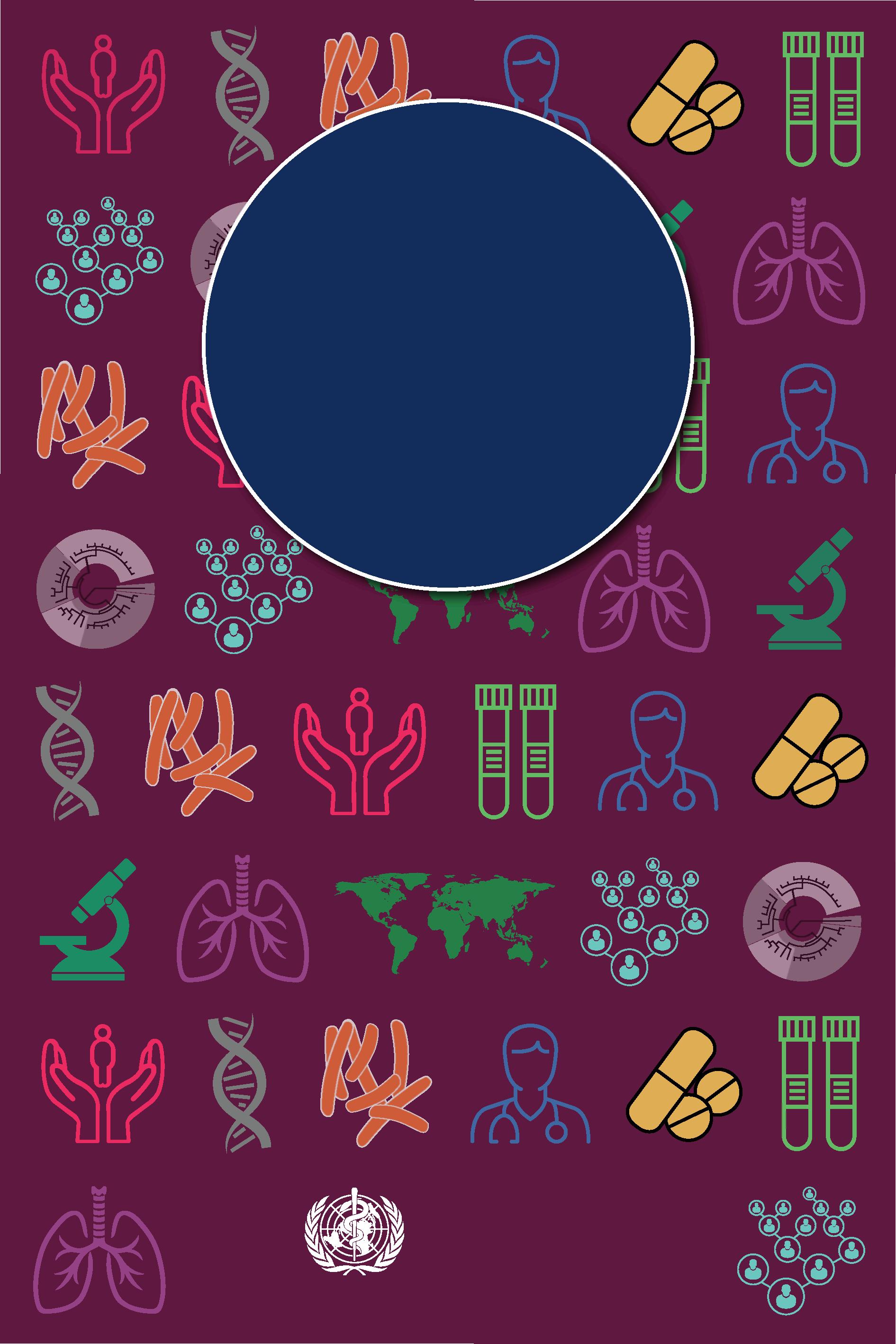
**Всесвітня організація охорони здоров’я**

**Керівництво з епіднагляду за туберкульозом з медикаментозною резистентністю**

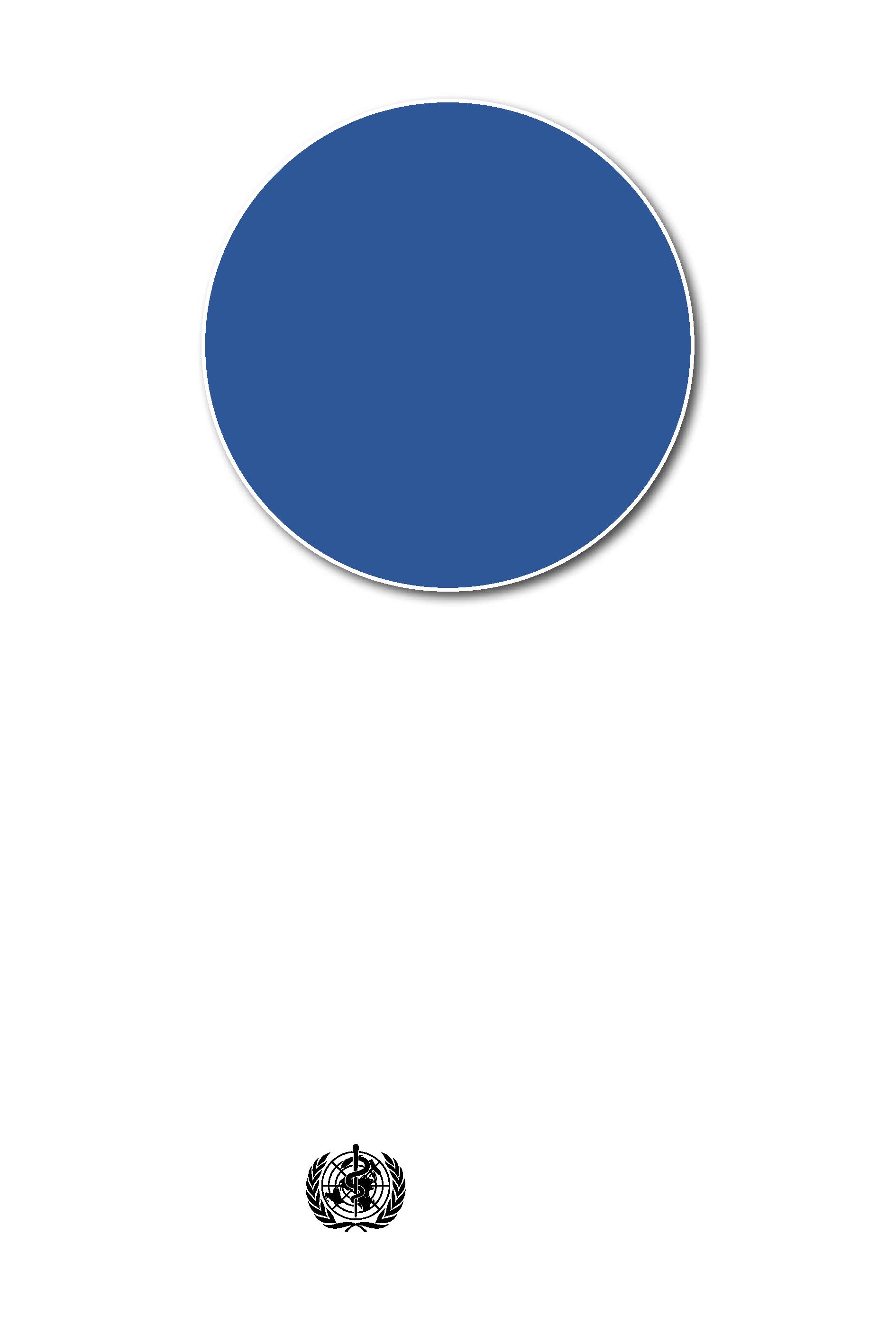
**Шосте видання**



**Всесвітня організація охорони здоров’я**

**Керівництво з епіднагляду за туберкульозом з медикаментозною резистентністю**

**Шосте видання**



**Керівництво з епіднагляду за туберкульозом з медикаментозною резистентністю, шосте видання**

ISBN 978–92–4-001802-0 (електронна версія)

ISBN 978–92–4-001803-7 (друкована версія)

**© Всесвітня організація охорони здоров’я, 2020 рік**

Деякі права захищені. Це керівництво доступно на умовах ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Згідно з умовами цієї ліцензії копіювання, поширення та адаптація роботи для некомерційних цілей дозволяється за умови відповідного цитування цього керівництва, як зазначено нижче. Використання цього керівництва не означає, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, продукцію чи послуги. Використання логотипу ВООЗ заборонене. У разі адаптації керівництва необхідно ліцензувати свою роботу відповідно до умов тієї ж або аналогічної ліцензії Creative Commons. У разі перекладу цього керівництва слід додати наступну відмову від відповідальності разом із запропонованим цитуванням: «Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ) не є автором цього перекладу. ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне видання англійською мовою є обов’язковим і автентичним виданням».

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

**Пропоноване цитування.** Керівництво з епіднагляду за туберкульозом з медикаментозною резистентністю, шосте видання. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/).

**Бібліографічний запис (БЗ).** БЗ доступний на вебсайті [http://apps.who.int/iris](http://apps.who.int/iris/).

**Продажі, права та ліцензування.** Щоб придбати публікації ВООЗ, перейдіть за посиланням<http://apps.who.int/bookorders>. Інформацію щодо подання запитів стосовно комерційного використання та запитів стосовно прав та ліцензування, див. <http://www.who.int/about/licensing>.

**Сторонні матеріали.** Якщо ви хочете повторно використовувати матеріали з цього керівництва, які належать третім сторонам, наприклад, таблиці, рисунки чи зображення, ви несете відповідальність за визначення необхідності отримання дозволу для цього повторного використання та отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій внаслідок порушення будь-якого зі сторонніх компонентів у роботі покладається виключно на користувача.

**Загальні відмови від відповідальності.** Використані позначення та подання матеріалів у цій публікації не означають висловлення будь-якої думки з боку ВООЗ щодо правового статусу будь-якої країни, території, міста чи району чи їх органів влади, або щодо розмежування їхніх меж або кордонів. Пунктирні лінії на картах – це приблизні межі, які, можливо, ще не є повністю погодженими.

Згадка про конкретні компанії чи продукцію певних виробників не означає, що ВООЗ затвердила або рекомендує їх, надаючи перевагу іншим виробникам аналогічної продукції, не згаданим у цьому керівництві. За винятком помилок та упущень, назви фірмових продуктів вирізняються першими великими літерами.

ВООЗ вжила всіх розумних запобіжних заходів для перевірки інформації, що міститься у цій публікації. Однак опублікований матеріал поширюється без жодних явних чи неявних гарантій. Відповідальність за інтерпретацію і використання матеріалу покладається на читача. ВООЗ у жодному разі не несе відповідальності за збитки, що виникли внаслідок використання цього матеріалу.

Дизайн: Fiona Byrne.

Зміст

[Подяки v](#bookmark0)

[Скорочення vi](#bookmark1)

[Вступ 1](#bookmark2)

**Частина I Принципи епіднагляду за туберкульозом з медикаментозною резистентністю 5**

[1 Механізми епіднагляду, з яких отримано репрезентативні дані щодо географічно визначеної популяції 5](#bookmark3)

1. [Системи постійного епіднагляду, засновані на рутинному ТМЧ 6](#bookmark4)
2. [Періодичні опитування для оцінки тягаря медикаментозної резистентності 7](#bookmark5)
3. [Системи дозорного епіднагляду для моніторингу тенденцій у часі 8](#bookmark6)

[2 Стандартизована стратифікація результатів за характеристиками пацієнта 8](#bookmark7)

1. [Класифікації історії лікування пацієнтів 8](#bookmark8)
2. [Вікові групи, стать, ВІЛ-статус та інші соціально-демографічні та клінічні фактори пацієнта 9](#bookmark9)

[3 Лабораторні методи, що відповідають стандартам якості, для визначення стійкості до протитуберкульозних лікарських засобів 10](#bookmark10)

1. [Методи ТМЧ, рекомендовані ВООЗ 10](#bookmark11)
2. [Забезпечення якості ТМЧ 15](#bookmark12)

[4 Етичні міркування 18](#bookmark13)

**Частина II Планування та проведення опитування 21**

[5 Планування опитування 21](#bookmark14)

1. [Документи для проведення опитування та інші необхідні документи 21](#bookmark15)
2. [Управління опитуванням 23](#bookmark16)
3. [Формування національної координаційної групи з опитування 24](#bookmark17)
4. [Визначення завдань 24](#bookmark18)
5. [Визначення лабораторного алгоритму 25](#bookmark19)
6. [Розробка протоколу та часового розкладу 27](#bookmark20)
7. [Мінімальні необхідні засоби для області опитування 28](#bookmark21)
8. [Вибірка випадків 29](#bookmark22)
9. [Бюджетування 35](#bookmark23)
10. [Тренінг 35](#bookmark24)
11. [Підготовка лабораторної мережі 36](#bookmark25)
12. [Експериментальне дослідження 37](#bookmark26)

[6 Проведення опитування 38](#bookmark27)

1. [Критерії включення та виключення 38](#bookmark28)
2. [Набір пацієнтів 38](#bookmark29)
3. [Забір, зберігання та транспортування зразків 41](#bookmark30)
4. [Моніторинг та оцінка 44](#bookmark31)

[7 Управління даними, аналіз та розповсюдження результатів опитування 45](#bookmark32)

1. [Управління даними 45](#bookmark33)
2. [Аналіз даних 47](#bookmark34)
3. [Поширення результатів опитування та наслідки для політики та практики 49](#bookmark35)

[Список літератури 52](#bookmark36)

[**Додатки 56**](#bookmark37)

[Додаток 1 – Приклади розробок алгоритмів опитування 56](#bookmark37)

[Додаток 2 – Посібник з розробки протоколу опитування 58](#bookmark38)

[Додаток 3 – Інформаційний посібник для учасників опитування 63](#bookmark39)

[Додаток 4 – Приклад блок-схеми відібраних пацієнтів 64](#bookmark40)

[Додаток 5 – Таблиці для узагальнення основних результатів 65](#bookmark41)

[Додаток 6 – Шаблон бюджету для проведення опитування 67](#bookmark42)

[Додаток 7 – Шаблон індивідуальної реєстраційної форми 69](#bookmark43)

[Додаток 8 – Зберігання зразків мокротиння та ізолятів культури 71](#bookmark44)

[Додаток 9 – Безпечне транспортування зразків 74](#bookmark45)

[Частина I – Транспортування ізолятів культури та зразків мокротиння 74](#bookmark46)

[Частина II – Інактивація та відвантаження неінфекційних зразків для молекулярних досліджень 76](#bookmark47)

[Додаток 10 – Шаблон для оцінки готовності до опитування та моніторингу 80](#bookmark48)

[Додаток 11 – Шаблон для оцінки готовності та моніторингу](#bookmark49) [Центральної референс-лабораторії 83](#bookmark49)

[Додаток 12 – Шаблон для оцінки готовності та моніторингу](#bookmark50) [закладів охорони здоров’я на місці 88](#bookmark50)

[Додаток 13 – Шаблон для дистанційного моніторингу закладів охорони здоров’я 91](#bookmark51)

[Додаток 14 – Приклади показників якості та прогресу 92](#bookmark52)

Подяки

Автори цього шостого видання: Anna Dean та Olga Tosas Auguet.

Науковий внесок та критичний огляд надано такими співробітниками зі штаб-квартири та регіональних офісів ВООЗ: Vineet Bhatia, Philippe Glaziou, Nazir Ismail, Олексій Коробіцин, Partha Pratim Mandal, Ernesto Montoro, Fukushi Morishita, Kyung Hyun Oh, Kalpeshsinh Rahevar і Hazim Timimi. Загальні рекомендації надано Katherine Floyd і Tereza Kasaeva. Науковий внесок та критичний огляд надано такими консультантами ВООЗ та Програми ВООЗ з підготовки фахівців в області тропічних хвороб: Varalakshmi Elango, Eveline Klinkenberg і Jennifer Kealy.

Розробкою цього документа керувала група зовнішніх експертів:

Andrea M. Cabibbe (Науковий інститут Сан-Рафаеле, Мілан, Італія), Jacob Creswell (Партнерство «Зупинимо туберкульоз», Женева, Швейцарія), Sophia Georghiou (Фонд інноваційної нової діагностики, Женева, Швейцарія), Christopher Gilpin (Міжнародна організація з міграції, Женева, Швейцарія), Mourad Gumusboga (Інститут тропічної медицини, Антверпен, Бельгія), Jennifer Harris (Центри з профілактики та контролю захворювань, Атланта, США), Barry Kosloff (Замбарт, Лусака, Замбія), Ramya Kumar (Замбарт, Лусака, Замбія), Veriko Mirtskhulava (Фонд туберкульозу KNCV, Гаага, Нідерланди), Christiaan Mulder (Фонд туберкульозу KNCV, Гаага, Нідерланди), Sreenivas A. Nair (Партнерство «Зупинимо туберкульоз», Женева, Швейцарія), Nnamdi Nwaneri (Глобальний фонд, Женева, Швейцарія), Anita Suresh (Фонд інноваційної нової діагностики, Женева, Швейцарія), Elisa Tagliani (Науковий інститут Сан-Рафаеле, Мілан, Італія), Sabira Tahseen (Національна програма контролю захворюваності на туберкульоз, Ісламабад, Пакистан), Swapna Uplekar (Фонд інноваційної нової діагностики, Женева, Швейцарія), Wayne van Gemert (Партнерство «Зупинимо туберкульоз», Женева, Швейцарія) і Mohammed Yassin (Глобальний фонд, Женева, Швейцарія). Експертний огляд також був наданий Глобальною лабораторною ініціативою (GLI).

Частини цього оновленого видання підготовлені за матеріалами, розробленими Matteo Zignol.

Скорочення

ЦПХ цетилпіридиній хлорид

ЗВУ захоплення, відстеження та управління

DHIS2 районна інформаційна система охорони здоров’я-2

ДНК дезоксирибонуклеїнова кислота

ТМЧ тест медикаментозної чутливості

FIND Фонд інноваційної нової діагностики

GLI Глобальна лабораторна ініціатива

Hрез-ТБ чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз

МАПТ Міжнародна асоціація повітряного транспорту

LPA лінійний зонд-аналіз

ВВД випадково відсутні дані

Риф-ТБ рифампіцин-резистентний туберкульоз

МЛС-ТБ мультирезистентний туберкульоз

MGIT пробірка з індикатором росту мікобактерій

MTБ *Mycobacterium tuberculosis*

МВ Меморандум про взаєморозуміння

УПМ Угода про передачу матеріалів

NGS секвенування нового покоління

PPS відбір зі ймовірністю, пропорційною розміру

СР стійкий до рифампіцину

RRDR область, що визначає стійкість до рифампіцину

СОП стандартна операційна процедура

ННРЛ Наднаціональна референтна лабораторія

ЧВ час виконання

ТБ туберкульоз

ПГС повногеномне секвенування

ВООЗ Всесвітня організація охорони здоров’я

ШЛС-ТБ туберкульоз із широкою лікарською стійкістю

Вступ

Це шосте видання *Керівництва з епіднагляду за туберкульозом з медикаментозною резистентністю* є оновленою версією попередніх видань, опублікованих за період 1994 - 2015 роки *(1–5)*. Для всіх, хто цього потребує, відповідно до прагнення Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ) досягти загального охоплення медичним страхуванням та запобігти смертності від хвороби, для якої можлива профілактика та яка є виліковною, необхідно забезпечити доступність точної діагностики та лікування туберкульозу. У 2014-2015 роках усі держави-члени ВООЗ зобов’язалися покласти край епідемії туберкульозу до 2030 року шляхом прийняття Стратегії ВООЗ «Зупинимо туберкульоз» та Цілей сталого розвитку ООН (ЦСР) *(6,7)*. У цьому керівництві проголошено необхідність покращення доступу до діагностичного тестування на туберкульоз, зокрема до універсального тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ). Крім того, у ньому повторено основні засади резолюції Всесвітньої асамблеї охорони здоров’я 2019 року (WHA72.5) щодо активізації зусиль у подоланні антимікробної стійкості *(8)*, а також надано підтвердження особливого значення таких зусиль для подолання туберкульозу.

У цьому оновленому керівництві узагальнено досвід, накопичений за 25 років існування Глобального проекту епіднагляду за туберкульозом з медикаментозною резистентністю (далі – Глобальний проект). Цей проект, започаткований ВООЗ та Міжнародним союзом боротьби проти туберкульозу та хвороб легень (Союз), підтримано глобальною мережею наднаціональних референс-лабораторій (ННРЛ) *(9)*. Це найстаріший та найбільший проект з епіднагляду за медикаментозною резистентністю до антимікробних препаратів у світі. Глобальний проект послужив спільною платформою для оцінки масштабів та тенденцій щодо туберкульозу з медикаментозною резистентністю на національному, регіональному та глобальному рівнях. Він визначив глобальний тягар рифампіцин-резистентного туберкульозу (Риф-ТБ), мультирезистентного (МР) туберкульозу1 та туберкульозу з широкою лікарською стійкістю2. А що найважливіше, він сприяв у плануванні країнами масштабного лікування туберкульозу з медикаментозною резистентністю, оскільки забезпечував основні дані про національний тягар та схеми медикаментозної резистентності.

З моменту свого запуску в 1994 р. в рамках Глобального проекту збиралися та аналізувалися дані про туберкульоз з медикаментозною резистентністю з національних систем епіднагляду та періодичних опитувань, які проводились у 169 країнах, що разом налічують 99% хворих на туберкульоз у світі *(10)*. Дані епіднагляду за медикаментозною резистентністю щороку публікуються в Глобальному звіті ВООЗ з туберкульозу.

Метою цього документа є сприяння національним туберкульозним програмам у розробці найефективніших з можливих механізмів епіднагляду, починаючи з періодичних опитувань вибірки пацієнтів в окремих країнах. Кінцевою метою є створення систем безперервного епіднагляду, заснованих на рутинному ТМЧ. У цьому керівництві пропонуються певні стандартизовані критерії епіднагляду з метою забезпечення порівняння результатів у межах країни та між країнами з часом. Цільовою аудиторією цього документа є національні туберкульозні програми і, зокрема, координаційна група з епіднагляду, яка за можливості складається з керівника програми, спеціаліста лабораторії, логіста та епідеміолога / статистика.

1. МЛС-ТБ визначають як *Mycobacterium tuberculosis* зі стійкістю до рифампіцину та ізоніазиду.
2. ШЛС-ТБ з 2021 року визначають як *Mycobacterium tuberculosis* зі стійкістю до рифампіцину (Риф-ТБ) та стійкістю до фторхінолону та принаймні одного препарату групи А, рекомендованого для лікування Риф-ТБ.

Цей документ розділений на дві частини. У Частині I описуються принципи Глобального проекту, які слід розглядати як фундаментальні для рутинного постійного епіднагляду та періодичних опитувань, а також вимоги до переходу від першої до другої частини. У Частині ІI описуються кроки, необхідні для планування та проведення опитування для визначення тягаря медикаментозної резистентності, а також для управління та інтерпретації зібраних даних.

Зміни у порівнянні з попередніми виданнями керівництва

Ті, хто ознайомився з виданням *Керівництва з епіднагляду за туберкульозом з медикаментозною резистентністю* за 2015 рік, в поточній редакції знайдуть такі оновлення:

* Для сприяння розробці всебічного протоколу опитування у Додатку 2 наведено керівництво, а також додано перелік інших рекомендованих документів обстеження для полегшення планування та впровадження і забезпечення високої якості даних (Розділ 5.1).
* Наводяться додаткові докази важливої ролі, яку відіграють молекулярні технології в ході постійного епіднагляду та опитувань. Інформацію надано як для їхнього окремого використання, так і для застосування в якості скринінгового інструменту перед застосуванням методів, в яких використовуються посіви (Розділ 3.1). Представлено переваги та обмеження для різних тестів, а саме: Xpert® MTB/RIF, Xpert Ultra, Truenat MTB-RIF Dx та лінійних зонд-аналізів (LPA). Наведені приклади різних алгоритмів діагностичного тестування (Розділ 5.5 та Додаток 1), які мають бути адаптовані до цілей опитування та наявних ресурсів та потужностей.
* Представлено секвенування нового покоління (повногеномне секвенування та таргетоване генне секвенування) як економічно ефективний та всебічний інструмент для ТМЧ, який також надає додаткову цінну епідеміологічну інформацію (Розділ 3.1).
* Надається більш вичерпна інформація для відповідного забору, зберігання та транспортування зразків та проб, щоб забезпечити безпечне проведення необхідних тестувань на високоякісному матеріалі. Це як інфекційні (мокротиння, ізоляти культури), так і неінфекційні (інактивовані культури, мокротиння, що зберігається в етанолі) матеріали (Розділ 6.3, Додаток 8 та Додаток 9).
* Для обстежень на основі кластерів тепер, на додаток до попередньо рекомендованого дизайну фіксованого розміру кластера, представлений дизайн вибірки кластерів зі змінним розміром. Це може бути особливо доречним там, де кількість випадків на заклади охорони здоров’я невелика (Розділ 5.8).
* Для покращення планування та проведення опитування на всіх рівнях із забезпеченням результатів високої якості включено детальні шаблони. Ці шаблони містять керівництво щодо наступних аспектів: оцінка готовності до опитування та проведення моніторингу аспектів управління на високому рівні (Додаток 10); оцінка готовності та проведення моніторингу Центральної референс-лабораторії (Додаток 11); оцінка готовності та проведення виїзного моніторингу медичних закладів (Додаток 12); та проведення дистанційного моніторингу медичних закладів (Додаток 13). Також надається перелік ключових показників якості та прогресу опитування (Додаток 14).

