К., Мор Р.Д., Лау Б., Лонгітюдний континуум догляду ВІЛ: стадія континууму протягом 10-ти років із обмеженням середнього часу у кожній програмі догляду після залучення до програми догляду, із використанням історії ін'єкційного вживання наркотиків// *AIDS* 2016; 30: 2227–34.

Lesko CR, Edwards JK, Moore RD, Lau B. A longitudinal, HIV care continuum: 10-year restricted mean time in each care continuum stage after enrollment in care, by history of IDU. *AIDS* 2016; 30: 2227–34.

23 Краль А.Н., Ламбдін Б.Г., Камфорт М., та інші Інтервенція управління випадками, розроблена на основі теорії підтримки життєвого потенціалу, для зниження вірусного навантаження ВІЛ серед осіб, що вживають наркотики// *AIDS Behav* 2018; 22: 146–53

Kral AH, Lambdin BH, Comfort M, et al. A strengths-based case management intervention to reduce HIV viral load among people who use drugs. *AIDS Behav* 2018; 22: 146–53.

24 Гайяші К., Донг Г., Керр Т., та інші Зниження рівня смертності серед ВІЛ інфікованих осіб, які вживають ін'єкційні наркотики у рамках проекту пошуку та залучення до програм у Ванкувері (Канада), 1996–2014: перспективне когортне дослідження// *J Infect Dis* 2017; 217: 64–68.

Hayashi K, Dong H, Kerr T, et al. Declining mortality rates in HIV-infected people who inject drugs during a seek-and-treat initiative in Vancouver, Canada, 1996–2014: a prospective cohort study. *J Infect Dis* 2017; 217: 64–68.

25 Сафрен С.А. О'Клейрі С.М., Буллі Дж.Р., Отто М.В., Стайн М.Д., Поллак М.Г., Когнітивна поведінкова терапія для формування прихильності та лікування депресії у ВІЛ інфікованих пацієнтів, що вживають ін'єкційні наркотики: рандомізоване контрольоване дослідження// *J Consult Clin Psychol* 2012; 80: 404–15.

Safren SA, O'Cleirigh CM, Bulli JR, Otto MW, Stein MD, Pollack MH. Cognitive behavioral therapy for adherence and depression (CBT-AD) in HIV-infected injection drug users: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2012; 80: 404–15.

26 Джоллі Е., Роудз Т., Платт Л., та інші ВІЛ серед осіб, що вживають ін'єкційні наркотики в Центральній та Східній Європі та Центральній Азії: системний огляд із висновками для формування підходів// *BMJ Open* 2012; 2: e001465.

Jolley E, Rhodes T, Platt L, et al. HIV among people who inject drugs in Central and Eastern Europe and Central Asia: a systematic review with implications for policy. *BMJ Open* 2012; 2: e001465.

27 Берлева Г., Думчев К., Кас'янчук М., та інші Аналітичний звіт «Оцінка чисельності груп, найбільш уразливих до інфікування ВІЛ, в Україні», ґрунтуючись на результатах опитування 2011 року. Київ: Альянс із ВІЛ/СНІД в Україні, 2012// [http://aph.org.ua/wpcontent/uploads/2016/08/SE\\_2012\\_Eng.pdf](http://aph.org.ua/wpcontent/uploads/2016/08/SE_2012_Eng.pdf) (accessed Aug 21, 2018).

Berleva G, Dumchev K, Kasianchuk M, et al. Analytical report “estimation of the size of the populations most-at-risk for HIV Infection in Ukraine” based on the results of 2011 survey. Kyiv: HIV/AIDS Alliance in Ukraine, 2012. [http://aph.org.ua/wpcontent/uploads/2016/08/SE\\_2012\\_Eng.pdf](http://aph.org.ua/wpcontent/uploads/2016/08/SE_2012_Eng.pdf) (accessed Aug 21, 2018).

28 Індонезійська національна комісія із боротьби з ВІЛ. Звіт про проведену діяльність у рамках глобальної відповіді на СНІД

Indonesian National AIDS Commission. Global AIDS response progress reporting. Indonesia country progress report 2014. Indonesia: National AIDS Commission, 2014.

29 Куан В.М., Мінх Н.Л., Ха Т.В., та інші Смертність та передача ВІЛ серед чоловіків, що вживають ін'єкційні наркотики у В'єтнамі// *Addiction* 2011; 106: 583–89.

Quan VM, Minh NL, Ha TV, et al. Mortality and HIV transmission among male Vietnamese injection drug users. *Addiction* 2011; 106: 583–89.

30 МакКембрідж Дж., Віттон Дж., Елборн Д.Р. Системний огляд ефекту Гоуторна: потреба в нових ідеях для вивчення впливу участі в дослідженні// *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 267–77.

McCambridge J, Witton J, Elbourne DR. Systematic review of the Hawthorne effect: new concepts are needed to study research participation effects. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 267–77.