Наразі ВООЗ розробляє інше відповідне керівництво та, коли воно будуть опубліковане, замінить будь-яку давнішу інформацію, що міститься в цьому документі. Це може стосуватися критеріїв виявлення випадків та системи звітності щодо туберкульозу (зокрема результатів лікування чутливого та резистентного до лікарських засобів туберкульозу), оновлення використання лабораторних технологій, які вже рекомендовані ВООЗ, та рекомендації ВООЗ щодо нових технологій для діагностики туберкульозу та ТМЧ.

Принципи епіднагляду за туберкульозом з медикаментозною резистентністю

1. Механізми епіднагляду, з яких отримано репрезентативні дані щодо географічно визначеної популяції

«Епіднагляд» – це систематичний постійний збір, зіставлення та аналіз даних щодо стану здоров’я населення, а також своєчасне розповсюдження цих даних для оцінки та реагування за необхідністю.

*Міжнародні медико-санітарні правила ВООЗ (2005)*

Глобальний проект епіднагляду за туберкульозом з медикаментозною резистентністю (Глобальний проект) започатковано в 1994 році з метою систематичного та постійного збору та оцінки даних про випадки туберкульозу з медикаментозною резистентністю у всьому світі. В рамках стандартизованої методологічної бази, розробленої для Глобального проекту, можна збирати дані про медикаментозну резистентність, що є репрезентативними для географічно визначеної популяції, з тим, щоб забезпечити порівняння між умовами та в межах певного періоду часу, за допомогою двох основних підходів до епіднагляду. Це такі: (i) постійний епіднагляд на основі рутинного ТМЧ для більшості хворих на туберкульоз із використанням фенотипічних та / або генотипічних тестів, та (ii) періодичні опитування репрезентативної вибірки хворих на легеневий туберкульоз.

Система постійного епіднагляду, що базується на рутинному ТМЧ, найкраще відповідає критеріям систематичності та безперервності. Однак у багатьох країнах залишається недостатньою потужність, і очевидно, що з огляду на особливості та можливості регіону та країни необхідні альтернативні заходи. З цих причин у багатьох країнах періодичні опитування випадково відібраних хворих на легеневий туберкульоз залишаються основними для епіднагляду за медикаментозною резистентністю.

Кожна країна має підготувати довгостроковий прогноз щодо опитування та розробити систему, яка найкраще відповідатиме поточним та прогнозованим потребам. Ця система має базуватися на стійкому потенціалі та за можливості дозволяти оцінку тенденцій з часом, що є невід’ємним завданням епіднагляду. Країни можуть поєднувати компоненти двох ключових механізмів епіднагляду, щоб задовольнити конкретні потреби та можливості на шляху до кінцевої мети рутинного ТМЧ для всіх людей, хворих на туберкульоз.

Глобальний проект вимірює поширеність стійкості серед бактеріологічно підтверджених епізодів туберкульозу, представлених у медичних закладах (серед нових та / або раніше пролікованих пацієнтів – див. Розділ 6.1: Критерії включення та виключення). Припускають, що

це схоже на поширеність стійкості серед людей з туберкульозом, які не мають доступу до медичної допомоги. ТМЧ можна включити до національних опитувань щодо поширеності туберкульозу для оцінки поширеності стійкості серед людей з туберкульозом у громаді. Однак низька кількість виявлених випадків стійкості часто обмежує точність цих оцінок.

1.1 Системи постійного епіднагляду, засновані на рутинному ТМЧ

Створення систем постійного епіднагляду за випадками туберкульозу, стійкого до лікарських засобів, призводить до поліпшення доступу до своєчасного та належного лікування та допомоги. Також пропонуються програмні переваги, зокрема швидке виявлення спалахів, моніторинг ефективності втручань у реальному часі та розуміння тенденцій. Приблизно дві третини країн, які на сьогодні передають дані до Глобального проекту, мають системи постійного епіднагляду з лабораторіями, які гарантують якість та можуть забезпечити проведення рутинного ТМЧ для рифампіцину для більшості бактеріологічно підтверджених випадків легеневого туберкульозу *(10)*. Молекулярно-генетичні методи діагностики продовжують відігравати основну роль у постійному розширенні дослідницьких можливостей, коли все більше країн переходить від періодичних опитувань до систем безперервного епіднагляду. Через специфічні проблеми, пов’язані з забором зразків для тестування у пацієнтів із позалегеневим туберкульозом, ці дані ще не фіксуються. Поширеність стійкості при позалегеневому туберкульозу вважається такою ж, як при легеневому туберкульозі.

Країни повинні поставити за мету протестувати щонайменше 80% підтверджених бактеріологічним шляхом нових і раніше пролікованих випадків туберкульозу на стійкість до рифампіцину. В умовах низької частки зареєстрованих бактеріологічно підтверджених випадків туберкульозу надзвичайно важливим є застосування чутливих засобів діагностики та покращення достовірності клінічних діагнозів. Там, де наразі недоступні можливості для систематичного проведення ТМЧ, для людей, яким загрожує туберкульоз, стійкий до лікарських засобів, або для яких ризик захворювання та смертності від туберкульозу, стійкого до лікарських засобів, можуть бути вищими, пріоритетом слід визначити тестування на рифампіцин. Систематичний ТМЧ має проводитися принаймні серед усіх раніше пролікованих пацієнтів із захворюванням на туберкульоз, контактів людей з туберкульозом, стійким до лікарських засобів, дітей та людей, які живуть з ВІЛ / СНІДом.

Людям, яким діагностовано Риф-ТБ, необхідно забезпечити ТМЧ до фторхінолонів. Переглянуте визначення попереднього ШЛС-ТБ застосовуватиметься з 2021 року. Воно стосується комбінованої стійкості до рифампіцину та фторхінолонів. Також рекомендується проводити тестування на інші препарати групи А для лікування Риф-ТБ (такі як бедаквілін та лінезолід), а ШЛС-ТБ визначається з 2021 року як комбінована стійкість до рифампіцину, фторхінолонів та принаймні одного іншого препарату групи А. Можливості проведення ТМЧ потрібно розширяти до інших важливих препаратів, зокрема препаратів групи В та С із застосуванням фенотипічних, молекулярних та / або методів секвенування *(11)*.

Слід також докласти зусиль для розширення тестування на стійкість до ізоніазиду. Рівень охоплення популяції тестуванням на ізоніазид залишається низьким серед підтверджених бактеріологічно випадків нових та раніше пролікованих випадків туберкульозу, в результаті чого важлива група людей з туберкульозом, чутливих до рифампіцину, але стійких до ізоніазиду, може бути не виявлена і, отже, може не отримувати рекомендовану схему лікування, що містить фторхінолон. Серед пацієнтів з чутливим до рифампіцину, резистентним до ізоніазиду туберкульозом, слід проводити тестування на фторхінолони. Сучасний асортимент інструментів для діагностики туберкульозу (з урахуванням технологій, які наразі знаходяться у розробці, а також технологій, що перебувають

на стадії оцінки ВООЗ) включає кілька молекулярно-генетичних методів діагностики на стійкість до ізоніазиду та фторхінолону. Отже, пробіли в ТМЧ до цих препаратів можуть почати зменшуватися найближчим часом.

Перешкоди на шляху до посилення постійного епіднагляду включають відсутність систем направлення зразків, слабкий лабораторний потенціал для тестування та неточні та / або неповні клінічні дані, що часто пов’язано з відсутністю електронного запису та звітності систем. Тож потрібно належним чином розподілити фінансові ресурси для побудови цих основних компонентів функціональної системи епіднагляду.

Діагностичні рішення зв’язку для систем з автоматизованим зчитуванням, що надають результати у цифровому форматі (наприклад, платформа GeneXpert®, пробірка з індикатором росту мікобактерій Bactec (BactecTM MGITTM), лінійні зонд-аналізи та мікроаналізатор ПЛР Truelab) полегшують моніторинг у реальному часі та оцінки, а також дозволяють оцінити впровадження алгоритмів лабораторної діагностики та охоплення популяції тестуванням. Вони також дозволяють використовувати високоефективний спосіб для забезпечення належного функціонування мережі діагностичних пристроїв та покращення зв’язку з лікуванням та допомогою пацієнту *(12)*. Результати тестів можуть бути передані в електронному вигляді клініцистам та автоматично інтегровані в лабораторні системи управління інформацією або електронні реєстри.

1.2 Періодичні опитування для оцінки тягаря медикаментозної резистентності

В умовах з обмеженими ресурсами, в яких досі продовжують розвивати можливості для проведення рутинного ТМЧ до рифампіцину для більшості бактеріологічно підтверджених випадків легеневого туберкульозу, слід проводити національні опитування для вимірювання медикаментозної резистентності серед випадкової вибірки пацієнтів, яка є репрезентативною для досліджуваної географічно популяції. За умови належної розробки та періодичного проведення таких опитувань чітко оцінюється профіль стійкості всіх хворих на туберкульоз в країні та можна виявити загальні тенденції з часом. Хоча деякі країни, які, можливо, досягли охоплення рутинним ТМЧ до рифампіцину 80% випадків підтвердженого бактеріологічного легеневого туберкульозу шляхом постійного опитування, охоплення тестуванням до ізоніазиду, а також до препаратів другої лінії серед пацієнтів зі стійкістю до рифампіцину та резистентністю до ізоніазиду може залишатися недостатнім. За цих умов слід також розглядати проведення опитування.

Періодичні опитування можуть надати більшу частину тієї ж важливої інформації, яку надає система постійного епіднагляду. Однак ці періодичні опитування не можуть виявити локалізованих спалахів. Виявлені результати можуть містити похибки, що перешкоджають змістовному аналізу або визначенню тенденцій; а також вони можуть містити неоднозначність, властиву відбору зразків лише вибірки популяції. Проте, проведення опитувань може створити та зміцнити загальний лабораторний потенціал, системи транспортування зразків та рефералів, а також досвід управління даними, а також надати оцінку точності рутинної класифікації пацієнтів відповідно до історії лікування. Опитування дозволяють детальні поглиблені дослідження характеристик популяції хворих на туберкульоз та моделей резистентності до протитуберкульозних препаратів із використанням передових методів, які зазвичай не інтегровані в постійний епіднагляд. Застосування послідовності. технології, наприклад, можуть надати цінну інформацію про філогенетику штамів туберкульозу, що циркулюють. За допомогою опитувань можна також забезпечити платформу для вивчення факторів ризику медикаментозної резистентності (див. Розділ 2.2.3: Інші соціально-демографічні та клінічні фактори).

1.3 Системи дозорного епіднагляду для моніторингу тенденцій у часі

Для країн з обмеженими ресурсами структура системи охорони здоров’я або географічні особливості передбачають рутинний ТМЧ для всіх пацієнтів у системах епіднагляду, тоді як встановлення системи дозорного епіднагляду може бути варіантом для моніторингу тенденцій медикаментозної резистентності в часі. Центри, де забезпечується дозорний нагляд, за можливості повинні налічувати ряд географічних та соціально-економічних районів. Це повинні бути центри із середнім та високим навантаженням туберкульозу, де є можливість застосовувати молекулярно-генетичні методи діагностики туберкульозу.

Дозорна система може стати корисним проміжним підходом для країн у процесі встановлення рутинного постійного епіднагляду. Однак у неї є кілька важливих обмежень. На відміну від національних опитувань, медичні заклади, що діють як дозорні центри, обираються не випадково, а цілеспрямовано, і тому не можуть використовуватися для оцінки поширеності медикаментозної резистентності на національному рівні. Крім того, на основі цих даних не можна зробити висновки щодо тенденцій в інших регіонах країни. Тому дозорну систему рекомендують застосовувати лише в країнах, які мають високоякісні дані нещодавно проведеного опитування (за останні п’ять років) і які рухаються до створення національних систем постійного епіднагляду.

2. Стандартизована стратифікація результатів за характеристиками пацієнта

2.1 Класифікації історії лікування пацієнтів

Для правильної та точної інтерпретації даних епіднагляду дуже важливо точно класифікувати історію лікування. В оновленій у січні 2020 року редакції 2013 року *Визначень ВООЗ та системи звітності щодо туберкульозу (13)* окреслює облікові групи пацієнтів на основі історії попереднього лікування. Нову редакцію цього документа очікують у 2021 році з оновленими визначеннями випадків чутливого та стійкого до лікарських засобів туберкульозу.

Новий випадок

В рамках опитування «новий випадок» визначається як нещодавно зареєстрований епізод туберкульозу у пацієнта, який у відповідь на пряме опитування повідомляє, що ніколи не лікувався від туберкульозу, або повідомляє, що приймав протитуберкульозні лікарські засоби менше одного місяця; або, в країнах, де ведеться належна документація, пацієнт, у відношенні до якого докази прийому протитуберкульозних лікарських засобів відсутні протягом одного місяця або більше.

Раніше пролікований випадок

В рамках опитування «раніше пролікований випадок» визначається як нещодавно зареєстрований епізод туберкульозу у пацієнта, який у відповідь на пряме опитування повідомляє, що приймав протитуберкульозні лікарські засоби впродовж не менше ніж одного місяця в минулому; або, в країнах, де ведеться належна документація, пацієнт, у відношенні до якого є докази прийому протитуберкульозних лікарських засобів впродовж не менше ніж одного місяця.

Раніше проліковані пацієнти мають більший ризик зараження стійким до одного або декількох препаратів штамом туберкульозу. Інформація про чисельність та склад цієї популяції

та закономірності стійкості в підкатегоріях раніше пролікованих випадків є важливою з програмних причин. Підкатегорії раніше пролікованих випадків представлені пацієнтами:

* Пацієнти з рецидивом, раніше проліковані від туберкульозу, їх було визначено як «такі, що вилікувались» або чиє «лікування завершено» наприкінці останнього курсу лікування, і у них діагностовано повторний епізод туберкульозу. Це може бути справжній рецидив або новий епізод туберкульозу, спричинений повторним інфікуванням.
* Пацієнти, які лікувались після неефективного лікування, – це ті, які раніше лікувалися від туберкульозу і лікування яких виявилося неефективним в кінці останнього курсу лікування.
* Лікування пацієнтів після відмови від подальших спостережень, у яких раніше було діагностовано туберкульоз, але лікування не розпочали або їхнє лікування було перервано принаймні на два місяці поспіль.
* Інші раніше проліковані пацієнти (їхній випадок також називають «результат не було оцінено») – це ті, які раніше лікувалися від туберкульозу, але результат після останнього курсу лікування невідомий або незареєстрований, і тому до цієї підкатегорії відносять деяких пацієнтів, які відмовилися від подальшого спостереження.

2.2 Вікові групи, стать, ВІЛ-статус та інші соціально-демографічні та клінічні фактори пацієнта

З огляду на значний дисбаланс у кількості чутливих та стійких до лікарських засобів пацієнтів у більшості опитувань, виявити суттєві відмінності між групами пацієнтів може виявитися неможливим. Хоча дослідження методом «випадок-контроль» є більш доцільним варіантом дослідження факторів ризику виникнення медикаментозної резистентності, не слід залишати поза увагою можливість, яку надають опитування щодо медикаментозної резистентності. До того ж, основні демографічні дані пацієнтів можуть використовуватися для забезпечення даними, потрібними для створення моделей умовної оцінки, які можуть використовуватися для обробки відсутніх даних (див. Розділ 7.2.1: Імпутація відсутніх значень).

2.2.1 Вікові групи та стать

Дані про медикаментозну резистентність, стратифіковані за віковими групами та статтю, можуть дати уявлення про групи ризику та ефективність конкретних контрольних заходів, направлених на попередження туберкульозу. Крім того, рівень медикаментозної резистентності серед молодших вікових груп частіше вказує на недавню передачу, ніж серед старших вікових груп, які можуть переносити старі інфекції.

2.2.2 ВІЛ-статус

Залежно від природи епідемії ВІЛ у певних умовах, включення тестування на ВІЛ у систему епіднагляду за туберкульозом з медикаментозною резистентністю може дати важливу інформацію для національної туберкульозної програми про взаємозв’язок між ВІЛ та туберкульозом з медикаментозною резистентністю. Слід залучати національну програму з ВІЛ / СНІД на всіх етапах планування та здійснення епіднагляду. Необхідно дотримуватись наявної національної політики щодо тестування на ВІЛ, зокрема наявних консультативних послуг та забезпечення згоди та конфіденційності. Тестування на ВІЛ, ініційоване медичним закладом, рекомендується для пацієнтів, які мають ознаки та симптоми, що свідчать про туберкульоз, і чий ВІЛ-статус не є облікованим. Для тих, хто стоїть на обліку після отримання результату тесту, дата тестування повинна

фіксуватися в індивідуальній реєстраційній формі (див. Розділ 6.2.1: Індивідуальна реєстраційна форма), а повторне тестування слід розглянути, якщо негативний результат було отримано більше шести місяців тому.

2.2.3 Інші соціально-демографічні та клінічні фактори

Внесення іншої соціально-демографічної та клінічної інформації про пацієнтів може розглядатися залежно від умов, завдань опитування та наявних ресурсів. Опитування можуть служити цінною платформою для вивчення конкретних причин медикаментозної резистентності та можливих цілей для втручання.

Серед інших соціально-демографічних факторів, які можуть оцінюватися – контакт із пацієнтом, хто має туберкульоз із медикаментозною резистентністю; тип медичного закладу (наприклад, державний чи приватний сектор); місце проживання пацієнтів (наприклад, місто чи сіло); соціально-економічний статус; рівень освіти; статус зайнятості (а за умови працевлаштованості – вид зайнятості); країна народження; та історія міграції чи мобільності. Серед клінічних факторів – недоїдання; діабет; зловживання алкоголем; вживання ін’єкційних наркотиків; куріння; та попередній досвід отримання профілактичного лікування туберкульозу. Для раніше пролікованих пацієнтів додаткова інформація може включати: дату та тип попереднього лікування та епіднагляду; склад схем лікування; та джерело вживаних препаратів. Слід зазначити, що різні фактори ризику набуття, посилення та передачі медикаментозної резистентності можуть бути присутніми одночасно в певних умовах.

Розробку запитань для визначення соціальних детермінант проілюстровано в роботі Lönnroth et al *(14)* або Додатку 5 до публікації ВООЗ за 2011 р. *Опитування щодо поширеності туберкульозу: керівництво (15)* (змінена редакція очікується в 2021 р.). Наведені приклади можуть потребувати змін в залежності від місцевих умов та досліджуваної популяції.

3 Лабораторні методи, що відповідають стандартам якості, для визначення стійкості до протитуберкульозних лікарських засобів

Для забезпечення надійного функціонування епіднагляду за медикаментозною резистентністю надзвичайно важливо створювати якісні лабораторні методики із використанням рекомендованих ВООЗ методів. Пріоритетним має бути впровадження молекулярно-генетичних технологій в діагностичні алгоритми для ідентифікації комплексу *M. tuberculosis* та ТМЧ *(16,17)*. Жоден тест не забезпечує 100% точності, а кожен метод має переваги та недоліки, які слід враховувати при розробці лабораторного алгоритму. Через динамічний характер ведення досліджень та розробок з моменту публікації цього документа ВООЗ може рекомендувати нові технології, не описані нижче. Також їх можна включати в заходи епіднагляду.

3.1 Методи ТМЧ, рекомендовані ВООЗ

Окрім звичайного фенотипічного ТМЧ доступні також діагностичні експрес-методи ТМЧ, які можна впровадити в різних закладах у всьому світі. Вони допомагають у прийнятті клінічних рішень для забезпечення своєчасного ініціювання відповідної схеми лікування, в основі якої – профіль медикаментозної резистентності пацієнта, а також забезпечення можливості проведення більш якісного епіднагляду. Вичерпне керівництво щодо експрес-діагностики для

виявлення стійкого до лікарських засобів туберкульозу містяться в «Модулі 3: встановлення діагнозу – швидка діагностика для виявлення туберкульозу» в *Консолідованих настановах ВООЗ щодо туберкульозу (16)*. Приклади діагностичних алгоритмів, які можуть бути включені до рутинного постійного епіднагляду, наведені в «Модулі 3: встановлення діагнозу – швидка діагностика для виявлення туберкульозу» в *Консолідованих настановах ВООЗ щодо туберкульозу (17)*.

3.1.1 Фенотипічний ТМЧ

Посів та ідентифікацію комплексу *M. Tuberculosis* потрібно виконувати відповідно до рекомендацій ВООЗ *(18–20*). Фенотипічні ТМЧ-методи на основі посіву передбачають тестування культури комплексу *M. tuberculosis* при критичних концентраціях протитуберкульозних препаратів для визначення чутливості або стійкості. Фенотипічні методи трудомісткі, потребують складної лабораторної інфраструктури, кваліфікованого персоналу та жорстких механізмів забезпечення якості *(21)*. Ці причини зумовлюють поступову зміну фенотипічного ТМЧ молекулярним для лікарських засобів першого та другого ряду. Рекомендовані на сьогодні критичні концентрації для тестування наведені в *Технічному звіті ВООЗ про критичні концентрації для тестування на чутливість до лікарських препаратів, що використовуються для лікування лікарсько-стійкого туберкульозу* (2018) та *Технічний посібник ВООЗ з проведення тесту медикаментозної чутливості до лікарських препаратів, котрі використовуються для лікування туберкульозу* (2018) *(21,22)*. Після публікації цього документа можуть бути запропоновані переглянуті критичні концентрації для деяких лікарських засобів, які замінять концентрації, визначені в попередніх керівництвах.

|  |
| --- |
| **ЗАХОДИ БІОБЕЗПЕКИ**  Усі процедури, що передбачають обробку зразків для посіву та ТМЧ, слід проводити в лабораторії з діагностики туберкульозу високого ризику, як визначено в *Посібнику з біобезпеки лабораторії з діагностики туберкульозу ВООЗ (19)* та в Глобальній лабораторній ініціативі (GLI) *Безпека лабораторії з діагностики туберкульозу: керівництво, глобальне видання (20).* Особливу обережність слід проявляти при відкриванні, закриванні чи струшуванні пляшок, а також центрифугуванні матеріалів, оскільки в ході всіх цих дій можуть виникнути інфекційні аерозолі. Транспортування посівів на туберкульоз представляє важливі ризики у випадку аварій або поломки контейнерів. Тому важливо, щоб обмін штамами між Центральною референс-лабораторією та ННРЛ здійснювався відповідно до правил, викладених у Додатку 9. |

Наразі не рекомендується застосовувати фенотипічний ТМЧ для етамбутолу, тіоамідів (протіонамід, етіонамід), циклосерину, теризидону та інших лікарських препаратів групи С (р-аміносаліцилова кислота, іміпенем-циластатин, меропенем) через суперечливі результати або ще невизначені критичні концентрації для тестування, хоча ця рекомендація в майбутньому може змінитися *(21,22)*. Триває робота з визначення стандартизованого ТМЧ для претоманіду.

Фенотипічний ТМЧ (з використанням твердих середовищ)

У багатьох умовах поширеними залишаються звичайні фенотипічні методи з використанням твердих середовищ на основі яєць (наприклад, середовище Левенштейна-Йенсена чи Огави) або на основі агару (наприклад, середовища Middlebrook 7H10/7H11). Методологія добре описана в інших документах. Для ТМЧ на твердому середовищі рекомендовано метод пропорції *(22)*.

***Переваги:*** ТМЧ на твердому середовищі відносно дешевий та високо оцінюється для застосування у якості стандартизованого методу перевірки чутливості до багатьох лікарських засобів.

***Обмеження:*** Для отримання остаточного підтвердження захворювання на туберкульоз потрібно до восьми тижнів, і ще шість тижнів – для отримання результатів ТМЧ. Результати ненадійні для піразинаміду та клофазиміну. Критичні концентрації для тестування нових та перепрофільованих лікарських засобів для середовища Левенштейна-Йенсена не встановлені.

Фенотипічний ТМЧ (з використанням рідких середовищ)

Проведення ТМЧ з використанням системи BACTEC MGIT є найкращим методом для проведення ТМЧ для

багатьох протитуберкульозних препаратів, враховуючи стандартизацію середовища та інструменту MGIT *(22*).

***Переваги:*** Підтвердження туберкульозу зазвичай можна отримати протягом двох-трьох тижнів, а результати ТМЧ – ще через один-два тижні. Методи рідких середовищ для посівів можна використовувати для тестування чутливості лікарських засобів першого та другого ряду, а також нових (бедаквілін та деламанід) та перепрофільованих лікарських засобів (клофазимін та лінезолід).

***Обмеження:*** Серед недоліків методу рідких середовищ для посівів та ТМЧ – відносно висока вартість обладнання та витратних матеріалів; потреба у відповідній лабораторній інфраструктурі (зокрема, для забезпечення заходів біобезпеки); і більший час отримання результатів порівняно з молекулярними методами ТМЧ. MGIT – єдиний фенотипічний метод, рекомендований ВООЗ для тестування чутливості до піразинаміду, хоча результати можуть бути недостовірними. Для піразинаміду рекомендується застосовувати секвенування, а не фенотипічний ТМЧ.

3.1.2 Тести на ампліфікацію нуклеїнової кислоти

Тести на ампліфікацію нуклеїнової кислоти – це молекулярні методи виявлення стійкого до лікарських засобів туберкульозу. Вони мають значні переваги перед фенотипічними методами ТМЧ через розширення можливостей епіднагляду за стійким до лікарських засобів туберкульозом: швидка діагностика, стандартизоване тестування, потенціал високої пропускної здатності та менша кількість вимог до лабораторної біобезпеки. Молекулярні методи виявляють дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) як з життєздатних, так і з нежиттєздатних організмів та мутацій, пов’язаних з медикаментозною резистентністю. Детальна інформація про описані нижче тести доступна в *Консолідованих настановах ВООЗ* та *Операційному керівництві ВООЗ щодо швидкої діагностики туберкульозу (16,17)*. Асортимент інструментів для діагностики туберкульозу включає молекулярні технології, які перебувають в процесі розробки, а також інші, які зараз проходять оцінку ВООЗ і можуть бути включені в майбутні заходи епіднагляду.

Тести Xpert MTB/RIF і Xpert MTB/RIF Ultra

Тест Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, Каліфорнія, США) – це повністю автоматизований аналіз ПЛР у режимі реального часу, який включає обробку мокротиння, екстракцію та ампліфікацію ДНК, напівкількісну діагностику *М. tuberculosis* та виявлення стійкості до рифампіцину. Ця система на основі картриджів виявляє загальні мутації в області, що визначає стійкість до рифампіцину (RRDR) гена *rpoB* (між позиціями 428 і 452 кодону *M. tuberculosis* ) у зразках мокротиння як з позитивним, так і з негативним мазком, при цьому тест Xpert MTB/RIF Ultra демонструє покращену чутливість до виявлення

комплексу *M. tuberculosis*, щоб відрізнити його від негативних мазків та змішаних інфекцій. Навчальний пакет для проведення тестів Xpert MTB/RIF, а також посібник із впровадження систем забезпечення якості для тестів Xpert MTB/RIF доступні в мережі Інтернет за підтримки Глобальної лабораторної ініціативи.

***Переваги:*** Тест можна використовувати на периферійному рівні, оскільки для того, щоб заклади могли проводити тести Xpert MTB/RIF або Xpert MTB/RIF Ultra, встановлюються вимоги щодо біобезпеки, подібні до вимог для проведення прямої мікроскопії мазка мокротиння. Результати тесту отримують менш ніж за дві години. Тест можна проводити безпосередньо на мокротинні або концентрованих осадах. Одночасно можна тестувати декілька зразків.

***Обмеження:*** У регіонах, де поширені штами *M. tuberculosis* з мутаціями або інші варіанти нуклеотидів за межами області гена *rpoB*, на який таргетовано аналіз, пацієнтів зі стійкістю можна діагностувати як таких, що чутливі до рифампіцину.

Тест Truenat MTB-RIF Dx

Тест Truenat MTB-RIF Dx (Molbio Diagnostics, Гоа, Індія) – це ПЛР-тест в реальному часі на основі чіпів, який виявляє наявність загальних мутацій у RRDR гена *rpoB* (між позиціями кодону 428 і 452). Тест використовується як рефлекторний тест на зразках, які вже виявили позитивний результат на комплекс *M. tuberculosis* після застосування тесту Truenat® MTB або MTB Plus, які є напівкількісними тестами ПЛР у режимі реального часу. Проміжні дані багатовимірного дослідження на місцях показали схожу точність тесту Truenat MTB-Rif Dx із затвердженими ВООЗ комерційними лінійними зонд-аналізами для виявлення стійкості до рифампіцину.

***Переваги:*** Результати тесту отримують за дві години. Система Truenat вимагає лише мінімального обсягу зразка мокротиння. Систему розроблено для забезпечення децентралізації та позалабораторної діагностики пацієнта на комплекс *M. tuberculosis*.

***Обмеження:*** Тест не повністю автоматизований, тож важливо дотримуватися належних лабораторних практик і суворо дотримуватися процедур проведення тестів, щоб мінімізувати ризик забруднення продуктами ампліфікації ПЛР. Крім того, мутації або інші варіанти нуклеотидів за межами області гена *rpoB*, на який таргетовано аналіз, буде пропущено, а пацієнтам буде встановлено неправильний діагноз «чутливий до рифампіцину».

Лінійні зонд-аналізи

Лінійні зонд-аналізи (LPA) виявляють комплекс *M. tuberculosis* та найтиповіші мутації, що надають стійкість до протитуберкульозних лікарських засобів. Комерційні LPA для ТМЧ першого ряду, такі як тест GenoType MTBDRplus версії 2 (Hain Lifescience, Нерен, Німеччина) або комплект для виявлення Nipro NTM + MDRTB версії 2 (Токіо, Японія), включають зонди *rpoB* для виявлення стійкості до рифампіцину, зонди *katG* для виявлення мутацій, пов’язаних з високим рівнем стійкості до ізоніазидів, та зонди *inhA* для виявлення мутацій, зазвичай пов’язаних із низьким рівнем стійкості до ізоніазидів. LPA для виявлення лікарських засобів другого ряду, такі як GenoType MTBDRsl версії 2 (Hain Lifescience, Нерен, Німеччина) включають зонди для виявлення мутацій у генах, які пов’язані зі стійкістю до фторхінолонів (гени *gyrA* та *gyrB*) або ін’єкційних препаратів другої лінії (ген *rrs* та область промотору *eis*).

***Переваги:*** LPA можна проводити на посіві або безпосередньо на зразку мокротиння, хоча об’єм невизначених результатів вищий для негативних зразків мокротиння. Для

пацієнтів, яким діагностовано стійкість до рифампіцину та/або ізоніазиду, LPA другого ряду можуть забезпечити швидкий ТМЧ до фторхінолонів з метою визначитися щодо варіантів лікування.

***Обмеження:*** Чутливість LPA для виявлення стійкості до ізоніазиду, фторхінолонів, аміноглікозидів та циклічних пептидів становить приблизно 85% і, отже, нижче, ніж у методів посівів. Це пов’язано з тим, що деякі мутації, що надають стійкість, знаходяться поза межами областей, охоплених тестом. Хоча деякі зонди виявляють специфічні мутації, про інші можна зробити якісь висновки лише за відсутністю прив’язки зонда. Для проведення цього тесту потрібна велика кількість обладнання, забезпечення необхідною інфраструктурою та спеціалізована підготовка, ніж для проведення тестів Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra або Truenat MTB-RIF Dx.

3.1.3 Секвенування нового покоління

Повногеномне та таргетоване генне секвенування

Секвенування нового покоління (NGS) відноситься до високопродуктивних технологій секвенування, що використовуються для визначення нуклеотидної послідовності повного генома (повногеномне секвенування, ПГС) або частини генома (таргетоване NGS) в одному обсязі біохімічної реакції. NGS виконується методами секвенування, що не ґрунтуються на методиці аналізу первинної послідовності за Сангером, які здатні одночасно секвенувати паралельно декілька фрагментів ДНК, які потім з’єднують за допомогою збірки *de novo* та розподіляють за відомим еталонним геномом із використанням інструментів біоінформатики.

***Переваги:*** NGS долає багато значних проблем, пов’язаних зі стандартними фенотипічними тестуваннями, а також обмеження інших молекулярних тестів, які пропонують менш вичерпні результати *(23)*. В залежності від місцевих витрат на персонал, реактиви та інші вимоги щодо комплектацій лабораторій, можливо, вигідніше виконувати NGS, ніж фенотипічний ТМЧ до кількох лікарських засобів. Наразі це єдиний підхід, за допомогою якого є можливість детально дослідити сотні повногеномних цілей паралельно і одночасно провести тест на стійкість до багатьох протитуберкульозних лікарських засобів першого та другого ряду. Як результат, він може виявити рідкісні мутації, які зазвичай пропускаються в ході швидких молекулярно-генетичних аналізів. Секвенування також дозволяє ідентифікувати види, генотипувати та виявляти змішані популяції та гетерорезистентність у зразку *(24)*. Таргетоване NGS генерує дані послідовностей у конкретних генетичних локусах. Визначення найбільш важливих локусів будуть продовжувати розвивати стійкість у міру того, як стане доступним більше доказових даних. Доступні комерційні таргетовані тести NGS, які можуть забезпечити комплексний ТМЧ без посіву. Наприклад, тест Deeplex®-MycTB (GenoScreen, Лілль, Франція) дозволяє генотипувати види мікобактерій та прогнозувати стійкість до 15 препаратів на основі послідовності до 18 цілей, пов’язаних з резистентністю (тест Deeplex®-MycTB [GenoScreen, Лілль, Франція]). Таргетовані тести NGS є надзвичайно гнучкими і можуть бути модифіковані для включення додаткових генетичних локусів в якості доказів генетичних маркерів стійкості наявних та нових лікарських засобів, що продовжують розвивати стійкість.

ПГС має перевагу перед таргетованим NGS, оскільки може надавати інформацію по повному геному. Це потрібно для ідентифікації ланцюгів передачі, кластерів захворювань та спалахів, а також для виявлення нових механізмів стійкості як до існуючих, так і до нових лікарських засобів. Наразі для того, щоб ПГС надавало надійні результати та було рентабельним, слід використовувати ізоляти культури, оскільки існує необхідність у великій кількості ДНК гарної якості, тоді як таргетоване NGS можна застосовувати безпосередньо на збережених зразках мокротиння.

Що стосується впровадження, вимог до інфраструктури та підготовки фахівців, то вони подібні до тих, які потрібні для ПГС та таргетованого NGS. Вибір технології залежатиме від таких міркувань, як передбачувані умови, застосування та обмеження щодо витрат. У наступній публікації ВООЗ та Фонду інноваційної нової діагностики (FIND) під назвою *Практичні міркування щодо впровадження секвенування нового покоління для епіднагляду за медикаментозною резистентністю у національних туберкульозних програмах* буде надане практичне керівництво щодо національних туберкульозних програм та лабораторій, які проводять діагностику туберкульозу, за питань планування та впровадження підходів на основі NGS для виявлення та характеристики комплексу *M. Tuberculosis*. Акцент буде зроблено на виявлення мутацій, пов’язаних з медикаментозною резистентністю та молекулярною епідеміологією для цілей епіднагляду *(25)*.

***Обмеження:*** Сьогодні для проведення NGS потрібна сучасна лабораторна інфраструктура та досвід застосування молекулярно-генетичних методів. В ході глобального впровадження NGS виникають проблеми програмної інтеграції в наявні лабораторні робочі процеси через проведені витрати та технічні перешкоди, серед яких: суворі вимоги до інфраструктури лабораторії та управління даними, технічна складність робочих процесів при NGS та потреба в експертному керівництві з питань біоінформатичного аналізу та інтерпретації даних, а також відсутність доступних рішень для аналізу та зберігання даних *(26)*. Розуміння генетичних засад фенотипічної медикаментозної резистентності продовжує розвиватися. Зусилля щодо створення глобальної клінічної бази знань про генетичні детермінанти фенотипічної стійкості тривають і допоможуть забезпечити стандартизовану та точну інтерпретацію даних NGS. Наразі фенотипічний ТМЧ слід продовжувати проводити для нових та перепрофільованих лікарських препаратів, за можливості – паралельно з NGS.

3.2 Забезпечення якості ТМЧ

Комплексна система забезпечення якості лабораторних тестувань має важливе значення для забезпечення точності, надійності та своєчасності результатів ТМЧ. Ключові компоненти комплексної програми забезпечення якості ТМЧ представлені використанням стандартних операційних процедур (СОП) відповідно до рекомендацій ВООЗ, внутрішнім контролем якості, зовнішньою оцінкою якості (зокрема перевіркою кваліфікації та регулярним здійсненням епіднагляду на місці) та моніторингом показників якості.

Слід проводити контроль якості на нових партіях наборів для випробувань та реактивів (тестування нової партії), щоб переконатись, що тестовий матеріал придатний для використання та що умови транспортування та зберігання не впливають на результати аналізу. Він зазвичай передбачає тестування зразка або набору зразків з нової партії та порівняння результатів із результатами, отриманими в ході аналізів або реактивів з відомими показниками. Результати тестування контролю якості потрібно фіксувати, а несподівані результати – досліджувати. Тенденції з часом слід контролювати. Також контроль якості слід застосовувати до нового персоналу перед його допуском до тестування клінічних зразків для оцінки компетентності.

3.2.1 Внутрішній контроль якості

Внутрішній контроль якості гарантує, що інформація, яку генерує центр тестування, є точною, надійною та відтворюваною. Контроль якості передбачає тестування контрольних матеріалів одночасно і таким же чином, як тестування зразків пацієнтів, з метою контролю точності та прецизійності тесту.

ТМЧ на основі посіву

При проведенні внутрішнього контролю якості фенотипічного ТМЧ, якість культурального середовища слід контролювати з кожною партією протестованих ізолятів. Лікарські засоби, які додаються до середовища, мають бути чистими речовинами, отриманими з надійного джерела та належним чином збереженими. Розведення лікарських засобів та додавання їх до середовища слід проводити відповідно до прийнятих СОП.

Важливо періодично здійснювати внутрішній контроль якості ТМЧ на основі посіву. Найкращою практикою є проведення контролю якості повністю чутливого штаму з кожною випробуваною партією. Штам H37Rv *M. tuberculosis* (Американська колекція типових культур – ATCC– 27294) підходить тому, що він чутливий до всіх протитуберкульозних препаратів. Включення стійкого штаму до кожної партії може успішно застосовуватися для виявлення основних помилок у приготуванні розчинів лікарських засобів *(22)*, які можуть бути включені в панелі для перевірки професійної відповідності ННРЛ. Процедури внутрішнього контролю якості потрібно застосовувати до всіх нових партій середовищ, що не містять лікарських засобів, та тих, що їх містять, а результати завжди повинні перевірятися керівником, який гарантуватиме, що всі штами з сумнівними результати перевірятимуться повторно.

ТМЧ на основі молекулярно-генетичного аналізу

Стандартні речовини для проведення контролю якості ТМЧ на основі молекулярно-генетичного аналізу включають штами комплексу *M. tuberculosis* з добре охарактеризованими профілями медикаментозної резистентності (штами, що містять відомий набір мутацій, пов’язаних з медикаментозною резистентністю), екстракти ДНК із цих штамів або раніше проаналізовані клінічні зразки. До негативних зразків для контролю якості належать вода або розчини, що використовуються для екстрагування або ампліфікації бактеріальної ДНК.

Засоби контролю якості часто вбудовані в комерційні пристрої. Кожен картридж тестів Xpert MTB/RIF та Xpert MTB/RIF Ultra містить контроль обробки зразків та контроль перевірки зондів. Лінійні зонд-аналізи GenoType MTBDR включають кон’югатні контролі та контролі ампліфікації. Тест Truenat MTB-RIF Dx не має інтегрованого внутрішнього контролю.

ТМЧ на основі секвенування

Оскільки більшість Центральних референс-лабораторій ще не мають належної бази, щоб проводити секвенування, воно виконується переважно на рівні ННРЛ. Загалом, з урахуванням численних етапів робочого циклу NGS та відсутності комерційно доступних комплексних рішень для ПГС перевірку якості слід проводити після кожного з основних етапів процесу, в тому числі після оцінки зразка (якість та кількість *M. tuberculosis* у клінічному ізоляті або зразку), екстракції ДНК (якість та кількість отриманої ДНК), підготовки генотеки, секвенування, складання та аналізу послідовностей та визначення варіантів *(23,25)*. Прикладами внутрішнього контролю якості є використання негативного контролю (наприклад, зразків, що містять лише воду) у кожній партії зразків, що проходять ДНК екстракцію, та використання геномної ДНК із еталонного штаму, такого як H37Rv або *M. bovis* BCG в якості контролю для підготовки та секвенування генотек *(25)*. Подальші подробиці щодо забезпечення якості, контролю та оцінки NGS будуть опубліковані ВООЗ та FIND у наступному посібнику *Практичні міркування щодо впровадження секвенування нового покоління для епіднагляду за медикаментозною резистентністю у національних туберкульозних програмах (25).*

3.2.2 Зовнішня оцінка якості та функції мережі ННРЛ

Зовнішня оцінка якості передбачає декілька компонентів: перевірку кваліфікації, повторне тестування штамів та оцінку лабораторій на місцях. До цих оцінок долучається зовнішня лабораторія-партнер.

Мережа ННРЛ відіграє вирішальну роль у зміцненні потенціалу лабораторій у всьому світі і є фундаментальною у наданні зовнішньої оцінки якості, що забезпечує точність епіднагляду за медикаментозною резистентністю в країні. На момент публікації цього документа мережа налічувала 32 ННРЛ та чотири національних центри підвищення кваліфікації *(9)*. Повний перелік див. за посиланням: <https://sites.google.com/site/srtblaboratories/list>.

ННРЛ забезпечують тестування високого рівня якості, оскільки беруть участь у щорічному внутрішньомережевому ТМЧ. ННРЛ узгоджують встановлену чутливість обраних штамів до ряду лікарських засобів, які застосовуються для лікування туберкульозу. Панелі штамів згодом використовуються для оцінки кваліфікації фахівців Центральних референс-лабораторій та будь-яких субнаціональних референс-лабораторій, які надають результати ТМЧ для систем, які здійснюються епіднагляд та проводять опитування щодо медикаментозної резистентності. Крім того, ННРЛ можуть надати оцінку на місцях та організувати навчання та епіднагляд, якщо буде необхідно.

Оцінка точності результатів, наданих Центральною референс-лабораторією за фенотипічним ТМЧ вимагає обміну штамами *M. tuberculosis*: від ННРЛ до Центральної референс-лабораторії та від Центральної референс-лабораторії до ННРЛ.

Від ННРЛ до Центральної референс-лабораторії (перевірка кваліфікації): Центральна референс-лабораторія повинна щороку отримувати панель попередньо закодованих штамів від партнерської ННРЛ для тестування чутливості до лікарських засобів першого та другого ряду, а також, якщо це можливо, до нових та перепрофільованих лікарських засобів. Результати тестувань, забезпечені Центральною референс-лабораторією, слід порівнювати із заздалегідь закодованими результатами, узгодженими з незалежною ННРЛ, які можна вважати «золотим стандартом».

Від Центральної референс-лабораторії до ННРЛ (оцінка якості результатів, також відома як «повторне тестування»): З метою забезпечення якості фенотипічного ТМЧ, зразок штамів, виділених під час епіднагляду або опитувань, повинен бути надісланий до партнерської ННРЛ для повторного тестування. Результати слід порівняти з узгодженими даними для кожного лікарського засобу. Для планування необхідно враховувати національні та міжнародні норми та правила (див. Додаток 9) та терміни впровадження для відвантаження до ННРЛ.

Професіоналізм експертів Центральної референс-лабораторії з проведення молекулярного ТМЧ може оцінюватися за тими самими штамами, що використовуються для оцінки фенотипічного ТМЧ. Центральна референс-лабораторія може обрати методи генотипічного тестування, які за можливості повинні бути регулярно використовуваними (наприклад, Xpert MTB/RIF, LPA, секвенування) для якомога більшої кількості лікарських засобів.

Офіційної програми перевірки кваліфікації, координованої ННРЛ для ПГС, досі не існує. В Європі розроблено пілотну програму в межах європейської мережі референс-лабораторій, які проводять діагностику туберкульозу *(25)*. Панель інструментів для перевірки професійної відповідності лабораторій включає набір з десяти інактивованих ізолятів комплексу *M. tuberculosis*, а також набір із п’яти необроблених даних секвенування

(файли FASTQ). Лабораторії-учасники оцінюють наявність мутацій, пов’язаних зі стійкістю до протитуберкульозного лікарського засобу, та генотипом штамів, а також проводять аналіз спорідненості для оцінки подібності штамів. Сертифікати видаються лабораторіям, які отримують мінімальний заздалегідь визначений балу *(25)*.

3.2.3 Моніторинг та аналіз показників якості

Рутинний моніторинг показників якості (або ефективності) є найефективнішим способом забезпечення точності результатів, наданих лабораторіями, та визначення напрямків для вдосконалення. Для всіх різних тестів, що проводяться в лабораторії, слід збирати та аналізувати щомісяця показники якості. Їх має перевіряти керівник лабораторії і їх завжди потрібно пов’язувати з коригувальними заходами, якщо спостерігаються будь-які несподівані результати або тенденції. Усі центри, які беруть участь в опитуванні, повинні використовувати стандартний набір показників якості; перелік показників якості та прогресу, запропонованих для використання під час опитувань, наведених у Додатку 14.

Окрім загальних лабораторних показників якості (таких як кількість проведених тестувань, перебої в роботі, час виконання, зовнішнє забезпечення якості та результати контролю якості), які застосовуються до всіх технологій і повинні бути розподілені за типом тесту, існують також специфічні показники якості тесту. За необхідності показники якості для тестів слід розподіляти відповідно до типу тестованих зразків (наприклад, клінічних зразків або ізолятів культури), а також відповідно до конкретної випробуваної популяції (наприклад, нових порівняно з раніше пролікованими випадками).

Приклади загальних показників якості для фенотипічного та молекулярного ТМЧ наведені в Додатку 14. Більш вичерпний перелік, а також відповідні цілі можна знайти в *Практичному посібнику GLI щодо зміцнення лабораторій, які проводять діагностику туберкульозу (27)*, а для тесту Xpert MTB/RIF – у *Практичному посібнику із впровадження системи забезпечення якості для тестів Xpert MTB/RIF (28)*. Більш вичерпний перелік показників якості для ТМЧ на основі секвенування зараз знаходяться у процесі розробки і будуть опубліковані ВООЗ та FIND у наступному посібнику *Практичні міркування щодо впровадження секвенування нового покоління для епіднагляду за медикаментозною резистентністю у національних туберкульозних програмах (25).*

4. Етичні міркування

Країни зобов’язані розробити відповідні ефективні механізми забезпечення епіднагляду із застосуванням постійних систем або періодичних опитувань, направлених на дотримання норм етики *(29)*. Отриману інформацію слід використовувати для впливу на розвиток системи охорони здоров’я, зокрема встановлення пріоритетів та покращення діагностики та лікувальних послуг. Отже, країни зобов’язані забезпечити своєчасність, надійність та достовірність даних. Перед здійсненням цієї діяльності відповідальні за проведення епіднагляду та опитування органи повинні виявляти, оцінювати, мінімізувати та розкривати ризики заподіяння шкоди. Постійний моніторинг шкоди є надзвичайно важливим, і у разі виникнення такої події слід вжити відповідних заходів.

*Керівні принципи ВООЗ щодо етичних питань при проведенні епіднагляду в галузі охорони здоров’я (29)* містять вказівки щодо етичного боку впровадження цієї діяльності, з особливим урахуванням принципів загального блага, справедливості, поваги до людей та ефективного управління.

Основна мета діяльності в галузі охорони здоров’я полягає у зміцненні здоров’я населення, при цьому при плануванні та впровадженні системи епіднагляду чи опитування необхідно дотримуватися прав, свобод, приватності та конфіденційності окремих пацієнтів. Особи або групи, особливо схильні до захворювань, шкоди чи несправедливості можуть зазнавати стигматизації, експлуатації або дискримінації. Можуть знадобитися особливі міркування, щоб уникнути накладення будь-якого зайвого додаткового тягаря на ці групи під час проведення наглядових заходів *(29)*.

Для забезпечення дотримання етичних стандартів персонал повинен пройти підготовку щодо ознайомлення з усіма чинними етичними принципами та процесами. Протоколи опитування та нові системи епіднагляду на етапі планування повинні аналізуватися комісіями з питань етики або інституційними комісіями з огляду. Такі огляди повинні включати належний розгляд нижчезазначених ключових концепцій ведення епіднагляду з дотриманням норм етики *(29–32)*. Детальне керівництво, що стосується опитувань, можна знайти в *Керівництві ВООЗ щодо забезпечення належної клінічної практики та практики управління даними для національних опитувань щодо туберкульозу (33)*.

Конфіденційність

Загалом, секретна інформація про пацієнта повинна зберігатися в конфіденційності, якщо її розголошення не дозволено самим пацієнтом. Однак в цілях охорони здоров’я, передбачених законодавством (наприклад, обов’язкове звітування про деякі інфекційні захворювання) розкриття певної медичної інформації без згоди пацієнта дозволяється. На практиці особисті дані повинні передаватися лише у тому випадку, якщо це вкрай необхідно для функціонування системи епіднагляду та/або для реалізації важливих цілей охорони здоров’я населення. Невиправдане розголошення особистої інформації не лише порушить конфіденційність пацієнта, але також може сприяти стигматизації та дискримінації.

Інформована згода

У ході опитування від осіб, які здатні приймати власні рішення, слід отримувати поінформовану згоду або дозвіл (використовується для вираження готовності взяти участь у дослідженні особами, які за визначенням занадто молоді для надання поінформованої згоди, але достатньо дорослі, щоб зрозуміти пропоноване дослідження загалом). Дітям або учасникам, які належать до вразливої групи населення, слід надавати інформацію, яка відповідає віку, та отримувати їхній дозвіл відповідно до національного законодавства країни. Юридично уповноважений представник повинен підписати та надати згоду у випадку неповноліття або іншого фактора щодо вразливого учасника, який не має спроможності та компетенції зробити власний вибір. Якщо учасник (або його/її юридично уповноважений представник, де є потреба) не може читати чи писати, процес має засвідчити неупереджена освічена доросла особа. Ця особа, яка засвідчує процес, повинна підписати та особисто проставити дату форми згоди *(33)*.

На відміну від звичайної практики медичних досліджень, індивідуальна поінформована згода не завжди є здійсненною або доречною для проведення постійного епіднагляду, особливо якщо отримання інформації від всієї популяції є важливим для досягнення найважливіших цілей охорони здоров’я. Проте, коли це можливо, лікарі у закладах охорони здоров’я повинні отримувати згоду від суб’єктів епіднагляду. Навіть якщо отримання індивідуальної згоди вважається неможливим або невідповідним, особи та/або громади повинні бути проінформовані про природу та цілі епіднагляду настільки,

наскільки це можливо. Системи епіднагляду повинні постачати інформацію про результати лікування клініцистам та особам, що надають свою згоду на лікування, а тих, хто має туберкульоз, стійкий до лікарських засобів, слід направляти для належного лікування та допомоги. Поінформована згода чи дозвіл повинні бути достатньо детальними для опису використання та зберігання даних та зразків особи, клінічних наслідків результатів ТМЧ та заходів щодо збереження конфіденційності, які вживаються на місцях. Особам слід давати достатньо часу для прийняття рішення про їхню добровільну участь. Учасники повинні бути проінформовані про свої права, зокрема про право на часткову або повну відмову від проходження лікування у будь-який час під час опитування. Нижче наведено приклади типів інформації, яку можна узгоджувати під час процесу отримання згоди:

* електронне ведення записів та графік зберігання записів;
* доступ до клінічних зразків та електронних записів про пацієнта, за якими можна ідентифікувати його особу, зроблених клініцистами, пропозиціями щодо епіднагляду та ін.;
* зберігання зразків впродовж періоду, який перевищує тривалість опитування та терміни зберігання зразків;
* угоди про передачу зразків та міжнародне перевезення зразків для подальшого тестування;
* передбачуване використання зразків та передбачувана мета такого використання, зокрема використання зразків у визначених або ще не визначених дослідженнях;
* звітування та розповсюдження результатів;
* тестування на ВІЛ та/або використання результатів попереднього тесту на ВІЛ;
* доступ до лікування та клінічного ведення; і
* відшкодування відповідних витрат, де це доцільно.

Посібник із розробки структурованого інформаційного аркуша для учасників опитувань наведено у Додатку 3. Загальний контрольний перелік змісту для забезпечення всіх ключових компонентів внесено до інформаційного листка пацієнта, а шаблон форми на згоду або дозвіл надано в *Керівництві ВООЗ щодо забезпечення належної клінічної практики та практики управління даними для національних опитувань щодо туберкульозу (33)*.

Доступ до лікування

Здійснення епіднагляду за випадками туберкульозу зі стійкістю до лікарських засобів піднімає особливу етичну дилему – обмежена спроможність належного лікування пацієнтів, у яких ідентифіковано лікарсько-стійкі штами. Отже, необхідно передбачити положення щодо опитування або програми епіднагляду, щоб полегшити повідомлення результатів учасникам та забезпечити, щоб усі люди з туберкульозом, стійким до лікарських засобів, мали доступ до відповідного лікування та допомоги відповідно до останніх керівництв ВООЗ.

Планування та проведення опитування

5. Планування опитування

Проведення опитування щодо медикаментозної резистентності, яке забезпечить точні, прецизійні, повні та своєчасні результати, вимагає серйозного підходу до планування. Для отримання даних, які будуть репрезентативними для досліджуваної географічної популяції, необхідно ретельно розробити процес відбору пацієнтів. Слід вжити заходів, щоб забезпечити належну категоризацію, перевірку та валідацію зібраних даних, а також забезпечення якості ТМЧ. Це вимагає цілісного та точного планування логістики, а також бюджетування всіх запланованих витрат перед проведенням опитування.

Належна клінічна практика та належна практика управління даними є керівними принципами при проведенні клінічних випробувань, і вони також мають відношення до опитувань щодо медикаментозної резистентності. За можливості, ці підходи слід інтегрувати у планування, впровадження, аналіз та розповсюдження опитувань. Це захистить права, безпеку та добробут учасників опитування, а також забезпечить достовірність зібраних даних та результатів. Для отримання додаткової інформації див. *Керівництво ВООЗ щодо забезпечення належної клінічної практики та практики управління даними для національних опитувань щодо туберкульозу (33)*.

5.1 Документи для проведення опитування та інші необхідні документи

Перед впровадженням опитування слід розробити інструменти, які допоможуть управляти передбачуваними ризиками та проблемами та забезпечити відповідність узгодженим процедурам та вимогам належної практики. Відповідні національні та/або інституційні комітети з питань етики мають переглянути та затвердити протокол, будь-які документи щодо опитування та матеріали, що використовуються для зарахування учасників, та будь-які подальші зміни до них. Заздалегідь потрібно підготувати принаймні такі документи:

* Протокол опитування: документ, в якому викладено дизайн, завдання, методологію та загальну організацію роботи, що проводиться, а також міститься керівництво для проведення опитування в цілому. Керівництво щодо протоколу або контрольний список можна використовувати для забезпечення висвітлення всіх необхідних елементів протоколу опитування в остаточному документі (див. Додаток 2.).
* Стандартні операційні процедури (СОП): покрокові інструкції, що допомагають персоналу проводити конкретні операційні опитування та процедури, викладені в протоколі.
* План інформаційної роботи щодо опитувань: документ, що детально описує структуру управління опитуванням; ролі та відповідальність усіх організацій, які беруть участь в опитуванні; склад науково-консультативного комітету (за необхідності) або технічної допомоги, координаційні групи опитування та групи на місцях, які проводять опитування; режим інформаційної роботи (наради, звіти, інше) та графік узгодження між усіма сторонами; та шляхи вирішення нових та/або невирішених проблем, виявлених під час опитування. План інформаційної роботи включає матрицю RACI (відповідальність, підзвітність, консультування, інформування), згідно з якою функція та відповідальність кожної зацікавленої сторони визначається для кожного завдання або заходу опитування, список контактів групи опитування та органограма, що показує структуру управління та лінії звітування для опитування.
* План забезпечення якості опитувань: загальний документ, що описує систему управління якістю та заходи забезпечення та контролю якості, які будуть введені для задоволення вимог до якості опитування. План включає індекс СОП для опитування; опис процедур, пов’язаних з управлінням життєвим циклом усіх СОП; огляд управління проектом, даними та документацією опитування (наприклад, із визначеними термінами, етапами та результатами для оцінки прогресу); огляд вступних, навчальних та оцінок компетентності персоналу; огляд критеріїв відбору для персоналу для моніторингу та аудиту; а також ролі та відповідальність персоналу щодо якості, підготовки та обробки відхилень протоколу та коригувальних дій.
* Журнал зі списком співробітників: журнал із переліком усіх співробітників, що мають відношення до опитування, та обов’язками кожного з них. Журнал зі списком співробітників також використовується для підтвердження того, що досвід та кваліфікація людей, які виконують ці ролі, є належними та що персонал пройшов відповідну підготовку для виконання доручених завдань.
* План моніторингу опитувань: документ, що деталізує графік та стратегію моніторингу опитування, а також інструменти (такі як контрольні списки та шаблони звітів), які будуть використовуватися для документування підготовки та готовності центрів до запуску опитування, а також ті, які будуть використовуватися для моніторингу центрів опитування та звітування про висновки. Приклади інструментів включають шаблон для оцінки готовності та моніторингу опитування (Додаток 10), шаблон для оцінки готовності та моніторингу Центральної референс-лабораторії (Додаток 11), шаблон оцінки готовності та моніторингу медичних закладів на місці (Додаток 12) та шаблон дистанційного моніторингу медичних закладів (Додаток 13).
* План управління ризиками: Документ, в якому детально викладаються активні заходи щодо виявлення, оцінки, моніторингу, звітування та реагування на ризики, в тому числі ризики щодо якості зразків, цілісності даних та захисту прав, безпеки та добробуту опитуваних. До плану управління ризиками необхідно включити матрицю оцінки ризиків, яка використовується для загального процесу виявлення ризику та оцінки його тяжкості.

Додаткові документи щодо опитування, які слід доопрацювати до початку опитування, представлені наступними:

* інформаційний аркуш для учасників опитувань (Додаток 3) та форма поінформованої згоди та дозволу;
* інструменти збору даних (наприклад, анкети пацієнта; див. Додаток 7);
* плани управління та аналізу даних;
* навчальні пакети та журнали для моніторингу впровадження та подальшого навчання персоналу;
* стратегія розповсюдження результатів;
* політика щодо власності, доступу та повторного використання даних та зразків;
* фінансові та технічні угоди, в тому числі Угоди про передачу матеріалів між лабораторіями1; і
* затвердження документів опитування комітетом з питань етики та документальне підтвердження будь-яких наступних змін.

Шаблони для розробки цих планів, контрольних списків, журналів та форм для підтримки управління опитуваннями, нагляду та моніторингу доступні в *Керівництві ВООЗ щодо забезпечення належної клінічної практики та практики управління даними для національних опитувань щодо туберкульозу (33)*. Плани можна готувати як окремі документи або інтегрувати в протокол опитування (див. Додаток 2). Інші доступні інструменти, серед іншого, включають: журнал реєстрації учасників; журнал обліку подій (для документування будь-яких важливих випадків та забезпечення вжиття профілактичних та коригувальних заходів); контрольний перелік форм поінформованої згоди (для перевірки відповідності процедур отримання поінформованої згоди всім вимогам); журнал перевірки форм поінформованої згоди (для відстеження того, чи правильно отримано поінформовану згоду від кожного учасника); контрольні списки моніторингу опитування та шаблони звітів *(33)*. Ці інструменти або їхні окремі елементи можуть бути адаптовані для доповнення більш специфічних інструментів, що містяться в додатках (див. Додатки 2, 3, 10-14).

Координаційна група опитування повинна контролювати всі основні документи, створені до, під час та в кінці опитування *(33)*. Основними документами є ті, що дозволяють оцінити проведення опитування та якість згенерованих даних *(33)*. Це вищезазначені документи, які стосуються опитування, а також будь-які інші документи, які дозволять реконструювати опитування, а саме: листування щодо опитування (листи, меморандуми, електронні листи, протоколи нарад) та остаточний звіт про опитування. Перед початком опитування слід розробити контрольний список із переліком усіх важливих документів *(33)*, а також створити систему відстеження змін за допомогою контролю версій.

5.2 Управління опитуванням

Сторони, що роблять внесок у глобальне управління опитуванням та його проведенням, як правило, організовані за трьома рівнями:

• Науково-консультативний комітет: Це комітет, який здійснює технічний нагляд, а також забезпечує нагляд за загальним проведенням опитування. Комітет розглядає та затверджує протокол, план аналізу даних дослідження, публікацію результатів дослідження та інші документи щодо опитування. У контексті опитувань щодо медикаментозної резистентності технічний нагляд часто здійснюється профільними експертами (з ВООЗ,

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 Якщо додаткове тестування проводитиметься за межами країни, слід укласти Угоду про передачу матеріалів (УПМ), щоб визначити права, обов’язки та зобов’язання щодо використання матеріалів (зразків), що надходять від медичного закладу (наприклад, Центральної референс-лабораторії), одержувачем (наприклад, ННРЛ) для дослідницьких цілей. За допомогою УПМ здійснюється регуляція таких аспектів, як цільове використання, право власності, публікації, інтелектуальна власність та відповідальність за матеріали, які поширюються.

ННРЛ та неурядових організацій), а не через офіційний науково-консультативний комітет.

* Координаційна група опитування: ця команда відповідає за операційний нагляд та стандартне управління опитуванням. Залежно від країни, координаційна група опитування обирається для управління опитуванням та надання вказівок, тож може також виступати в якості наглядової ради. Додаткова інформація наведена в Розділі 5.3 (Формування національної координаційної групи опитування).
* Група опитування на місці: Ця група складається з персоналу центральних, регіональних/районних та периферійних закладів, якому доручено проводити опитування на місцях, наприклад персонал закладів охорони здоров’я та лабораторій. Група на місцях повідомляє координаційній групі про прогрес та проблеми та забезпечує наукову та етичну цілісність опитування.

5.3 Формування національної координаційної групи з опитування

Опитування включає три основні операційні області:

* управління програмою (логістика, навчання, збір клінічної інформації, нагляд та моніторинг опитування);
* стандартизовані лабораторні методи та процедури забезпечення якості; і
* дані та статистика (схема вибірки, управління та аналіз даних).

Слід створити національну координаційну групу опитування, що включає експертів з кожної з вищезазначених областей. Загалом, до координаційної групи входять керівник національної туберкульозної програми (або призначені особи), керівник Центральної референc-лабораторії (або призначені особи), епідеміолог та/або статистик, логіст та представники навчального чи науково-дослідного інституту. Ця група відповідає за забезпечення якості впродовж опитування, зокрема за забезпеченням необхідної підготовки, наглядом за її проведенням, наглядом та моніторингом, комунікацією з технічними партнерами та перевіркою належного та своєчасного аналізу даних та звітування про результати. Координаційна група потребуватиме потужної офіційної підтримки державного органу охорони здоров’я. Потрібно розробити чіткий план для членів групи та конкретні функції та обов’язки, що становитиме частину плану інформаційної роботи та журналу зі списком співробітників (див. Розділ 5.1: Документи для проведення опитування та інші необхідні документи). Особа, яка здійснює нагляд та координацію повсякденної діяльності з питань опитування (координатор опитування) не повинен виконувати жодних обов’язків щодо діяльності поза опитуванням одночасно.

5.4 Визначення завдань

Визначення конкретних цілей опитування є найважливішою складовою процесу початкового планування, оскільки вони будуть направляти на розробку опитування, за допомогою якого можна збирати значущу інформацію. Завдання повинні розроблятися в контексті наявних ресурсів, фінансування та лабораторних потужностей у досліджуваній зоні. Важливо ретельно визначити зацікавлену популяцію, оскільки можуть знадобитися спеціальні підходи для збору значущих даних, що стосуються певних підгруп, таких як діти, ув’язнені, мобільні популяції або пацієнти, які потребують допомоги у приватному секторі охорони здоров’я.

Другорядною метою опитування щодо медикаментозної резистентності має бути розвиток або зміцнення гарантованої якості лабораторної мережі. Опитування має на меті посилити наявний діагностичний потенціал у країні і закласти основу для створення систем безперервного епіднагляду (див. Розділ 1.1: Системи постійного епіднагляду, засновані на рутинному ТМЧ).

Конкретні завдання опитування можуть передбачати:

* визначити поширеність стійкості до рифампіцину, ізоніазиду та інших протитуберкульозних лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні туберкульозу, серед нових і раніше пролікованих бактеріологічно підтверджених випадків легеневого туберкульоз;
* визначити поширеність стійкості до фторхінолонів, нових лікарських засобів (наприклад, бедаквіліну та деламаніду) та повторно призначених препаратів (наприклад, клофазиміну та лінезоліду) серед випадків легеневого Риф-ТБ;
* визначити поширеність стійкості до фторхінолонів серед легеневих випадків Нрез-ТБ;
* дослідити зв’язок між фенотипічною стійкістю та генотипом;
* описати генетичні ознаки циркулюючих штамів *M. tuberculosis*, за якими можна ідентифікувати ланцюги передачі, кластери та спалахи і мутації, які могли бути пропущені при тестуванні із застосуванням комерційно доступних молекулярно-генетичних аналізів;
* оцінити асоціації між медикаментозною резистентністю та такими характеристиками, як вік, стать та ВІЛ-статус, а також іншими соціально-демографічними та клінічними факторами (див. Розділ 2.2: Вікові групи, стать, ВІЛ-статус та інші соціально-демографічні та клінічні фактори пацієнта щодо обмежень, які стосуються плану опитування); або
* моніторити тенденції до медикаментозної резистентності з часом.

Як правило, опитування передбачає вибірку бактеріологічно підтверджених випадків у пацієнтів, хворих на легеневий туберкульоз, з метою характеристики профілю медикаментозної резистентності в популяції. Бактеріологічно підтверджений хворий на легеневий туберкульоз визначається як людина, мокротиння якої виявило позитивний результат на наявність комплексу *M. Tuberculosis* при проведенні мікроскопії мазка, посіву або тестів для швидкої діагностики, схвалених ВООЗ, наприклад, Xpert MTB/RIF. Найчастіше людину зараховують до участі в опитуванні в місці встановлення первинного діагнозу, незалежно від того, чи починається лікування в тому ж закладі. Однак, залежно від організації в системі охорони здоров’я та лабораторної мережі, у деяких умовах може виникнути необхідність зарахувати пацієнтів до закладу, де розпочато лікування, незалежно від місця первинного діагнозу.

5.5 Визначення лабораторного алгоритму

Завдяки постійному розвиткові та впровадженню нових молекулярно-генетичних технологій та секвенування нового покоління доступний спектр лабораторних досліджень, який постійно розширюється. З огляду на наявні ресурси, фінансування та лабораторні можливості діагностичний алгоритм опитування повинен визначатися після консультації з партнерською ННРЛ, що дозволяє досягти цілей опитування. Алгоритм може включати комбінацію мікроскопії мазка мокротиння, методів, що базуються на посіві, молекулярно-генетичних технологій та секвенування, і яких слід дотримуватися протягом опитування. Для визначення порядку,

в якому слід проводити різні тести, на яких зразках і на якому рівні (заклад охорони здоров’я, регіональні центри, Центральна референс-лабораторія або ННРЛ), можна використовувати блок-схему. Приклади алгоритмів, що використовуються в опитуваннях в різних умовах, наведені у полі нижче та у Додатку 1.

Вибір ліків, щодо яких потрібно проводити тестування, залежить від завдань опитування, логістичних міркувань та схем лікування, які використовуються в певних умовах. За можливості потрібно проводити ТМЧ до всіх протитуберкульозних лікарських засобів, що використовуються в даних умовах, з використанням комбінації фенотипічних, молекулярних та/або методів, що базуються на секвенуванні. Для всіх бактеріологічно підтверджених випадків легеневого туберкульозу необхідно проводити ТМЧ до рифампіцину, ізоніазиду та інших препаратів першого ряду. Усім пацієнтам із легеневим туберкульозом, стійким до рифампіцину та/або ізоніазиду, слід пройти тестування на чутливість принаймні до фторхінолонів. Також слід перевірити випадки Риф-ТБ на стійкість до інших лікарських засобів групи А, рекомендованих ВООЗ для лікування Риф-ТБ (таких як бедаквілін та лінезолід) *(11)*, та до інших обраних лікарських засобів групи В і С.

|  |
| --- |
| **РОЗРОБКА ЛАБОРАТОРНИХ АЛГОРИТМІВ ОПИТУВАННЯ ДЛЯ РІЗНИХ УМОВ (ДИВ. ДОДАТОК 1)**  *Демократична Республіка Конго (ДР Конго): Мікроскопія, тест Xpert MTB/RIF та таргетоване NGS*  В ході першого національного опитування, проведеного в ДР Конго (2016-2017), було протестовано всіх хворих на легеневий туберкульоз із позитивним мазком мокротиння за допомогою тесту Xpert MTB/RIF. Для тих, результати яких були позитивними до комплексу *M. tuberculosis*, таргетоване NGS проводилося в ННРЛ безпосередньо на мокротинні, що зберігалося в етанолі. Це було перше національне дослідження, яке повністю проводилося із застосуванням NGS з мокротиння із забезпеченням профілів стійкості до ряду лікарських засобів і одночасним уникненням застосування посівів. Воно служить концептуальним підтвердженням дослідження, проведеного в інших умовах, які характеризуються відсутністю мереж для швидкого транспортування зразків або здатності робити посіви.  *Есватіні: Тест Xpert MTB/RIF, посів і ПГС*  В ході третього національного опитування щодо медикаментозної резистентності, проведеного в Есватіні (2017–2018), використовувався комплексний лабораторний алгоритм, який передбачав застосування інструментів для швидких молекулярно-генетичних тестів, посіву та секвенування. Відповідно до національних рекомендацій з діагностики туберкульозу всіх, у кого може бути легеневий туберкульоз, тестували за допомогою тесту Xpert MTB/RIF. Зі зразків, які мали позитивний результат щодо комплексу *M. tuberculosis*, робили посів на рідких середовищах (MGIT), а потім ПГС, яке проводилося в ННРЛ. Ключовим висновком цього опитування було те, що тест Xpert MTB / RIF не виявив половину випадків Риф-ТБ в країні через циркулюючий клон зі специфічною мутацією гена *rpoB*. Для національної туберкульозної програми згодом було змінено національний алгоритм діагностики, щоб покращити виявлення та забезпечити доступ до відповідного лікування та допомоги. Результати цього опитування наголошують на перевагах, які пропонує NGS для епіднагляду за туберкульозу, стійкого до лікарських засобів, зокрема цінних знань щодо філогенетики, еволюції та передачі штаму. |

|  |
| --- |
| *М’янма: Мікроскопія, тест Xpert MTB/RIF, посів, лінійний зонд-аналіз та ПГС*  У четвертому національному дослідженні медикаментозної резистентності, що проводилося у М’янмі (проводиться з 2020 року), пацієнти із можливим легеневим туберкульозом тестувались за допомогою тесту Xpert MTB/RIF або спочатку, або після попереднього обстеження із застосуванням мікроскопії мазка мокротиння (незалежно від результату мікроскопії). Гібридна точка початку дослідження (мікроскопія та/або тест Xpert MTB/RIF, застосування обох не обов’язкове) дозволила гнучкий підхід до зарахування пацієнтів з огляду на діагностичну спроможність місцевого закладу охорони здоров’я. Зразки, результат яких виявився позитивним для мазка мокротиння та/або позитивним до комплексу *M. tuberculosis* із застосуванням тесту Xpert MTB/RIF, паралельно культивували в пробірці з індикатором росту мікобактерій MGIT та на твердих середовищах (Левенштейна-Йенсена) дві національні референс-лабораторії. В цих лабораторіях проводився LPA препаратів першого та другого ряду на ізолятах культури, а ПГС проводитиметься в міжнародній лабораторії.  *Того: Мікроскопія, тест Xpert MTB/RIF, посів і лінійний зонд-аналіз*  В ході першого національного опитування, проведеного в Того (2017), було протестовано всіх хворих на легеневий туберкульоз із позитивним мазком мокротиння за допомогою тесту Xpert MTB/RIF. Зразки, які виявились стійкими до рифампіцину, культивували на твердих середовищах (Левенштейна-Йенсена), а потім проводили фенотипічний ТМЧ першого ряду. Культуральні ізоляти, стійкі до рифампіцину, що було виявлено в результаті фенотипічного ТМЧ, або отримані зі зразків мокротиння, стійкість яких було виявлено в результаті проведення тесту Xpert MTB/RIF, були направлені до ННРЛ для проведення фенотипічного ТМЧ до препаратів першого та другого ряду (MGIT), а також лінійного зонд-аналізу. Завдяки обмеженню повної панелі ТМЧ лише тими зразками, які мають стійкість до рифампіцину, логістичні труднощі для транспортування зразків та навантаження були зменшені. Однак можна було дослідити лише моделі стійкості, пов’язані зі стійкістю до рифампіцину. |

5.6 Розробка протоколу та часового розкладу

Вичерпний перелік розділів та підрозділів, які слід включити у розробку протоколів, наведено у Додатку 2.

Після того, як заклади охорони здоров’я будуть визначені обраним методом відбору зразків (див. Розділ 5.8: Вибірка випадків), може бути встановлений графік (Додаток 2). Зарахування пацієнта зазвичай триває 6-12 місяців, із загальним часом на опитування від розробки протоколу до повідомлення результатів приблизно 18-24 місяців. Усі лабораторні методи та систему контролю якості та забезпечення якості слід обговорити та узгодити з партнерською ННРЛ. Крім того, у протоколі мають описуватися етичні проблеми, а для встановлення графіка слід завважувати час, необхідний для отримання необхідного схвалення протоколу комісіями з питань етики. Досвідчений епідеміолог та/або статистик мають взяти участь у розробці протоколу, щоб забезпечити відповідність проекту опитування ключовим завданням.

ВООЗ, ННРЛ та інші технічні партнери (та/або науково-консультативний комітет, де це можливо) можуть допомогти у розробці протоколу опитування, і їх слід попросити переглянути протокол опитування до початку опитування. Це забезпечить всебічний розгляд та опис усіх вимог; наявність заходів контролю якості; і те, що зібрані дані будуть репрезентативними для географічно визначеної досліджуваної популяції. Після остаточного складання такий протокол повинен бути розподілений серед усіх членів координаційної групи опитування та виїзних груп і медичного персоналу, що беруть участь в опитуванні.

5.7 Мінімальні необхідні засоби для області опитування

Країна, провінція чи місто, обрані цільовою географічною областю опитування, повинні мати принаймні одну Центральну лабораторію, яка забезпечує результати із гарантованою якістю для обраних методів тестувань (Центральна референс-лабораторія, яка зазвичай є Національною референс-лабораторією), пов’язану з усіма проміжними лабораторіями, які проводять тестування на туберкульоз, і більшість закладів охорони здоров’я повинні мати діагностичні можливості для виявлення туберкульозу. Якщо Центральної лабораторії, яка б забезпечувала результати із гарантованою якістю, ще не існує, можна розглянути можливості для доставки зразків мокротиння до зовнішньої лабораторії.

Діагностичні та/або лікувальні центри

У пацієнтів слід брати зразки у центрах, де проводиться обстеження на туберкульоз серед осіб із можливим легеневим туберкульозом. Більшість із них не є спеціалізованими медичними закладами або державними амбулаторними відділеннями лікарень. Лабораторія, яка забезпечує результати із гарантованою якістю, та мережа систем направлення для точного бактеріологічного підтвердження туберкульозу є необхідною умовою для впровадження опитування щодо медикаментозної резистентності.

Слід ретельно розглянути функції усіх відповідних медичних закладів (неофіційних, державних, добровільних, приватних) у діагностиці та лікуванні туберкульозу. Включення тих, хто працює поза національною туберкульозною програмою, може вимагати особливої уваги до забезпечення стандартів якості діагностики, забору зразків та реєстрації даних і звітності щодо результатів. Країни зі значним приватним сектором повинні намагатися включити приватні медичні заклади до опитування, щоб отримати результати, репрезентативні для всієї популяції хворих на легеневий туберкульоз, підтвердженим бактеріологічно. Ініціативи щодо поєднання державного й приватного секторів можуть слугувати платформами для поступового залучення лабораторій приватного сектору до заходів з епіднагляду за медикаментозною резистентністю. Готовність закладів охорони здоров’я до участі в опитуванні слід оцінювати до впровадження опитування та усунення всіх недоліків (див. Додаток 12).

Центральна референс-лабораторія

У Центральній референс-лабораторії проводиться ідентифікація *M. tuberculosis*, а також ТМЧ за допомогою молекулярно-генетичних методів або із застосуванням методів посіву. У мережі можуть бути також інші проміжні лабораторії, які можуть проводити надійний ТМЧ із застосуванням молекулярно-генетичних чи методів посіву. Одним з основних завдань Центральної референс-лабораторії є забезпечення якості мікроскопії мазка, молекулярно-генетичного тестування, а також посіву і ТМЧ, що проводяться регіональними або периферійними підрозділами, шляхом прийняття постійної програми «на місцях» для нагляду за цими підрозділами, а також шляхом проведення навчання та впровадження систем забезпечення якості лабораторних процедур. Програма зовнішньої оцінки якості з партнерською ННРЛ валідує результати тестів чутливості, проведених Центральною референс-лабораторією та будь-якими іншими відповідними лабораторії.

Перед проведенням опитування в Центральній референс-лабораторії необхідно встановити і ввести в роботу основне лабораторне обладнання та матеріали. Опитування щодо медикаментозної резистентності слід проводити лише тоді, коли лабораторії відповідають вимогам щодо належного рівня біобезпеки *(19,20)* і в них працює кваліфікований персонал, який працює за чіткими стандартними операційними процедурами та проводить аналізи із гарантованою якістю. Слід зауважити, що опитування щодо медикаментозної резистентності значно збільшать навантаження на Центральну референс-лабораторію, і тому перед початком опитування

необхідно забезпечити достатню потужність лабораторії. Оцінка готовності мережі лабораторій (Центральна референс-лабораторія та/або інші відповідні лабораторії) повинна проводитися до початку опитування (див. Додаток 11).

5.8 Вибірка випадків

Статистична методологія є фундаментальним аспектом планування опитувань. Відповідно, залучати досвідченого епідеміолога або статистика слід ще на ранніх етапах планування.

5.8.1 Визначення основи для побудови вибірки

Основа для побудови вибірки залежить від цілей опитування та методів тестування, що застосовуватимуться. Для вимірювання поширеності медикаментозної резистентності серед нових випадків основа для побудови вибірки має включати всі нові бактеріологічно підтверджені випадки легеневого туберкульозу у країні, яких ідентифіковано із застосуванням звичайного національного алгоритму діагностики (який може включати мікроскопію мазка мокротиння, затверджену ВООЗ швидку діагностику або їхнє поєднання).

Ініціативи з виявленням випадків активної форми туберкульозу слід переглянути на етапі планування опитування. Пацієнтів, ідентифікованих під час виявлення випадків активної форми туберкульозу в громаді, що проводилося у закладі охорони здоров’я, який бере участь в опитуванні, слід включати в опитування. Однак включення результатів скринінгу конкретних груп, які можуть мати підвищений ризик медикаментозної резистентності у порівнянні з цільовою популяцією опитування, може спричинити упередження, і тому включення цих випадків має бути ретельно обмірковане. Всіх пацієнтів, ідентифікованих під час виявлення випадків активної форми туберкульозу, слід вносити в базу даних опитування, щоб можна було порівняти їх з тими, хто самостійно звернувся до медичних закладів із ознаками та симптомами, що свідчать про легеневий туберкульоз.

|  |
| --- |
| **ВИБІРКА РАНІШЕ ПРОЛІКОВАНИХ ВИПАДКІВ**  Постійний епіднагляд за медикаментозною резистентністю серед раніше пролікованих пацієнтів повинен бути визначений як пріоритетний напрямок у всіх країнах. Точна оцінка резистентності у раніше пролікованих пацієнтів надає важливу інформацію для управління програмою. В умовах, де звичайний ТМЧ раніше пролікованих випадків ще проводиться, бажано розробити окремий розрахунок обсягу вибірки для обстеження раніше пролікованих пацієнтів. Однак за більшості обставин досягнення такого обсягу вибірки може зажадати включення більшої кількості закладів охорони здоров’я до опитування або продовження терміну реєстрації, що додасть ускладнить та підніме вартість опитування. Натомість під час періоду реєстрації для нових пацієнтів рекомендується зарахувати всіх раніше пролікованих пацієнтів, які звернулися до центрів проведення досліджень. Через невелику кількість випадків, оцінки щодо раніше пролікованих випадків, ймовірніше, будуть менш точними, ніж оцінки щодо нових випадків, а різниці між підкатегоріями, що проходять лікування, можуть залишитися не інтерпретованими. |

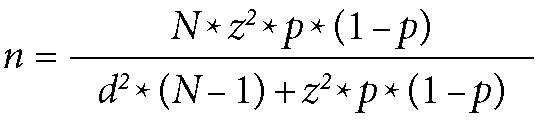
5.8.2 Розмір вибірки

Основним результатом, який необхідно отримати в ході опитування, є поширеність Риф-ТБ серед нових бактеріологічно підтверджених випадків легеневого туберкульозу. Отже, оцінки поширеності стійкості до інших випробуваних лікарських засобів буде менш точною, ніж оцінка стійкості до рифампіцину.

Розрахунок відповідного обсягу вибірки повинен базуватися на наступних аспектах *(34)*:

* загальна кількість нових бактеріологічно підтверджених випадків легеневого туберкульозу, зареєстрованих у попередньому році в країні або в географічній обстановці, яку слід дослідити;
* очікувана поширеність нових бактеріологічно підтверджених випадків легеневого Риф-ТБ на основі наявних даних (за відсутності наявних даних необхідно зробити обґрунтовану оцінку); і
* бажана точність оцінки, що виражається як 95% довірчий інтервал. Невизначеність вибірки повинна бути якомога нижчою і забезпечувати при цьому, щоб відповідний обчислений обсяг вибірки був логістично здійсненним. Наприклад, якщо поширеність нових випадків Риф-ТБ очікується на рівні 4%, абсолютна точність 0,5% (0,005) означає, що похибка оцінки може становити цифру в межах 0,5% від дійсної поширеності, що відповідає 95% довірчому інтервалу від 3,5-4,5%.

Для розрахунку розміру вибірки за простою випадковою вибіркою з кінцевою корекцією сукупності можна використовувати наступну формулу:



де:

*N* = загальна кількість нових бактеріологічно підтверджених випадків легеневого туберкульозу, зареєстрованих за один рік в країні;

*z* = z-значення (із стандартного нормального розподілу), яке відповідає бажаному рівню довіри (якщо довірчий інтервал = 95%, *z* = 1,96);

*d* = абсолютна точність (як десяткове число, наприклад, 2% має бути виражене як 0,02);

*p* = очікувана поширеність Риф-ТБ у цільовій популяції (як десяткове число, наприклад, 4% слід виразити як 0,04).

Відносну точність можна розрахувати за формулою \* *100*, і, бажано, не перевищувати 25% від*p*, де це можливо, і ніколи не перевищувати 50% *p*. Наприклад, якщо абсолютна точність дорівнює 0,005, а очікувана поширеність нових випадків Риф-ТБ дорівнює 0,04, відносна точність дорівнює 0,005 / 0,04 \* 100 = 12,5%.



Якщо застосовано метод кластерної вибірки (див. Розділ 5.8.3: Стратегії вибірки), слід врахувати співвідношення між особами в кластері. Загалом, дизайн-ефект, обумовлений кластеризацією в дослідженнях медикаментозної резистентності, коливається від 1,5 до 3. Якщо дизайн-ефект не можна оцінити за попередніми опитуваннями, можна передбачити дизайн-ефект як такий, що дорівнює 2, і в цьому випадку розрахований розмір вибірки, отриманий із наведеного вище рівняння, потрібно помножити на 2.

Хоча для зменшення упередженості через відсутність даних рекомендується множинна імпутація (див. Розділ 7.2.1: Імпутація відсутніх значень), це зменшить точність оцінки поширеності пацієнтів з Риф-ТБ. Тому, щоб врахувати потенційні втрати, рекомендується збільшити розрахований розмір вибірки. Втрати представлені пацієнтами з бактеріологічно підтвердженими випадками легеневого туберкульозу, які не надають згоди на участь в опитуванні, не дають належний зразок для опитування або ТМЧ яких виявився нерезультативним. Коли йдеться про опитування, в основі яких – фенотипічний ТМЧ, при розрахунку розміру вибірки потрібно враховувати втрату 10-20% пацієнтів. Коли йдеться про опитування, в основі яких – молекулярно-генетичний ТМЧ до принаймні рифампіцину, може бути доцільним враховувати 5-10%.

Як зазначалося у Розділі 5.8.1: Визначення основи для побудови вибірки, обчислення розміру вибірки для раніше пролікованих випадків навряд чи буде досяжним через меншу кількість зареєстрованих раніше пролікованих випадків. Натомість раніше проліковані випадки слід реєструвати послідовно до досягнення цільового розміру вибірки для нових пацієнтів.

5.8.3 Стратегії вибірки

Для кожного повторного опитування в одній країні вибірку потрібно щоразу повторювати, використовувати найновіші дані із повного та оновленого списку закладів охорони здоров’я.

Репрезентативна вибірка всіх хворих на туберкульоз у країні необхідна, оскільки дозволяє забезпечити актуальність результатів опитування на національному рівні. Методи кластерної вибірки є доцільними, коли логістично важко охопити всі заклади охорони здоров’я, де діагностують хворих на туберкульоз по всій країні. Пацієнти з одного і того ж закладу охорони здоров’я утворюють один кластер. Оптимальна кількість кластерів *m* залежить від мінливості поширеності медикаментозної резистентності між кластерами та всередині них, а також вартості включення додаткового кластеру порівняно із вартістю збільшення розміру наявного кластеру.

Хоча підхід кластерної вибірки практичніший, він спричиняє дизайн-ефекти вибірки, які збільшують дисперсію оцінок порівняно з простою випадковою вибіркою. Це пов’язано з тим, що пацієнти в одному закладі зазвичай більше схожі між собою, ніж пацієнти з різних закладів. Отже, загальний обсяг інформації від *n* пацієнтів у *m* кластерах менше обсягу інформації від тієї самої кількості пацієнтів, відібраних за допомогою простої випадкової вибірки. Чим менше значення *m*, тим більший дизайн-ефект. Щоб зберегти бажану точність оцінок, розмір вибірки повинен бути завищений до передбачуваного порядку дизайн-ефекту.

Заклади охорони здоров’я можуть бути відібрані випадковим чином із національного списку закладів. Як варіант, відбір проб може проводитись поетапно. Наприклад, якщо актуальний національний перелік закладів відсутній, практичніше починати з вибору районів, а потім закладів в обраних районах.

Кластерна вибірка буде більшою ефективною (оскільки призводить до більш точних оцінок при заданому розмірі), якщо вона є самозваженою, тобто, якщо у всіх пацієнтів однакова ймовірність бути включеними у вибірку. Зазвичай цього можна досягти одним із двох способів. Перший метод передбачає вибірку закладів охорони здоров’я з імовірністю, пропорційною розміру (розмір визначається кількістю бактеріологічно підтверджених випадків легеневого туберкульозу у попередньому році) з наступним набором фіксованої кількості пацієнтів у кожному обраному закладі (фіксований розмір кластера, *n/m*). Другий підхід передбачає вибірку

медичних закладів з однаковою ймовірністю, з подальшим набором різної кількості пацієнтів на один заклад пропорційно їхньому розміру (змінний розмір кластера), що зазвичай досягається шляхом зарахування всіх послідовних пацієнтів протягом фіксованого періоду часу тієї ж самої тривалості у всіх обраних закладах.

Найбільш результативні стратегії відбору проб описані нижче більш докладно. Приклади кодів, які слід використовувати для вибірок, можна завантажити з вебсайтів туберкульозної програми ВООЗ: <https://www.who.int/health-topics/tuberculosis> і <https://github.com/GTB-DRS>.

**Вичерпна вибірка усіх медичних закладів**

Цей метод вибірки є оптимальним для невеликих країн із відносно невеликою кількістю закладів охорони здоров’я, які діагностують хворих на туберкульоз, та комплексними системами для транспортування зразків до Центральної референс-лабораторії. Усі пацієнти, які відповідають критеріям для участі і які звертаються до кожного закладу охорони здоров’я в країні, реєструється протягом визначеного періоду часу. Заклади охорони здоров’я, які діагностують занадто мало випадків на рік (наприклад, менше 5-10 випадків на рік), можуть бути виключені на основі логістичних та техніко-економічних обґрунтувань, за умови, що їхнє виключення не призведе до упередженості вибірки, наприклад, виключення великої частки пацієнтів, що відповідають критеріям, чи непропорційного географічного або приватно-державного сектору розподілу відповідних закладів охорони здоров’я.

Самозважений характер цього дизайну забезпечується включенням усіх закладів та використанням однакового терміну реєстрації в кожному з них. Цей підхід не призведе до дизайн-ефектів вибірки, що мають місце в кластерних опитуваннях, і розмір вибірки не потрібно завищувати. Період прийому обчислюється шляхом ділення кількості вибірки *n* на загальну кількість бактеріологічно підтверджених випадків на рік у країні. Наприклад, якщо на рік діагностується приблизно 5000 пацієнтів, які відповідають критеріям, і обчислюється необхідний розмір вибірки *n* = 700 пацієнтів, період зарахування складе 700/5000 = 0,14 року, або майже два місяці. У цьому випадку слід включати всіх пацієнтів, які відповідають критеріям і які мають право брати участь у будь-якому опитуванні в закладі охорони здоров’я протягом двомісячного періоду, доки не буде досягнуто загальнодержавне цільове значення 700, яке забезпечує 14% частку відбору зразків щойно діагностованих позитивних результатів мазка мокротиння хворих на легеневий туберкульоз. Оскільки частка вибірки порівняно висока, застосування кінцевої корекції сукупності зменшить стандартну похибку та підвищить точність оцінок.

**Кластерна вибірка**

Фіксований розмір кластера

Цей метод передбачає вибірку зі списку закладів охорони здоров’я, де ймовірність вибору закладу пропорційна річній кількості випадків (відбір з імовірністю, пропорційною розміру). Вибірка без заміни закладів охорони здоров’я призведе до більш точних оцінок, ніж вибірка із заміною.

Ця стратегія вибірки підходить тоді, коли час, необхідний для набору *n/m* пацієнтів, не перевищуватиме 6-12 місяців у жодному з вибраних закладів. Дуже малі заклади, де зареєстрованих незначну кількість випадків, перед вибіркою необхідно перегрупувати до інших закладів таким чином, щоб усі об’єкти мали навантаження щонайменше *n/m* протягом бажаного максимального періоду зарахування. Вибірка з постійним розміром кластера легко реалізується за допомогою комп’ютерної мови, такої як R.

Змінний розмір кластера

Ця стратегія більш ефективна, якщо існує багато закладів з невеликою кількістю пацієнтів, яким встановлюється діагноз протягом одного року. Кількість пацієнтів, яких слід зарахувати до кожного закладу, пропорційна кількості випадків, щоб забезпечити можливість самозважування остаточної вибірки. Це досягається шляхом забезпечення того, щоб усі заклади приймали пацієнтів протягом одного періоду часу. Що стосується вищезазначеного підходу до вибірки з фіксованим розміром кластеру, вибірку за допомогою змінних кластерів легко реалізувати за допомогою комп’ютерної мови, наприклад, R.

|  |
| --- |
| **КЛАСТЕРНА ВИБІРКА: АДАПТАЦІЇ ДЛЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я З НИЗЬКИМ НАВАНТАЖЕННЯМ** |
| Опитування щодо медикаментозної резистентності є дискретним поперечним перерізом дослідження, в якому зарахування пацієнтів завершується за відносно короткий проміжок часу. Якщо в якості кластерів обрано невеликі медичні заклади, у яких виявлено лише невелику кількість діагностованих нових випадків (наприклад, менше десяти на рік), необхідний розмір вибірки досягнуто не буде. Якщо невеликих закладів дуже мало, ці заклади можуть бути виключені із основи для побудови вибірки до початку відбору кластерів, за умови, що це не призведе до виключення більше 10% пацієнтів, які відповідають критеріям для участі, і що остаточна основа для побудови вибірки залишається географічно репрезентативною.  Якщо невеликих закладів достатня кількість, їхнє усунення призведе до упередженості вибору. У цьому випадку можуть бути розглянуті різні стратегії:  1. Сусідні невеликі заклади можуть бути згруповані та розглядатись як одна одиниця в основі для побудови вибірки перед вибором кластера із застосуванням підходу відбору з імовірністю, пропорційною розміру.  2. Географічні одиниці (наприклад, райони) можуть бути відібрані із застосуванням підходу відбору з імовірністю, пропорційною розміру, і всі заклади охорони здоров’я в кожній одиниці повинні зарахувати послідовних пацієнтів до досягнення цілі розміру вибірки для кластера (географічної одиниці). Для цього потребуватиметься хороший зв’язок та координація між закладами, що належать до того самого кластера.  3. Можна розглянути підхід зі змінним розміром кластера, оскільки він може бути простішим з точки зору логістики та ресурсів, ніж фіксований кластер. |

Багатоступенева вибірка

Для мінімізації логістичних викликів, які можуть виникнути у великих країнах з географічно розподіленим населенням, може бути доцільним застосовувати багатоступеневий підхід до кластерної вибірки. Популяція спочатку ділиться на великі групи, а потім робиться вибірка цих груп, після чого – прогресивна вибірка у менших одиницях з цих вибраних груп. Наприклад, провінції або райони можуть спочатку бути обрані в якості основної вибіркової одиниці, а потім вибір медичних закладів у них в якості додаткових одиниць вибірки, після чого – зарахування послідовних пацієнтів у вибрані заклади. Оптимальний багатоступеневий дизайн залежить від контексту і має розглядатися для кожного конкретного випадку. Багатоступенева вибірка може включати комбінацію різних підходів, таких як вибірка з та/або без заміни одиниць вибірки, відбір з імовірністю, пропорційною розміру, та/або постійна імовірність вибірки, а також фіксований або змінний розмір кластера.

**Стратифікація**

У деяких умовах може бути доцільним розділити заклади охорони здоров’я на два або більше шарів відповідно до річної кількості випадків, які вони обслуговують (наприклад, малі заклади, середні заклади та великі заклади). Розмір національної вибірки пропорційно розподіляється для кожного шару відповідно до його частки річної кількості випадків. В межах кожного шару вибірки медичних закладів проводяться незалежно, за допомогою простого випадкового відбору зразків або підходу до відбору з імовірністю, пропорційною розміру. За необхідності можна використовувати комбінації різних стратегій відбору зразків. Наприклад, у шарі великих закладів охорони здоров’я підхід до відбору з імовірністю, пропорційною розміру, із заміною може бути оптимальним підходом для вибору кластерів фіксованого розміру. У прошарку малих закладів охорони здоров’я оптимальним може бути простий випадковий відбір зразків без заміни або вичерпний відбір зразків у всіх закладах охорони здоров’я, при цьому кожний заклад прийматиме пацієнтів на той самий проміжок часу, поки не буде досягнуто розміру вибірки для шару (змінний розмір кластера). Вибір більшої кількості закладів на один шар призведе до швидшого завершення реєстрації, але може виявитися складнішим з точки зору логістики.

Якщо є доказові дані чи підозра на значні відмінності в поширеності медикаментозної резистентності між конкретними географічними районами (північ - південь чи столиця - решта країни) або популяціями (в’язні - загальна популяція), стратифікація за цими факторами збільшить точність оцінок.

Може виникнути необхідність включити до опитування певні медичні заклади або географічні регіони через ту критичну роль, яку вони відіграватимуть у діагностичному алгоритмі та робочому процесі. Наприклад, заклади, обладнані інструментами GeneXpert, можна зробити регіональними центрами для тестування, а тому – децентралізувати роботу Центральної референс-лабораторії. У цій ситуації вибірку можна було б розділити на дві групи – (i) центри GeneXpert; (ii) інші заклади охорони здоров’я.

Приклад

Опитування розробляється на основі 40 кластерів змінного розміру, які слід відбирати із загальної кількості 200 закладів охорони здоров’я в країні, щоб досягти цільового розміру вибірки у 2000 нових бактеріологічно підтверджених випадків легеневого туберкульозу. Десять із цих заклади оснащені системою GeneXpert, і з логістичних міркувань їх слід включити до обраних 40 кластерів. Оскільки ці 10 закладів становили 20% нових бактеріологічно підтверджених випадків легеневого туберкульозу, які були зареєстровані у попередньому році, вони повинні колективно зареєструвати 0,20 × 2000 = 400 нових випадків в опитуванні. Решту 30 кластерів слід вибрати серед інших 190 закладів охорони здоров’я та зарахувати 0,8 × 2000 = 1600 нових випадків.

5.8.4 Повторні опитування

Загалом завданням повторного опитування є отримати оновлену оцінку поширеності стійкості серед бактеріологічно підтверджених випадків легеневого туберкульозу для планування. Якби завданням було швидше виявлення суттєвої зміни у рівні поширеності між опитуваннями, необхідний розмір вибірки, як правило, був би набагато вищим – чим менша різниця для виявлення, тим більший необхідний розмір вибірки. Цей підхід є складним з точки зору логіки та не є рекомендованим.

З розширенням діапазону доступних лабораторних діагностичних тестів та їхнім включенням до переглянутих національних алгоритмів діагностики туберкульозу, лабораторні методи, що використовуються у повторних опитуваннях, ймовірно, відрізнятимуться від методів, які застосовувались у попередньому опитуванні. Для оновленої оцінки інтеграція молекулярно-генетичних технологій зменшать упередженість шляхом: (i) підвищення чутливості діагностування туберкульозу, а тому – забезпеченням більш точного охоплення популяції хворих на туберкульоз; (ii) зменшення втрат, спричинених негативними або забрудненими культурами.

5.9 Бюджетування

Потрібно ретельно розраховувати необхідний бюджет, а всі необхідні кошти на весь період опитування (планування, впровадження, аналіз та розповсюдження) повинні бути доступні перед початком опитування, щоб уникнути будь-яких перерв під час його проведення. Див. Додаток 6, щоб отримати інформацію про шаблон бюджету для проведення опитування.

Національні туберкульозні програми повинні розглядати опитування не лише як засіб оцінки медикаментозної резистентності, але також як важливий інструмент для контролю ефективності програм та як засіб зміцнення потенціалу Центральної референс-лабораторії, лабораторної мережі, реферальних систем передачі зразків та управління даними. Отже, розподіл коштів на опитування має бути невід’ємною частиною бюджету програми.

З огляду на середній розмір вибірки приблизно 1000-2000 пацієнтів, поточна середня вартість загальнонаціональних опитувань складають близько 200,000-400,000 доларів США. Однак ця вартість буде змінюватися залежно від умов та алгоритму лабораторного тестування. Включення NGS може збільшити бюджет, але витрати можуть зменшитися в майбутньому.

Усі бюджети повинні включати витрати на технічну допомогу з боку ННРЛ, зокрема витрати на повторне тестування ізолятів та всі інші лабораторні роботи, а також витрати на відправлення до та з ННРЛ для оцінки якості проб/ізолятів. Також можуть виникнути важливі витрати, пов’язані з персоналом, необхідним для обробки зразків та/або поточними витратами лабораторії.

Також необхідно передбачити витрати на загальну координацію опитування. Це – зарплата персоналу, навчання, координаційні наради, моніторингові та наглядові відвідування закладів охорони здоров’я, а також зв’язок між периферійними центрами та Центральною референс-лабораторією та підрозділом управління даними. За необхідності, потрібно включити витрати на зовнішню технічну допомогу.

5.10 Навчання

Для сприяння ефективному навчанню потрібен план, що окреслює початкові та постійні потреби у навчанні (теми, які слід охопити в рамках тренінгу, вимоги до підвищення кваліфікації тощо), з детальною інформацією про те, як, коли та ким проводитиметься навчання. Пакети для проведення навчання процесам та процедурам опитування повинні розроблятися з урахуванням відповідних аспектів, що стосуються етики та належної клінічної практики, а також належної практики управління даними *(33)*. Доручити проведення тренінгу можна кваліфікованим тренерам, які пройшли необхідну підготовку. Для моніторингу впровадження та подальшого навчання персоналу всі навчальні заходи слід фіксувати в журналах навчання. Якщо можливо,

для оцінки ефективності тренінгу та з метою забезпечення досягнення навчальних цілей слід застосовувати оцінку компетентності. Її можна зробити у формі звичайної вікторини або фактичної демонстрації та оцінки навичок на робочому місці.

На тренінгах мають розглядатися такі основні частини з опитування:

* зарахування пацієнтів, які відповідають критеріям для участі в опитуванні, та отримання достовірних та порівнянних даних про історію попереднього лікування пацієнтів;
* поінформована згода або поінформований дозвіл, якщо це доречно, та дотримання конфіденційності;
* забір та транспортування зразків;
* використання форм для збору даних;
* лабораторні методи;
* передача результатів до закладу охорони здоров’я (і, в свою чергу, повідомлення пацієнту);
* внесення, перевірка та аналіз даних;
* стратегія контролю опитування, моніторингу та інформаційної роботи; і
* відповідні СОП, специфічні для функції, яку виконує особа у проведенні опитування.

Використання національної туберкульозної програми в усіх навчальних заходах сприятиме залученню відповідних працівників охорони здоров’я. Координаційна група опитування, а також центральні, регіональні/районні та периферійні групи на місцях повинні пройти навчання з питань проведення епіднагляду та забезпечення зв’язку з установами. У кожному закладі охорони здоров’я, задіяному в опитуванні, потрібно визначити та проінструктувати медичних працівників/медсестер, відповідальних за прийом пацієнтів та опитування. Ефективне інформування, навчання та мотивацію залучених працівників можна влаштувати у формі нарад. Після проведення початкового навчання навчальні матеріали для проведення дистанційних тренінгів також є цінним ресурсом для нових співробітників, які починають роботу у закладах охорони здоров’я під час проведення опитування. Вони можуть бути у форматі слайд-презентацій зі звуком, їх можна переглядати в автономному режимі без підключення до мережі Інтернет.

Слід розглянути можливість навчання в периферійних лабораторіях, в яких проводиться реєстрація зразків, мікроскопія мазка мокротиння, застосовуються методи молекулярно-генетичного тестування, знезараження зразків мокротиння для посіву, зберігання та транспортування, а також реєстрація результатів. Моніторинг показників якості має на меті надавати інформацію керівництву щодо потреб у навчанні та необхідних заходів у будь-який момент опитування.

5.11 Підготовка лабораторної мережі

Центральна референс-лабораторія повинна створити комплексну програму забезпечення якості для забезпечення якості тестування зразків. За підтримки регіональних груп, де це доречно, представники Центральної референс-лабораторії повинні відвідувати периферійні лабораторії в мережі для оцінки готовності до початку опитування та контролювати проведення опитування, а також проводити навчання, якщо процедури внутрішнього контролю якості не представлені на достатньому рівні. Збір зразків мокротиння (потрібного об’єму та належної якості), дослідження мазка мокротиння, периферичні молекулярно-генетичні дослідження та транспортування зразків мокротиння та форм повинні аналізуватися та контролюватися.

Проведення опитування може виявитися складним випробуванням для периферійних лабораторій та Центральної референс-лабораторії. Логістика лабораторії, обладнання та ресурси, необхідні для опитування, повинні розглядатися заздалегідь, щоб мережа лабораторій не була перезавантажена додатковою та рутинною роботою.

Перед початком обстеження Центральна референс-лабораторія у співпраці з партнерською ННРЛ повинна провести оцінку готовності (Додаток 11) для оцінки всіх ключових аспектів програми забезпечення якості та контролювати вживання певних заходів. Слід забезпечити наступне:

* вживання відповідних заходів з біобезпеки відповідно до алгоритму тестування;
* належне функціонування, обслуговування та калібрування всього обладнання, необхідного для тестування та зберігання зразків опитування;
* доступність лабораторних витратних матеріалів у достатній кількості;
* охоплення СОП усіх етапів та процедур діагностичного алгоритму;
* компетентність персоналу, який бере участь в опитуванні;
* функціональність та ефективність реферальної системи передачі зразків; і
* наявність належних внутрішніх контролів якості.

Крім того, відповідальні за проведення оцінювання повинні переглянути та проаналізувати рутинні показники якості результатів роботи Центральної референс-лабораторії для всіх методологій тестування, які будуть використовуватися в опитуванні. Вони також повинні переглянути та проаналізувати результати зовнішнього тестування на забезпечення якості, забезпечити впровадження ефективних коригувальних заходів, якщо буде необхідно.

Координована ННРЛ перевірка кваліфікації осіб, які задіяні у проведені фенотипічного та генотипічного ТМЧ, має пройти з високими результатами ще до початку опитування. Відносини між Центральною референс-лабораторією та партнерською ННРЛ повинні бути постійними та їхнім представникам слід реагувати на будь-які неякісні показники, які можуть бути виявлені в ході опитування. Можливо, НРРЛ доведеться провести повторну перевірку тієї чи іншої кількості зразків, показник якої відхилятиметься від запланованого спочатку, залежно від результатів роботи Центральної референс-лабораторії.

5.12 Пілотне дослідження

Залежно від місцевих умов у кількох із вибраних центрів може знадобитися організувати обмежене у часі (наприклад, одномісячне) пілотне дослідження, щоб протестувати весь процес ідентифікації та класифікації пацієнтів, забору мокротиння, обробки та відвантаження, лабораторії тестування, документації та координації, а також якості навчання. Пілотне дослідження може служити для виявлення та вирішення несподіваних проблем до початку опитування у всіх центрах. Якщо під час проведення цього дослідження не виникло жодних проблем, зібрані дані можна включити в дані опитування, щоб досягти необхідного розміру вибірки.

6 Проведення опитування

Логістичні аспекти опитування залежатимуть від критеріїв включення та виключення пацієнта та використовуваного алгоритму діагностичного тестування.

6.1 Критерії включення та виключення

Критерії включення та виключення визначаються відповідно до описуваної популяції задля виконання завдань опитування. Найчастіше пацієнт відповідає критеріям для включення в опитування, якщо йому діагностовано та його випадок зареєстровано як новий або раніше пролікований бактеріологічно підтверджений легеневий туберкульоз (див. Розділ 2.1: Класифікації історії лікування пацієнта) у закладі охорони здоров’я, обраному для участі в опитуванні, незалежно від того, чи він проходитиме лікування в цьому закладі. Сюди також можуть входити пацієнти, виявлені за допомогою ініціатив зі встановлення випадків активної форми туберкульозу (див. Розділ 5.8.1: Визначення основи для побудови вибірки). Пацієнтів, які розпочали свій поточний курс лікування туберкульозу більш ніж тижнем раніше (тобто поточний курс лікування вони проходять вже більше семи днів), слід виключити з опитування.

Риф-ТБ у дітей може бути показником недавньої передачі стійких до лікарських засобів штамів від контактів з їхнього оточення *(35)*. Діти до 15 років, які відповідають критеріям прийому, повинні бути включені в опитування за умови надання учасником дозволу та відповідно до національного законодавства країни. Застосування тесту Xpert MTB/RIF та інших швидких молекулярно-генетичних тестів може зменшити деякі проблеми діагностики в дітей *(18, 19)*.

Позалегеневий туберкульоз та клінічно діагностовані випадки легеневого туберкульозу (пацієнти, які не мають бактеріологічного підтвердження, але які проходять повний курс лікування на основі клінічних ознак та симптомів), виключаються з опитувань через труднощі зі встановленням діагнозу та обмеження ресурсів.

6.2 Зарахування пацієнтів

Кожному пацієнтові, який відповідає критеріям включення та надає поінформовану згоду чи дозвіл на участь в опитуванні, слід присвоїти унікальний ідентифікаційний номер учасника опитування, який буде використовуватися на всіх бланках пацієнта, зокрема формі звіту про випадок хвороби, лабораторних формах (наприклад, про відходження мокротиння та формах фіксації результатів) та контейнері для зразків. Наприклад, ідентифікаційний номер опитування може складатися з коду медичного закладу, куди було зараховано пацієнта, і послідовних цифр для кожного пацієнта-учасника. Кожен ідентифікаційний номер опитування пов’язаний лише з однією особою, а кожен учасник ідентифікується лише одним номером. Забезпечення того, щоб основна інформація про пацієнта, наприклад його вік та стать, була внесена до кожної форми, може мати важливе значення для ідентифікації, особливо у випадку, якщо той самий ідентифікаційний номер учасника опитування помилково присвоєний двом різним пацієнтам.

Ідентифікаційний номер опитування дозволяє збирати дані про різні форми, дані з яких потрібно вносити до бази даних опитування. Це також дозволяє ідентифікувати пацієнта в медичному закладі у разі виявлення у нього штаму, стійкого до лікарських засобів, або якщо потрібна додаткова інформація. Журнал реєстрації *(33)*, за допомогою якого можна зв’язати ідентифікаційний номер учасника опитування та дані про

Пацієнтів, внесені до звичайних реєстрів, слід зберігати в закладі охорони здоров’я для клінічного ведення. Якщо спеціальні коди вже використовуються для ідентифікації адміністративних районів чи закладів охорони здоров’я, ці коди можуть бути включені як складова унікального ідентифікаційного номера учасника опитування.

Всім пацієнтам, які відповідають критеріям включення, слід пропонувати можливість брати участь в опитуванні та реєструватися, якщо вони нададуть поінформовану згоду чи дозвіл. Процес зарахування передбачає наступне: надання пацієнтові інформації про опитування, отримання його згоди чи дозволу, пропозиція пройти тест на ВІЛ відповідно до чинної національної політики, розпитування пацієнта та аналіз медичних карток для заповнення форми звіту про випадок хворого (див. Додаток 7), присвоєння унікального ідентифікаційного номера учасника опитування, запис даних про пацієнта у відповідному реєстрі для цілей відстеження (наприклад, журналі зарахування), а також забір та подання зразків мокротиння для використання в опитуванні до початку лікування. Кількість необхідних зразків мокротиння може змінюватися залежно від методів діагностики, які використовується (див. Розділ 6.3: Забір, зберігання та транспортування зразків). В якості міри контролю якості, кількість пацієнтів, які відповідають критеріям для участі (ці дані беруться зі звичайних реєстрів, які зберігаються у закладах охорони здоров’я ), і кількість пацієнтів, які фактично були зараховані до кожного центру, в якому проводиться опитування, слід регулярно порівнювати протягом періоду зарахування (див. Додатки 12 та 13). Це може допомогти визначити причини незарахування деяких пацієнтів до опитування та зменшити ймовірність пропуску пацієнтів, які відповідають критеріям для зарахування до опитування.

Опитування можуть проводитись таким чином, щоб зарахування розпочалося одночасно у всіх закладах охорони здоров’я або розподілилося в часі залежно від закладу. Під час опитування, в якому використовується вичерпна вибірка за всіма закладами охорони здоров’я, зарахування може проводитися або протягом того самого місяця, або за ротацією, наприклад, заклади в першій зоні проводять зарахування протягом перших двох місяців, заклади в другій зоні – протягом наступних двох місяців і т.д. Таким чином, кількість зразків мокротиння, які будуть досліджуватися у Центральній референс-лабораторії, залишатиметься стабільною протягом усього року, щоб уникнути перевантаження персоналу та обладнання. Країни, які мають нещодавно завершені опитування з використанням вичерпної вибірки за всіма закладами охорони здоров’я в поетапному підході, включають Малаві та Малі.

У кластеризованих проектах розподілення в часі початку опитування може застосовуватися для поступового збільшення кількості пацієнтів, які беруть участь у щотижневому опитуванні, що дозволить Центральній референс-лабораторії поступово переходити до процедур опитування. Оскільки тривалість періоду зарахування може суттєво відрізнятися між кластерами з фіксованими розмірами вибірки, такий поетапний підхід може забезпечити щомісячне зарахування приблизно однакової кількості пацієнтів, щоб забезпечити стабільне і оптимальне навантаження. Цього підходу дотримувались у нещодавніх опитуваннях, проведених у М’янмі та Філіппінах. Однак перш ніж застосовувати поетапний підхід, слід ретельно продумати можливість впливу будь-яких сезонних коливань навантаження, а загальний час для завершення реєстрації не повинен перевищувати одного року.

6.2.1 Індивідуальна реєстраційна форма

Індивідуальна реєстраційна форма – це друкований або електронний документ, призначений для збору всієї важливої інформації, що стосується учасника. У контексті опитування щодо медикаментозної резистентності основним завданням є правильно визначити будь-яку історію лікування хворого на туберкульоз.

Індивідуальна реєстраційна форма (див. Додаток 7) містить чотири категорії інформації:

* ідентифікація пацієнта;
* соціально-демографічна інформація, зокрема вік та стать;
* інша відповідна клінічна інформація, така як ВІЛ-статус; і
* історію попереднього лікування туберкульозу, визначений під час розпитування та аналізу медичних карток, а також будь-яка схема лікування та місце лікування (наприклад, державний/приватний заклад).

У цій формі зібрано мінімальний набір інформації, необхідний для програмного моніторингу класифікації історії лікування та для можливого аналізу факторів ризику медикаментозної резистентності. Цю інформацію необхідно збирати під час кожного опитування. Відповідний орган країни може вимагати збору додаткової інформації, як описано в Розділі 2.2: Вікові групи, стать, ВІЛ-статус та інші соціально-демографічні та клінічні фактори пацієнта. Загалом, вносити потрібно тільки ту інформацію, яка потрібна для аналізу і є доступною, надійною та корисною з програмної точки зору. Необхідність включення всієї інформації має бути належним чином обґрунтована в протоколі опитування. Для кожної зібраної змінної мають існувати встановлені дані щодо чисельності групи ризику. Наприклад, якщо пацієнтів з легеневим туберкульозом потрібно стратифікувати за країною походження, всіх пацієнтів потрібно попросити надати таку інформацію.

Якщо збір даних проводиться у паперовій, а не електронній формі, копію заповненої форми звіту про випадок слід надіслати співробітникам координаційної групи, відповідальним за управління даними щодо опитування, з оригіналом, який зберігається у закладі охорони здоров’я відповідно до принципів конфіденційності, погоджених з місцевим комітетом з питань етики. Журнали, які містять кожну форму у двох примірниках, з аркушем копірки між ними, можуть бути простим та швидким способом виготовлення копій.

У контексті опитувань щодо медикаментозної резистентності, доступ до індивідуальної реєстраційної форми зазвичай мають лише ті співробітники, які проводять опитування і які є також частиною програмного та клінічного ведення випадків туберкульозу (наприклад, працівники охорони здоров’я, співробітники національної туберкульозної програми, працівники лабораторій). Залежно від країни, можливо, доцільно було б, щоб індивідуальна реєстраційна форма містила інформацію, за допомогою якої можна ідентифікувати пацієнта, щоб забезпечити простежуваність клінічних записів. Дані, за допомогою яких можна ідентифікувати пацієнта, ніколи не повинні передаватися за межі програмних та клінічних груп і їх слід надійно зберігати. Необхідність включення таких даних до індивідуальної реєстраційної форми має бути чітко обґрунтоване та їх має схвалити відповідний комітет(и) з питань етики.

|  |
| --- |
| **КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ КЛАСИФІКАЦІЇ ІСТОРІЇ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ.**  **Класифікація пацієнтів як нових або раніше пролікованих є надзвичайно важливою та має значні наслідки для аналізу та інтерпретації даних.** Тому під час опитування слід докладати зусиль з метою забезпечення надійності клінічних даних та дозволу на фіксацію будь-якої оновленої інформації в базі даних опитування.  В індивідуальну реєстраційну форму слід включити декілька запитань, які допоможуть отримати точну інформацію щодо історії лікування шляхом розпитування пацієнтів та аналізу медичних карток. Зібрані |

|  |
| --- |
| форми ретельно перевіряються на наявність недоліків, а надійність записаної інформації регулярно оцінюється. Повторне розпитування пацієнтів – це один із важливих методів перевірити історію лікування. Всім пацієнтам зі стійкістю до рифампіцину слід пройти повторне розпитування, особливо коли йдеться про нових пацієнтів. Необхідно вжити заходів для забезпечення комфортного середовища для розпитування та вирішити будь-які проблеми з перешкодами або стигмою, які можуть перешкодити пацієнтові поділитися правдивою історією лікування. Можливо, коли пацієнти починають почуватись краще після початку лікування, вони більш охоче надають детальну інформацію про історію свого лікування.  Важливо зазначити, що частка випадків, класифікованих як раніше проліковані, часто виявляється вищою в опитуваннях, ніж у разі застосування звичайних програмних даних. Це може бути пов’язано з тим, що всебічна історія лікування пацієнтів, зафіксована в опитуваннях, запобігає неправильній класифікації пацієнта. |

6.3 Забір, зберігання та транспортування зразків

6.3.1 Забір, зберігання та перенаправлення зразків мокротиння

Для отримання якісних результатів важливо забезпечити правильний забір, зберігання, перенаправлення та обробка зразків мокротиння лабораторіями, які беруть участь в опитуванні. Працівники охорони здоров’я повинні пройти підготовку щодо чіткого інструктування пацієнтів, для того, щоб забрати хороший зразок мокротиння. Коли пацієнт кашляє для отримання зразка мокротиння, можуть утворюватися краплини слини, що містять *M. Tuberculosis,* *(36)*. Тому пацієнти повинні виробляти мокротиння (не слину) або на відкритому повітрі, або в спеціальних приміщеннях для збору мокротиння з відповідною вентиляцією та/або іншими методами для знищення паличок, таких як ультрафіолетове опромінення *(36)*, завжди подалі від інших людей. Забір мокротиння не повинен проводитися в обмежених приміщеннях, таких як приміщення в лабораторії, чи в туалетах. Бажано брати у кожного пацієнта, який бере участь в опитуванні, принаймні дві проби мокротиння бажаного об’єму, що становить 2-5 мл (в залежності від тестів, які проводяться). Однак існує імовірність, що можна буде отримати результати із зразків меншого обсягу, тож їх не слід викидати.

Працювати зі зразками мокротиння слід обережно. Контейнери, куди їх поміщають, повинні бути міцними, щоб під час транспортування не розбились, а також повинні мати водонепроникну, широку горловину, яка загвинчується, щоб запобігти витоку та забрудненню. Контейнери слід упаковувати в матеріал, який абсорбує будь-які витоки, що можуть трапитись внаслідок аварії. Перед транспортуванням зразки мокротиння слід зберігати в прохолодному місці, бажано в холодильнику при + 4°C. Для транспортування зразків із закладу охорони здоров’я до лабораторії слід використовувати портативні холодильники та потрійну упаковку (див. Додаток 9). Не слід перевищувати рекомендовані строки, що проходять від забору зразків до їхньої обробки. Для необроблених охолоджених зразків це ≤ 3 дні для посіву на рідкому середовищі, ≤ 5 днів для посіву на твердому середовищі та ≤ 7 днів для аналізів на молекулярно-генетичній основі.

Для ідентифікації та відстеження зразків та для прив’язки до паперових форм та засобів електронного збору даних бажано використовувати штрихкоди. Якщо штрихкоди використовувати неможливо, на кожному контейнері (не на кришці), а також на бланках для забору мокротиння та формах запиту на проведення лабораторних досліджень слід писати унікальний ідентифікаційний номер пацієнта. Рекомендується ідентифікувати кожен зразок, забраний від одного пацієнта, поєднанням ідентифікаційного номера пацієнта

з кодом для ідентифікації конкретного зразка (наприклад, перший зразок, другий зразок тощо). Стандартні лабораторні форми, з якими супроводжуються зразки мокротиння під час транспортування, і форми запиту на проведення лабораторних досліджень слід змінити, якщо це необхідно для опитування. Щоб забезпечити простежуваність, заклад охорони здоров’я повинен вести реєстр такої інформації: ідентифікаційний номер опитування; дата забору зразка; дата відвантаження зразка; дата проведення лабораторних досліджень (за наявності) та отримання лабораторних результатів; і дата передачі результатів пацієнту. Слід запровадити систему для відстеження інформації щодо зразків, які поступають, обробляються, зберігаються, губляться чи не обробляються у Центральній референс-лабораторії та/або згодом відправляють до ННРЛ. Центральна референс-лабораторія також повинна вести облік готовності результатів тестів та їхньої передачі до медичних закладів для клінічного ведення пацієнтів. З цією метою Центральна референс-лабораторія може реєструвати прийом зразків з використанням рутинних процедур, а також слід заповнити реєстр, в якому деталізується інформація про обробку, зберігання, відвантаження та звітування про результати опитування.

Більш детальну інформацію про вимоги до забору, зберігання, упаковки, транспортування та документації можна знайти у *Керівництві GLI щодо систем передачі/транспортування зразків (транспортної логістики) для діагностики туберкульозу та інтегрованих мереж (37)*.

|  |
| --- |
| **РІШЕННЯ, ПОВ’ЯЗАНІ З ТРАНСПОРТУВАННЯМ, ТА ТРАНСПОРТУВАННЯ ПРОДУКЦІЇ НА КОМЕРЦІЙНІЙ ОСНОВІ**  Проблеми біобезпеки, збереження життєздатності мікобактерій та пригнічення росту забруднювальної флори є ключовими факторами, які слід враховувати при плануванні передачі та транспортування зразків мокротиння для посіву. Якщо існує ймовірність проблем з системою холодового ланцюга або якщо під час зберігання та транспортування зразків передбачаються затримки (більше 3-4 днів), для зберігання зразка за кімнатної температури та запобігання зростанню забруднювальної флори можна використовувати цетилпіридинію хлорид (CPC). Оброблені розчином CPC зразки не можна охолоджувати через ймовірність кристалізації при низьких температурах. Бажано відправляти зразки у розчині CPC у випробувальну лабораторію протягом 7 днів. Факт додавання CPC слід зазначити у супровідних документах, оскільки СРС потрібно видаляти центрифугуванням перед обробкою зразків як для посіву, так і для молекулярно-генетичного тестування. Зразки мокротиння, які містять СРС, можна культивувати лише на середовищах на основі яєць, а не на рідких та агарових середовищах.  Наразі немає вагомих доказів того, що транспортування продукції комерційним транспортом впливає на ефективність молекулярно-генетичних тестів *(38)*. Однак для зразків мокротиння, які транспортуються лише для проведення швидкого молекулярно-генетичного тестування, можна розглянути варіанти збереження стабільності нуклеїнових кислот, але не життєздатності мікобактерій. Зразки мокротиння можна інактивувати, а ДНК стабілізувати додаванням етанолу (70% кінцевої концентрації), що успішно застосовувалося в деяких опитуваннях *(39)*. Інактивовані зразки можна зберігати та транспортувати за кімнатної температури або за температури 2-8°C з мінімальними обмеженнями щодо біобезпеки (див. Додаток 9). |

Слід вжити заходів щодо зменшення наслідків, щоб мінімізувати ризик втрати зразків або неможливості отримати результати інтерпретації ТМЧ у Центральній референс-лабораторії або на рівні ННРЛ. Ризики включають перебої живлення, раптове виникнення

несправності основного обладнання, вичерпаність лабораторних реактивів або пошкодження/втрата зразків під час передачі та транспортування. Слід забезпечити безперебійність живлення.

Рекомендується систематично зберігати надлишки зразків мокротиння та осадів, щоб за потреби була можливість проведення повторного або подальшого тестування. Якщо є місце, бажано зберігати зразки осаду та/або мокротиння в морозильній камері за температури –20°C, або за температури –80°C, якщо можна забезпечити умови для зберігання за такої температури (наприклад, стабільне живлення, щоб забезпечити відсутність пошкоджень охолоджувальної системи двигуна), поки не з’являться остаточні результати посіву та ТМЧ (див. Додаток 8). За таких умов можна забезпечити життєздатність *M. Tuberculosis*, щоб у разі забруднення повторити посіви та ТМЧ. Такі умови також дозволяють довго зберігати зразки мокротиння або осаду для подальших молекулярно-генетичних досліджень, серед яких – NGS. В етанолі зразки мокротиння можна зберігати за кімнатної температури, у захищеному від світла місці.

6.3.2 Зберігання, передача та транспортування ізолятів культури

Попри те, що мікобактерії залишаються життєздатними на твердих або рідких середовищах за кімнатної температури від тижнів до місяців, найнадійнішим способом є їхнє відновлювання з активно зростальних або свіжих культур. Бактерії перед транспортуванням можна субкультивувати на свіжих середовищах, хоча слід зазначити, що повторне субкультивування може змінити частку стійких бактерій. Крім того, ізоляти культури можна охолоджувати за температури 2-8°C або тривалий час зберігати в морозильній камері за температури щонайменше –20°C, але бажано – при –80°C. Глибоке заморожування ізолятів культури повинно проводитись у рідкому бульйоні (наприклад, 7Н9) з додаванням 20% гліцеролу (Додаток 8).

Перед зберіганням або транспортуванням будь-якого ізоляту культури на ТМЧ, спочатку слід підтвердити чистоту і виключити наявність будь-яких нетуберкульозних мікобактерій або інших бактерій у позитивній культурі.

Ізоляти культури слід транспортувати за кімнатної температури у небиткій кріопробірці із кришкою, що закручується на зовнішню різьбу, у вигляді первинних водонепроникних контейнерів (рекомендовано для міжнародного транспортування) та упаковувати відповідно до національних та міжнародних норм. Посіви у чашках Петрі та великі обсяги рідких культури транспортувати забороняється. Якщо транспортуються скляні пробірки (наприклад, після посівів на середовищі Левенштейна-Йенсена), їх треба упаковувати, щоб вони не розбились.

Ізоляти культур класифікуються як інфекційні речовини категорії А (UN2814) і їх потрібно упаковувати із дотриманням відповідних вимог (P620, Міжнародна асоціація повітряного транспорту (IATA)), особливо під час перевезення повітряним транспортом (див. Додаток 9). Однак для наземного транспортування відповідно до *Європейської угоди про міжнародне дорожнє перевезення небезпечних вантажів (40)* посіви можуть класифікуватися як інфекційні речовини категорії В, якщо вони призначені для діагностичних або клінічних цілей.

Докладніше про правила перевезення інфекційних речовин можна знайти в *Керівництві ВООЗ щодо правил перевезення інфекційних речовин (2019-2020 рр.) (41)*.

Ізоляти культур, які застосовуються для проведення ПГС, можуть бути інактивовані перед відправленням до реферальної лабораторії. Неактивовані зразки не обов’язково мають відповідати вимогам щодо перевезення інфекційного матеріалу, що призведе до значного зменшення витрат на

міжнародне транспортування (див. Додаток 9). Існують різні методи інактивації, які не впливають на можливості проведення молекулярно-генетичного тестуванням (див. Додаток 9). Слід зауважити, що Центральна референс-лабораторія відповідає за зберігання резервної аліквоти життєздатного ізоляту в морозильній камері принаймні до того часу, поки не буде проведено повторне тестування в ННРЛ або ізолят буде виключений для застосування у подальших тестуваннях.

6.4 Моніторинг і оцінка

Графік проведення моніторингових візитів до усіх медичних закладів, що беруть участь, повинен розроблятися як частина плану моніторингу (див. Розділ 5.1: Документи опитування та інші важливі документи) та передбачатися в бюджеті до початку опитування. Центральна координаційна група та/або регіональні групи на місцях принаймні один раз протягом періоду прийому повинні відвідувати всі об’єкти, які беруть участь в опитуванні. Заздалегідь можна розробити форму моніторингу, яка потрібна для оцінки прихильності персоналу до проведення процедур опитування під час моніторингових візитів (див. приклад у Додатку 12). Після цих візитів слід застосовувати гнучкий підхід, що базується на оцінці ризику. Наприклад, з закладами охорони здоров’я можна зв’язуватися по телефону кожні 1-2 тижні, щоб віддалено виявляти тих, хто потребує подальшого епіднагляду у ході додаткових візитів та частіших телефонних дзвінків. Також можна розробити контрольний список, щоб забезпечити систематичне проведення віддаленого моніторингу (див. приклад у Додатку 13). Після першого відвідування заклади, які працюють ефективно, можна продовжувати моніторити в дистанційному режимі впродовж всього періоду зарахування.

Через регулярні проміжки часу (наприклад, щомісяця) протягом періоду зарахування всі дані, отримані медичними закладами та лабораторіями, повинні бути внесені до таблиці та проаналізовані. Після виявлення будь-яких інцидентів частоту аналізу даних можна збільшити, застосовуючи підхід до моніторингу на основі ризику. Епідеміолог координаційної групи повинен регулярно складати звіти на основі цих таблиць та подавати до координаційної групи опитування. Ці звіти повинні містити обрані показники якості опитування та прогресу, пов’язані із зарахуванням, повнотою даних, транспортом та логістикою, результатами лабораторних досліджень та іншими проблемами (див. повний перелік у Додатку 14).

Якщо проводяться моніторингові заходи та / або в ході аналізу даних виявлено суттєві проблеми, координаційна група опитування повинна розробити детальний план їх вирішення. Робити запит щодо відсутньої інформації у відповідних центрах потрібно якомога швидше після отримання зразка. Члени координаційних груп та/або груп на місцях (відповідно до делегованих функцій) повинні відвідувати медичні заклади з низьким рівнем охоплення пацієнтів, неповними формами збору даних або затримками у відвантаженні зразків.

В процесі опитування національна координаційна група опитування має провести проміжну нараду з метою обговорення якості збору даних, лабораторних процедур, результатів контролю якості та попередніх результатів опитування, зокрема інтерпретацію. Крім того, зовнішній моніторинговий огляд мають проводити експерти, які не є членами координаційної групи опитування (наприклад, профільні експерти з-поміж зацікавлених сторін, що надають технічну допомогу; див. Розділ 5.2: Управління опитуванням), в дати, що приблизно збігаються з початком періоду зарахування, але при цьому має бути зібрано достатньо даних, щоб забезпечити змістовний аналіз.

7 Управління даними, аналіз та розповсюдження результатів опитування

7.1 Управління даними

Управління даними має на меті отримання високоякісних даних про окремі характеристики та агреговані показники. Керування даними опитування належним чином гарантує повну, надійну та правильну обробку даних та збереження їхньої цілісності. Управління даними включає всі процеси та процедури збору, обробки, очищення, перевірки, аналізу та зберігання/архівування даних протягом усього періоду проведення опитування.

Системи управління даними опитування передбачають наступні аспекти:

* збір даних;
* конфіденційність даних;
* тренінг з управління даними;
* заповнення індивідуальних реєстраційний форм та інших документів, пов’язаних з опитуванням, та процедури виправлення помилок у цих документах;
* кодування/термінологія для характеристик пацієнта та історії хвороби (словники баз даних);
* електронне кодування відсутніх значень;
* структура та тестування бази даних;
* редагування програм та перевірка діапазону;
* введення даних та верифікація (наприклад, випадкові перевірки на наявність помилок);
* забезпечення якості та актуальності даних;
* валідація бази даних;
* безпечне, ефективне та доступне зберігання даних (зокрема систем для регулярного резервного зберігання електронних записів з хронологічною реєстрацією внесення змін);
* закриття бази даних;
* зберігання паперу та архівування електронних записів після закінчення дослідження; і
* політика щодо права власності на дані та їхнє спільне використання.

Детальне керівництво, що стосується цієї теми, можна знайти в *Керівництві ВООЗ щодо забезпечення належної клінічної практики та практики управління даними для національних опитувань щодо туберкульозу (33)*. Слід призначити менеджера баз даних, який би відповідав за процес, зокрема за розробку централізованої бази даних. План, що документує відповідні системи управління даними, що включають принципи належної практики управління даними, слід розробити заздалегідь (див. Розділ 5.1: Документи для проведення опитування та інші необхідні документи). Координаційна група опитування повинна взяти на себе відповідальність за впровадження таких систем, щоб забезпечити збереження цілісності даних опитування. План управління даними описує процедури та процеси для забезпечення відповідності даних принципам ALCOAC (дані повинні супроводжуватися інформацією про походження, легко читатися, своєчасно реєструватися, являти собою оригінал і бути точними) та забезпечення їхньої відповідності вихідним документам (первинним даним), які

узгоджуються з протоколами даних опитування. Для цього необхідно розглянути аспекти, пов’язані із: моніторингом опитування; передачею, сортуванням, введенням, валідацією та очищенням даних; та наданням даних для аналізу.

Дані про всіх пацієнтів, які беруть участь в опитуванні, повинні вноситись до бази даних, незалежно від того, чи доступні результати їхніх лабораторних досліджень. Це стосується пацієнтів, зразки яких були втрачені або заражені. Дані, що містяться в базі даних, повинні бути достатньо вичерпними, щоб дозволити виконувати процеси та аналізи, зазначені в протоколі опитування, наприклад, давати інформацію про частку пацієнтів без результатів ТМЧ, про ключові показники якості опитування та прогресу для цілей моніторингу та інформування про прийняття рішень з багаторазовим внесенням відсутніх даних (див. Розділ 7.2.1: Імпутація відсутніх значень). Усі дані з форм та баз даних повинні мати однакові ідентифікаційні номери опитування, щоб однозначно ідентифікувати кожного пацієнта та дозволяти зв’язувати різні форми. Рекомендуються застосовувати наклейки зі штрихкодами та портативні сканери, оскільки це зменшить помилки при реєстрації даних. Етикетки слід підготувати заздалегідь і прикріпити до необхідних форм та пробірок для кожного пацієнта. Якщо вже існують системи автоматичного електронного збору результатів тестування, наприклад, з Лабораторних систем управління інформацією в Центральних референс-лабораторіях або рішення щодо підключення для інструментів GeneXpert, результати слід імпортувати безпосередньо з цих баз даних із застосуванням унікального ідентифікаційного номера опитування.

Реляційна база даних забезпечить цілісність системи передачі та транспортування. У такій базі даних дані з різних форм збору даних (наприклад, індивідуальна реєстраційна форма пацієнта, форма результатів лабораторних досліджень) можна зберігати в окремих таблицях, при цьому буде забезпечено послідовність зв’язків даних між таблицями завдяки унікальному ідентифікаційному номеру опитування пацієнта. Автоматичні валідаційні перевірки повинні передбачатись базою даних для негайного виявлення помилок під час введення даних, наприклад, встановлення обмеження на значення, які дозволено вносити в дане поле. Також потрібно передбачати додаткові рутинні перевірки, які можна регулярно запускати, такі як виявлення значень, що вимагають подальшого вивчення та верифікації. Програма Microsoft Excel не відповідає вимогам для введення, зберігання або керування даними опитування, а також вона не дозволяє вести журнал реєстрації подій.

Групам, які проводять опитування, рекомендується використовувати знайоме їм програмне забезпечення для баз даних. Повністю настроюваний електронний інструмент збору даних, який застосовується в ході опитувань щодо медикаментозної резистентності, доступний в районній інформаційній системі охорони здоров’я-2 (DHIS2) як частина пакету з питань туберкульозу для країни. DHIS2 *(42)* – це вебплатформа інформаційної системи управління охороною здоров’я, яка знаходиться у відкритому доступі і розроблена відповідно до стандартів ВООЗ щодо надання послуг та впровадження програм. Цей інструмент опитування включає інформаційні панелі для візуалізації та резюме даних, зокрема рекомендовані показники якості та прогресу. Користувачеві не потрібні знання щодо конфігурації та проектування баз даних. Всім країнам рекомендується перейти до створення електронних систем для реєстрації даних та звітності про рутинний епіднагляд за туберкульозом. Використання цього інструменту для проведення опитування може стати першим кроком на шляху до цього. Більше інформації про управління даними див. у публікації ВООЗ за 2011 р. *Опитування щодо поширеності туберкульозу: керівництво (15)* (змінена редакція очікується в 2021 р.).

7.2 Аналіз даних

Першим кроком в аналізі даних є розробка блок-схеми, що відображає результати всіх пацієнтів, які відповідають критеріям та зараховані до участі в опитуванні (див. приклад у Додатку 4). Це дозволяє визначити етапи, на яких пацієнти, які відповідають критеріям, залишили опитування, через що виник ризик упередженості результатів. Блок-схему слід розподілити за історією лікування пацієнтів та містити поля для таких даних: кількість зарахованих пацієнтів; кількість пацієнтів, зразки яких були недоступні для подальшого тестування (наприклад, втрачені); кількість пацієнтів, яким проводилось подальше тестування, але результати яких виявились недоступними (наприклад, забруднені зразки); та кількість пацієнтів з остаточними результатами ТМЧ.

Необхідно провести наступний аналіз даних щодо медикаментозної резистентності:

* *Аналіз прийому пацієнтів.* Потрібно скласти таблицю, в якій порівнюють кількість пацієнтів з кожного центру з очікуваною кількістю на основі методу відбору зразків, розподілених за історією лікування. Таблиці даних за центрами дозволяють оцінити масштаби відсутніх даних.
* *Аналіз моделей відсутніх значень.* Результати ТМЧ можуть бути відсутніми з різних причин, наприклад, через втрату, забруднення зразків, негативні результати на *M. tuberculosis* при застосуванні молекулярно-генетичних методів чи посіву або недостатній ріст культури для тестування на чутливість. Відсоток зареєстрованих пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим захворюванням, для яких відсутні дані про медикаментозну резистентність до рифампіцину та/або ізоніазиду, слід узагальнити за віковою групою, статтю, історією лікування та центром.
* *Аналіз моделей медикаментозної резистентності.* Потрібно розробити таблиці, що описують поширеність стійкості та пов’язані з нею довірчі інтервали до окремих лікарських засобів, а також до різних їх комбінацій для нових та раніше пролікованих випадків (найважливішими є стійкість до рифампіцину, стійкість до фторхінолонів серед випадків Риф-ТБ та стійкість до фторхінолонів серед випадків Нрез-ТБ). Таблиці загальної кількості випадків наведені в Додатку 5. Однак оцінка частки випадків з медикаментозною резистентністю, що базується лише на даних пацієнтів, які мають результат тесту, може бути упередженою, оскільки передбачає, що пацієнти з результатами є випадковою підмножиною всіх пацієнтів, які брали участь в опитуванні, що може бути не так. Тому може виникнути потреба у статистичних методах (наприклад, багаторазовій імпутації), щоб зменшити ризик упередженості (див. Розділ 7.2.1: Імпутація відсутніх значень).
* *Аналіз детермінант стійкості.* Залежно від соціально-демографічних та зібраних клінічних даних, слід проводити подальші порівняння на основі таких аспектів, як стать, вікові групи, ВІЛ-статус, країна походження тощо (див. таблиці в Додатку 5).

Для аналізу даних медикаментозної резистентності, отриманих в ході національних опитувань із застосуванням кластерної вибірки, потрібне спеціалізоване статистичне програмне забезпечення. Причиною цієї вимоги є врахування відсутніх даних та дизайн-ефекти вибірки на оцінки та стандартні похибки, з ними пов’язані.

Практичні кроки для аналізу набору даних з опитування за вибірками можна завантажити з вебсайтів Глобальної туберкульозної програми ВООЗ: [https://www.who.int/health-topics/](https://www.who.int/health-topics/tuberculosis)tuberculosis і <https://github.com/GTB-DRS>.

7.2.1 Імпутація відсутніх значень

Багаторазова імпутація відсутніх даних може зменшити упередженість порівняно з аналізом, дані якого представлені лише тими пацієнтами, для яких доступний результат ТМЧ. Однак багаторазова імпутація ніколи не може вважатися заміною для початкового збору високоякісних даних.

В опитуваннях дані, ймовірно, будуть «випадково відсутні» (ВВД). Це означає, що ймовірність того, що дані людини відсутні для змінної результату, пов’язана з індивідуальними характеристиками, такими як вік або стать; однак у групах осіб, які мають однакові вікові, статеві чи інші ознаки, ймовірність відсутності даних для змінної результату не пов’язана з її значенням (Риф-ТБ, або рифампіцин-резистентний туберкульоз). Для даних ВВД слід проводити багаторазова імпутація відсутніх значень, а результати порівнювати з неімпутованим аналізом.

Якщо дані «відсутні не випадково», ймовірність того, що людина має відсутні дані про результати, які відрізняються від даних осіб, які мають туберкульоз, стійкий до лікарських засобів, порівняно з тими, хто має туберкульоз, чутливий до лікарських засобів. У цьому випадку не слід проводити багаторазову імпутацію, а слід провести аналіз чутливості, оскільки результати опитування можуть бути упередженими.

Багаторазова імпутація передбачає використання шаблонів у межах наявних даних для визначення результатів для пацієнтів, щодо яких дані відсутні. Потім аналітики можуть застосувати статистичний метод, який вони застосовували б, якби не було відсутніх значень (наприклад, метод логістичної регресії). Загалом, у разі відповідності певним умовам, можна говорити про отримання неупередженої оцінки поширеності медикаментозної резистентності серед бактеріологічно підтверджених випадків легеневого туберкульозу:

(і) відсоток пацієнтів, щодо яких відсутні дані, є низьким;

(ii) дані випадково відсутні;.

(iii) застосовуються відповідні моделі імпутації;

(іv) дані з імпутованих наборів даних поєднуються відповідним чином.

Щоб врахувати невизначеність внаслідок імпутації, слід розрахувати 95% довірчі інтервали. У контексті опитувань імпутація зазвичай проводиться лише для первинного результату Риф-ТБ, для якого можливі прогностичні фактори зрозуміліші. Імпутація може проводитись також для інших лікарських засобів, залежно від частки та структури відсутніх даних у наборі даних в цілому, а також ймовірності побудови біологічно обґрунтованої моделі імпутації, яка базується на значущих потенційних прогностичних факторах.

7.2.2 Дизайн-ефекти вибірки на стандартні похибки

Окрім усунення потенційних упереджень, спричинених відсутніми даними, другою важливою особливістю кластерного вибіркового опитування, яке слід врахувати в аналізі, є відсутність статистичної незалежності спостережень від того самого кластера. Це виникає через те, що особи, які перебувають у кластерах, ймовірно, більше схожі один на одного, ніж на осіб в інших кластерах. Ця внутрішньокластерна кореляція (еквівалентна варіації між кластерами) повинна враховуватися через завищення стандартних похибок (і, отже, розширення довірчих інтервалів) навколо розрахункової частки випадків стійкості до рифампіцину.

7.2.3 Ваги для зразків

В опитуваннях, що включають вичерпну вибірку всіх закладів охорони здоров’я або конструкції кластерів зі змінним розміром, де тривалість періоду прийому однакова для всіх закладів охорони здоров’я, кількість зарахованих пацієнтів повинна бути пропорційною кількості випадків у кожному закладі охорони здоров’я. Якщо це не так, можна застосовувати ваги для коригування відмінностей між очікуваною і спостережуваною кількістю зареєстрованих випадків. Очікувану кількість можна отримати з даних рутинних сповіщень від закладів охорони здоров’я за той самий період у поточному або попередньому році.

Якщо не досягнуто цільового розміру кластера, у дизайнах кластера фіксованого розміру можна також застосовувати ваги. Наприклад, якщо запланований розмір кластера становив 30 нових пацієнтів на кластер, але відмічається велика різниця в кількості пацієнтів, які потрапили в деякі кластери, вага, що призначається кожному новому пацієнтові в межах даного кластеру, буде дорівнює 30, поділеному на фактичну кількість нових пацієнтів (наприклад, 30/20 = 1,5). У знаменник включаються всі випадки, що відповідають критеріям для опитування, незалежно від того, чи був ТМЧ успішний і чи доступні його результати. Остаточний аналіз слід проводити як з цими вагами, так і без них, а різниця в коефіцієнтах моделі повинна ретельно вивчатися. Якщо стоїть питання, що кількість пацієнтів, які потрапили до кластера, може бути пов’язана з часткою, стійкою до рифампіцину, потрібно зробити корекцію в аналізі з урахуванням цього потенційного упередження.

7.3 Поширення результатів опитування та наслідки для політики та практики

Надійні та всебічні результати, отримані в результаті опитування щодо медикаментозної резистентності, дають можливість полегшити багатогалузеве залучення та аналіз заходів, які для цього застосовуються; сприяти створенню потенціалу; інформувати про стратегічне планування; та ініціювати відповідні втручання. Для ефективної реалізації результатів опитування у конкретних національних заходах потрібно провести консультації із зацікавленими сторонами для аналізу результатів опитування з метою їхнього тлумачення в контексті наявних проблем та планування подальших дій. В якості першого кроку, який можуть зробити представники національної туберкульозної програми та керівник опитування, пропонується проведення невеликих технічних консультацій для детального розгляду висновків, обговорення операційних проблем, потенційних упереджень, обмежень для опитування та пошуку шляхів вирішення помилок та спільної інтерпретації результатів у контексті загального прогресу країни у напрямку лікування та ліквідації туберкульозу. Під час цих первинних технічних консультацій слід визначити ключові заходи для посилення систем епіднагляду, розширення мереж лабораторій, поліпшення масового застосування ТМЧ та оптимізації лікування і догляду за хворими на туберкульоз, стійкий до лікарських засобів.

|  |
| --- |
| **ІНТЕРПРЕТАЦІЯ ВИСНОВКІВ ОПИТУВАННЯ**  *Медикаментозна резистентність за віковою групою*  Інфікування молодих людей у недавньому минулому має місце частіше, ніж інфікування людей старшого віку. Отже, аналіз частки нових випадків медикаментозної резистентності серед молодших вікових груп може надати більш достовірну інформацію про останні випадки передачі туберкульозу, стійкого до лікарських засобів, та загальну якість національної туберкульозної програми. Однак кількість пацієнтів із туберкульозом, стійким до лікарських засобів, у різних вікових категоріях часто занадто незначна, щоб можна було виявити суттєві відмінності.  *Медикаментозна резистентність за історією протитуберкульозного лікування*  Раніше проліковані пацієнти є неоднорідною групою. Медикаментозна резистентність серед раніше пролікованих випадків може бути результатом первинної передачі. Цей випадок могли пропустити під час первинного встановлення діагнозу туберкульоз або резистентність з’явилася під час лікування. Набутій резистентності серед раніше пролікованих випадків сприяють різні фактори. Це може бути неконтрольоване лікування, невідповідні схеми прийому лікарських засобів, прийом протитуберкульозних препаратів без призначення лікаря та його спостереження, низька якість поставлених лікарських засобів та неадекватні методи, які застосовуються для визнання пацієнтів такими, яких успішно вилікувано. Аналіз підгрупи (див. Розділ 2.1: Класифікації історії лікування пацієнтів) може надати більш точні висновки та рекомендації, хоча це може бути неможливим під час опитувань, в яких бере участь лише невелика кількість пацієнтів. *Тенденції до медикаментозної резистентності з часом*  Бажано проводити опитування кожні п’ять років, а тенденції з часом завжди інтерпретувати в контексті загальної програми. Інтерпретація передбачає розгляд інших показників, таких як результати лікування, зміни загальних рівнів захворюваності на туберкульоз, поширеність ВІЛ, зміни стандартизованих або фактичних схем прийому лікарських засобів, розмір та залучення приватного сектора, основні соціально-економічні події та дефіцит лікарських засобів. Це дозволяє більш чітко інтерпретувати дані опитування за медикаментозною резистентністю у певних умовах.  *Схеми медикаментозної резистентності*  Опитування забезпечують вичерпні профілі медикаментозної резистентності для різних груп пацієнтів і, залежно від використовуваних лабораторних алгоритмів, основні молекулярно-генетичні механізми. Ця інформація повинна використовуватися для виявлення будь-яких необхідних модифікацій національного алгоритму діагностики туберкульозу, зокрема конкретних лікарських засобів, що підлягають тестуванню, тип тестів, які слід використовувати, та порядок та встановлення пріоритетності проведення тестувань. Опитування також допомагає зібрати докази для оцінки оптимальності поточних схем лікування та доцільності подальших модифікацій цих схем. Набутий під час опитування досвід потрібно спрямувати на посилення систем передачі та транспортування зразків і розширення лабораторних мереж з одночасним прагненням до створення систем безперервного епіднагляду, заснованих на рутинному ТМЧ. |

Потрібно розробити проект звіту з опитування, що включає передумови, завдання, методи, результати та розділи для аналізу. У звіті слід детально описати наслідки надання послуг та конкретні прийняті на рівні країни рекомендації стосовно подальших дій. Після цього слід провести подальші консультації із зацікавленими сторонами для розповсюдження та аналізу ключових висновків, забезпечення політичної відповідальності та пропаганди заходів. Під час цих консультацій

слід визначити пріоритетні втручання, функції та відповідальність ключових зацікавлених сторін та терміни, і цю інформацію потрібно включити до підсумкового звіту про опитування.

Окрім всебічного звіту про опитування потрібно надати й інші матеріали, орієнтовані на різну аудиторію та розроблені для розповсюдження результатів опитування та ключових повідомлень. Це можуть бути наукові рукописи, технічне резюме, короткий звіт для директивних органів, рекламні матеріали для засобів масової інформації, інформаційний бюлетень чи інфографіка.

Список літератури

1. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis - First edition. Geneva: World Health Organization; 1994.
2. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis - Second edition. Geneva: World Health Organization; 1997.
3. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis - Third edition. Geneva: World Health Organization; 2003.
4. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis - Fourth edition [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2009. Публікація доступна за посиланням: <https://www.who.int/tb/publications/surveillance_guidelines/en/>
5. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis - Fifth edition [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2015. Публікація доступна за посиланням: <https://www.who.int/tb/publications/2015/drs_guidelines/en/>
6. United Nations. Progress towards the achievement of global tuberculosis targets and implementation of the political declaration of the high-level meeting of the general Assembly on the fight against tuberculosis. A/75/236. [Інтернет]. 2020. Публікація доступна за посиланням: <https://undocs.org/en/A/75/236>
7. The End TB strategy [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2014. Публікація доступна за посиланням: <https://www.who.int/tb/strategy/en/>
8. Seventy-second World Health Assembly. Seventh plenary meeting. Agenda item 11.8. Antimicrobial resistance. [Інтернет]. 2019. Публікація доступна за посиланням: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\_fles/WHA72/A72\_R5-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_R5-en.pdf)
9. Gilpin C, Mirzayev F. Tuberculosis supranational reference laboratories: a global approach. Clin Chest Med [Інтернет]. 2019 Dec 1;40(4):755–62. Публікація доступна за посиланням: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31731982>
10. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020.
11. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2020. Публікація доступна за посиланням: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>
12. Global Laboratory Initiative. GLI quick guide to TB diagnostics connectivity solutions [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2016. Публікація доступна за посиланням: <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/gli_connectivity_guide.pdf>
13. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision (updated December 2014 and January 2020) [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2013. Публікація доступна за посиланням: [https://www.who.int/tb/publications/ definitions/en/](https://www.who.int/tb/publications/definitions/en/)
14. Lönnroth K, Holtz TH, Cobelens F, Chua J, van Leth F, Tupasi T, et al. Inclusion of information on risk factors, socio-economic status and health seeking in a tuberculosis prevalence survey. Int J Tuberc Lung Dis [Інтернет]. 2009 Feb;13(2):171–6. Публікація доступна за посиланням: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19146743/>
15. Tuberculosis prevalence surveys: a handbook [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2011. Публікація доступна за посиланням: [https://www.who.int/tb/advisory\_bodies/ impact\_measurement\_taskforce/resources\_documents/thelimebook/en/](https://www.who.int/tb/advisory_bodies/impact_measurement_taskforce/resources_documents/thelimebook/en/)
16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2020. Публікація доступна за посиланням: [https://www.who.int/publications/i/item/ who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-3-diagnosis---rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection](https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-3-diagnosis---rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection)
17. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection in WHO operational handbook on tuberculosis [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2020. Публікація доступна за посиланням: [https://www.who.int/publications/i/item/ who-operational-handbook-on-tuberculosis-module-3-diagnosis---rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection](https://www.who.int/publications/i/item/who-operational-handbook-on-tuberculosis-module-3-diagnosis---rapid-diagnostics-for-tuberculosis-detection)
18. Global Laboratory Initiative. Mycobacteriology laboratory manual [Інтернет]. Geneva: GLI Working Group Secretariat; 2014. Публікація доступна за посиланням: [https://www. who.int/tb/laboratory/mycobacteriology-laboratory-manual.pdf](https://www.who.int/tb/laboratory/mycobacteriology-laboratory-manual.pdf)
19. Tuberculosis laboratory biosafety manual [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2012. Публікація доступна за посиланням: [https://www.who.int/tb/publications/2012/ tb\_biosafety/en/](https://www.who.int/tb/publications/2012/tb_biosafety/en/)
20. Global Laboratory Initiative. Tuberculosis laboratory safety: the handbook, global edition [Інтернет]. Geneva: GLI Working Group Secretariat; 2019. Публікація доступна за посиланням: [http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/TB%20Safety\_ RGB\_lo\_res%20%20pdf%20FINAL.pdf](http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/TB%20Safety_RGB_lo_res%20pdf%20FINAL.pdf)
21. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2018. Публікація доступна за посиланням: [https://www.who.int/ tb/publications/2018/WHO\_technical\_report\_concentrations\_TB\_drug\_ susceptibility/en/](https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_report_concentrations_TB_drug_susceptibility/en/)
22. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2018. Публікація доступна за посиланням: [https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO\_technical\_ drug\_susceptibility\_testing/en/](https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_drug_susceptibility_testing/en/)
23. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2018. Публікація доступна за посиланням: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274443>
24. Colman RE, Schupp JM, Hicks ND, Smith DE, Buchhagen JL, Valafar F, et al. Detection of low-level mixed-population drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* using high fidelity amplicon sequencing. PLoS One [Інтернет]. 2015;10(5):e0126626. Публікація доступна за посиланням: [https://doi.org/10.1371/journal. pone.0126626](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126626)
25. Practical considerations for implementing next-generation sequencing for drug resistance surveillance in national TB programmes. Geneva. World Health Organisation and FIND; in press.
26. Dolinger DL, Colman RE, Engelthaler DM, Rodwell TC. Next-generation sequencing-based user-friendly platforms for drug-resistant tuberculosis diagnosis: a promise for the near future. Int J Mycobacteriology [Інтернет]. 2016;5:S27–8. Публікація доступна за посиланням: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28043592>
27. Global Laboratory Initiative. GLI Practical guide to TB laboratory strengthening [Інтернет]. Geneva: GLI Working Group Secretariat; 2017. Публікація доступна за посиланням: [http:// stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI\_practical\_guide.pdf](http://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_practical_guide.pdf)
28. Global Laboratory Initiative. Practical guide to implementing a quality assurance system for Xpert MTB/RIF testing (“Xpert QA Guide”) [Інтернет]. Geneva: GLI Working Group Secretariat; 2019. Публікація доступна за посиланням: [http://www.stoptb.org/wg/gli/ assets/documents/Xpert-QA-guide-2019.pdf](http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Xpert-QA-guide-2019.pdf)
29. WHO guidelines on ethical issues in public health surveillance [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2017. Публікація доступна за посиланням: [http://apps.who.int/ iris/bitstream/10665/255721/1/9789241512657-eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255721/1/9789241512657-eng.pdf)
30. Ethical issues to be considered in second generation surveillance [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2004. Публікація доступна за посиланням: <https://www.who.int/ethics/topics/ethics_2nd_gen_surveillance_en_2004.pdf>
31. Ethical considerations in developing a public health response to pandemic influenza [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2007. Публікація доступна за посиланням: [https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO\_CDS\_EPR\_ GIP\_2007\_2/en/](https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_GIP_2007_2/en/)
32. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for epidemiological studies [Інтернет]. Geneva: CIOMS/ WHO; 2009. Публікація доступна за посиланням: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/International_Ethical_Guidelines_LR.pdf>
33. Guidance for ensuring good clinical and data management practices for national TB surveys. Geneva: World Health Organization; 2021.
34. Lwanga SK, Lemeshow S, World Health Organization. Sample size determination in health studies: a practical manual [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 1991. Публікація доступна за посиланням: [https://apps.who.int/iris/ handle/10665/40062](https://apps.who.int/iris/handle/10665/40062)
35. Zignol M, Sismanidis C, Falzon D, Glaziou P, Dara M, Floyd K. Multidrug-resistant tuberculosis in children: evidence from global surveillance. Eur Respir J [Інтернет]. 2013 Sep 1;42(3):701–7. Публікація доступна за посиланням: [http://www.ncbi.nlm.nih. gov/pubmed/23222872](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222872)
36. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2019. Публікація доступна за посиланням: <https://www.who.int/tb/publications/2019/guidelines-tuberculosis-infection-prevention-2019/en/>
37. Global Laboratory Initiative. GLI Guide to TB specimen referral systems and integrated networks [Інтернет]. Geneva: GLI Working Group Secretariat; 2018. Публікація доступна за посиланням: <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_Guide_specimens_web_ready.pdf>
38. Technical expert group meeting report: commercial products for preserving clinical specimens for the diagnosis of tuberculosis [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2017. Публікація доступна за посиланням: [https://www.who.int/tb/ publications/2017/commercialproducts\_preservation/en/](https://www.who.int/tb/publications/2017/commercialproducts_preservation/en/)
39. Kayomo MK, Mbula VN, Aloni M, André E, Rigouts L, Boutachkourt F, et al. Targeted next-generation sequencing of sputum for diagnosis of drug-resistant TB: results of a national survey in Democratic Republic of the Congo. Sci Rep [Інтернет]. 2020 Dec 1;10(1):10786. Публікація доступна за посиланням: [http://www.nature.com/ articles/s41598-020-67479-4](http://www.nature.com/articles/s41598-020-67479-4)
40. European Agreement concerning the International Carriage of Dangerous Goods by Road (ADR) and Protocol of Signature, done at Geneva on 30 September 1957 [Інтернет]. Публікація доступна за посиланням: [https://www.unece.org/index.php?id=50858&no\_ cache=1](https://www.unece.org/index.php?id=50858&no_cache=1)
41. Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2019– 2020 [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2019. Публікація доступна за посиланням: <https://www.who.int/ihr/publications/WHO-WHE-CPI-2019.20/en/>
42. District Health Information Software 2 (DHIS2) [Інтернет]. Публікація доступна за посиланням: <https://www.dhis2.org/>

|  |
| --- |
| Додаток 1 –  Приклади розробок алгоритмів опитування |
| Мазок мокротиння – негативний  Негативний до посіву для МТБ  Генотипічний профіль медикаментозної резистентності  Таргетоване NGS на мокротинні, що зберігалося в етанолі  Позитивний до посіву для МТБ  Тест Xpert MTB/RIF  Мазок мокротиння – позитивний  Мікроскопія мазка мокротиння  Генотипічний та фенотипічний профіль медикаментозної резистентності та розуміння філогенетики  Фенотипічний ТМЧ та ПГС на ізоляті культури  Негативний до посіву для МТБ  Позитивний до посіву для МТБ  Негативний до посіву для МТБ  Позитивний до посіву для МТБ  Тест Xpert MTB/RIF  Пацієнт з можливим туберкульозом  Пацієнт з можливим туберкульозом  **ДР Конго1**  **Есватіні**  Посів у MGIT |

|  |  |
| --- | --- |
| Генотипічний профіль медикаментозної резистентності та розуміння філогенетики  Позитивний або негативний до посіву для МТБ  Тест Xpert MTB/RIF2  Мазок мокротиння – негативний та/або негативний до посіву для МТБ  Позитивний до посіву для МТБ  Посів на рідких середовищах (MGIT та Л-Й)  Мазок мокротиння – позитивний та/або позитивний до посіву для МТБ  Мікроскопія мазка мокротиння та/або тест Xpert MTB/RIF  Пацієнт з можливим туберкульозом  Негативний до посіву для МТБ  **Того**  Профіль фенотипічної медикаментозної резистентності, обмежений штамами, стійкими до рифампіцину  Культуральний та фенотипічний ТМЧ  Мазок мокротиння – негативний  Тест Xpert MTB/RIF  Мазок мокротиння – позитивний  Мікроскопія мазка мокротиння  Пацієнт з можливим туберкульозом  LPA та ПГС на ізоляті культури  Позитивний до посіву для МТБ і стійкий до рифампіцину  Позитивний до посіву для МТБ і чутливий до рифампіцину  **М’янма** | Див. вставку у Розділі *5.5* для більш докладного пояснення.  ТМЧ – тест медикаментозної чутливості; Л-Й – Левенштейна-Йенсена; МТБ – мікобактерії туберкульозного комплексу; NGS – секвенування наступного покоління;  ПГС – повногеномне секвенування  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  1 Kayomo MK, *et al.* Targeted next-generation sequencing of sputum for diagnosis of drug-resistant TB: results of a national survey in Democratic Republic of the Congo. Sci Rep [Інтернет]. 2020 Dec 1;10(1):10786. Публікація доступна за посиланням: <http://www.nature.com/articles/s41598-020-67479-4>  2 Для позитивних випадків мазка мокротиння, на яких спочатку не проводили тест Xpert MTB/RIF |

Додаток 2 –

Посібник з розробки протоколу опитування

**1 Керівник опитування та кадри**

1. Координаційний/наглядовий комітет
2. Команда на місцях та інші суб’єкти на місцях
3. Технічна допомога профільних експертів

**2 Вступ**

1. Поточна епідеміологічна ситуація з туберкульозом, зокрема тягар туберкульозу, туберкульозу/ВІЛ та туберкульозу, стійкого до лікарських засобів
2. Структура національної туберкульозної програми та відповідних закладів охорони здоров’я
3. Центральна референс-лабораторія та мережа лабораторій
4. Програмне лікування туберкульозу, стійкого до лікарських засобів
5. Виклики для проведення опитування в місцевому контексті
6. **Обґрунтування**
7. **Мета та завдання**
8. Загальна мета
9. Завдання

**5 Матеріали та методи**

1. Визначення випадків
2. Дизайн опитування
3. Основа для побудови вибірки
4. Стратегія вибірки
5. Розрахунок розміру вибірки

5.3 Період набору та проведення опитування

**6 Прийом пацієнтів**

1. Критерії включення
2. Критерії виключення

**7 Забір, зберігання, транспортування та тестування мокротиння**

1. Лабораторний алгоритм
2. Огляд процесу зарахування пацієнта
3. Збір n та дослідження зразків мокротиння в закладах охорони здоров’я
4. Зберігання та транспортування зразків мокротиння
5. Від закладів охорони здоров’я до регіональних лабораторій (якщо застосовується)
6. Від регіональних лабораторій до Центральної референс-лабораторії (якщо застосовується)

7.4.3 Від Центральної референс-лабораторії до ННРЛ (якщо застосовується)

7.5 Лабораторна обробка та тестування зразків мокротиння

1. Регіональні лабораторії (якщо застосовується)
2. Центральна референс-лабораторія
3. ННРЛ (якщо застосовується)

**8 Збір, відстеження та управління (ЗВУ) зразками та даними**

1. ЗВУ в закладах охорони здоров’я
2. ЗВУ в регіональних лабораторіях (якщо застосовується)
3. ЗВУ в Центральній референс-лабораторії
4. ЗВУ у Наднаціональній референс-лабораторії (якщо застосовується)
5. **Електронна база даних та управління електронними записами**
6. **Аналіз даних опитування**
7. **Планування опитування**
8. Навчання
9. Оцінка готовності до опитування
10. Пілотний етап

**12 Моніторинг і оцінка**

12.1 Забезпечення та контроль якості лабораторних процедур

1. Мікроскопія (якщо застосовується)
2. Молекулярно-генетичні методи (якщо застосовуються)
3. Культуральний та фенотипічний ТМЧ (якщо застосовуються)
4. Секвенування нового покоління (якщо застосовується)

12.2 Моніторинг діяльності на місцях

1. Моніторинг під час відвідувань та віддалений моніторинг
2. Звіти про хід та якість опитування
3. **Управління опитуванням**
4. **План поширення**
5. **Етичні міркування**
6. **Час проведення**
7. **Бюджет**
8. **Перелік інших документів для проведення опитування**
9. **Список літератури**

**Додатки**

|  |  |
| --- | --- |
| **Розділ** | **Питання для розгляду** |
| **1,1** | ПІБ та посади співробітників у координаційній групі опитування, зокрема керівника опитування, координатора опитування, менеджера даних, епідеміолога/статистика та ін. |
| **1,2** | ПІБ та посади співробітників на місцях, зокрема працівників охорони здоров’я, лаборантів, співробітників національної туберкульозної програми, регіональних координаційних центрів з питань туберкульозу. |
| **1,3** | ВООЗ, ННРЛ, неурядові організації, навчальні заклади, інші партнерські організації. |
| **2,1** | Профіль країни, а саме: географія, населення, епідеміологічна ситуація з ТБ та ВІЛ; дані попередніх опитувань щодо медикаментозної резистентності, якщо вони є; дані попереднього когортного аналізу (зокрема дані про виявлення випадків та результати лікування), якщо такі є. |
| **2,2** | Інформація про національну туберкульозну програму, зокрема стратегію та операційний дизайн; картографування всіх відповідних медичних закладів, які офіційно не пов’язані з національною туберкульозною програмою (державні, добровільні, приватні та корпоративні). |
| **2,3** | Опис Центральної референс-лабораторії та національної мережі лабораторій, з деталізацією системи для внутрішнього контролю якості та зовнішньої оцінки якості та вказівки щодо стосунків з ННРЛ; опис будь-яких непрограмних лабораторій, які надають якісні результати і бажають брати участь у епіднаглядових заходах. |
| **2,4** | Програмна боротьба з туберкульозом, стійким до лікарських засобів, зокрема схеми лікування для надання допомоги пацієнтам з резистентністю до рифампіцину або з Нрез-ТБ. |
| **3** | Причини проведення опитування щодо медикаментозної резистентності, зокрема будь-які слабкі сторони в епіднагляді та програмному лікуванні туберкульозу, стійкого до лікарських засобів, та способи, якими це опитування допоможе вирішити ці проблеми. |
| **4.1** | Загальна заява про наміри щодо того, чого дослідження має на меті досягти загалом. |
| **4.2** | Конкретні, досяжні, реалістичні та обмежені в часі твердження, що визначають вимірювані результати у світлі обраного дизайну опитування та умов. |
| **5.1** | Відповідні визначення випадків для опитування, зокрема ті, що маються на увазі під бактеріологічно підтвердженим туберкульозом, нові випадки та раніше проліковані випадки (та його підкатегорії). |
| **5.2** | Опис вибору стратегії вибірки (100% порівняно з кластерною вибіркою); формула та параметри, що використовуються для розрахунку розміру вибірки загалом та за медичним закладом. |
| **5.3** | Очікувана тривалість зарахування пацієнтів, зокрема оцінка тривалості періоду прийому; одночасне або поетапне зарахування у всі заклади охорони здоров’я. |
| **6.1** | Умови, які потрібно виконати для зарахування для участі в опитуванні. |
| **6.2** | Умови, через які учасник виключається із опитування. |
| **7.1** | Короткий огляд алгоритму опитування (поєднання лабораторних тестів, які використовуватимуться для бактеріологічного підтвердження туберкульозу та ТМЧ, зокрема порядок тестів та центр, в якому проводитимуться ці тести). Рекомендується представляти у вигляді блок-схеми. |
| **7.2** | Короткий вступ до робочого процесу зарахування пацієнтів після бактеріологічного підтвердження туберкульозу (поінформована згода чи дозвіл відповідно до віку; тестування на ВІЛ та консультування; розпитування пацієнта; збір зразків; присвоєння унікального ідентифікатора опитування та реєстрація пацієнта в журналі реєстрації). |
| **7.3** | Методи первинної бактеріологічної діагностики туберкульозу в закладах охорони здоров’я; методи збору та стабілізації зразків мокротиння для використання в опитуванні. |
| **7.4** | Зберігання зразків перед транспортуванням; графік відвантаження; вид транспорту (кур’єр, транспортні засоби медичного закладу, інше); необхідна температура в зберігання упаковки та транспортування; очікуваний час повернення транспорту; логістичні аспекти. |
| **7.5** | Детальні лабораторні методи проведення ТМЧ у лабораторіях, куди направляються зразки; заходи з біобезпеки; методи підготовки, обробки та зберігання зразків (коротко- та довгострокові). |

|  |  |
| --- | --- |
| **8.1** | Процеси збору даних та опис форм, що використовуються на цьому рівні для реєстрації пацієнтів, які брали участь в опитуванні, та для відстеження зразків опитування, наприклад, форма згоди, форма звіту про випадок, щоб класифікувати випадки за попередньою історією лікування туберкульозу, журнал реєстрації пацієнтів, форми відвантаження, зразки журналів зберігання; способи маркування зразків; способи присвоєння унікальних ідентифікаційних кодів медичним закладам, пацієнтам та зразкам; форми збору та відстеження даних, спеціально розроблені для опитування (включені в додатки). |
| **8.2 - 8.4** | Відповідно до пункту 8.1, залежно від центру, а також процедур зворотного зв’язку щодо результатів тестування з медичними закладами. |
| **9** | Дизайн бази даних; введення даних; резервне копіювання даних; перевірка даних та забезпечення якості; конфіденційне управління записами та формами під час та після опитування; будь-які додаткові документи, що містять більш детальний план управління даними. |
| **10** | Проміжний та остаточний план аналізу даних; ключові результати для аналізу; статистичний аналіз, який слід провести. |
| **11.1** | Час, місце та зміст навчання, а також учасники та їхні функції і обов’язки. Цей розділ повинен містити посилання на додаткові документи для отримання детальної інформації про навчальні пакети. |
| **11.2** | Відповідні контрольні списки повинні надаватися як додатки. |
| **11.3** | Терміни та дизайн пілотного проекту, зокрема вибір медичних закладів. |
| **12.1** | Внутрішнє та зовнішнє лабораторне забезпечення якості та процеси контролю якості, зокрема посилання на додаткові документи, такі як план забезпечення якості, як належно. |
| **12.2.1** | Відповідальність за внутрішні та зовнішні заходи моніторингу; опис моніторингової діяльності; передбачувана частота та графік моніторингу. Належні контрольні переліки та форми моніторингу повинні надаватися як додатки або в рамках окремого плану моніторингу. |
| **12.2.2** | Індикатори, які слід використовувати для інформування щодо якості та ходу опитування під час нарад керівництва з проведення опитування та ініціювання коригувальних дій. Перелік показників якості та прогресу, що стосуються опитування, повинен бути наданий у додатках або в плані якості опитування. |
| **13** | Управління опитуванням та можливості групи опитування; функції та обов’язки персоналу; графіки проведення нарад; плани інформаційної роботи та епіднагляду. Для отримання детальної інформації щодо органограми опитування, специфікацій та вимог, таких як план інформаційної роботи або журнал зі списком співробітників, можна звернутися до додаткових документів. |
| **14** | Поширення результатів серед ключових зацікавлених сторін та наукового співтовариства, що може включати наради, звіти, презентації на конференціях та статті в журналах. |
| **15** | Процес отримання відповідної до віку поінформованої згоди чи дозволу; принципи конфіденційності; заходи щодо забезпечення належної допомоги пацієнтам; розгляд протоколу відповідними комісіями з питань етики. |
| **16** | Щомісячний графік (рекомендується діаграма Ґанта – див. приклад нижче) для планування та проведення опитування, а також аналізу та розповсюдження результатів. |
| **17** | Детальний бюджет, з урахуванням витратних та лабораторних матеріалів; кадрів на весь період планування опитування, впровадження, аналізу та розповсюдження результатів; транспортування зразків; моніторингу опитування; тестування в НРРЛ; технічної допомоги тощо. |
| **18** | Ці окремі документи, які можуть включати стандартні операційні процедури (СОП); план інформаційної роботи; план управління ризиками; план управління якістю; план моніторингу опитування; плани управління та аналізу даних; політики щодо прав, доступу та повторного використання зразків та даних обстеження; фінансові та технічні угоди, зокрема угоди про передачу матеріалу між лабораторіями. Деякі з вищезазначених матеріалів можна включити безпосередньо до протоколу (основний текст або додатки), а не описувати в окремому документі. |
| **Додатки** | Кластери, включені в опитування; блок-схема алгоритму лабораторних робіт; діаграма ЗВУ; інформаційний аркуш для учасника опитування; форми згоди/дозволу; форми збору даних; контрольні списки для оцінки готовності та моніторингу проведення опитування у закладах охорони здоров’я та лабораторіях; журнали зі списком співробітників; показники якості та прогресу. |

Шаблони для розробки документів та інструментів для опитування доступні в *Керівництві ВООЗ щодо забезпечення належної клінічної практики та практики управління даними для національних опитувань щодо туберкульозу*. Geneva: World Health Organization; 2021.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Приклад графіка: | **МІСЯЦЬ\*** | **24** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | \* Цифри слід замінити фактичними місяцем та роком, наприклад, січень 2021 року. |
| **23** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **22** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **21** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **20** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **19** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **18** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **17** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **16** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **15** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **14** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **13** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **12** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **11** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **10** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **9** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **8** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **7** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **6** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **5** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **4** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **3** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **2** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **1** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  | Формування координаційної групи опитування | Розробка протоколу | Розробка інших документів для проведення опитування | Дотримання етичних вимог | Закупівля та розподіл матеріалів | Розробка та тестування бази даних | Навчання персоналу на місцях | Пілотне дослідження у кількох центрах | Запуск повноцінного опитування у всіх центрах | Постійний набір пацієнтів у всі центри | Лабораторні заходи | Управління даними | Оцінка готовності та моніторингу проведення опитування | Місія зовнішнього моніторингу в середині опитування | Повторне тестування зразків ННРЛ для зовнішнього забезпечення якості | Аналіз та розповсюдження результатів |

Додаток 3 –

Інформаційний посібник для учасників опитування

Необхідно розробляти наступну інформацію для кожного опитування та надавати в письмовій формі учасникам, які відповідають критеріям для участі в опитуванні (та їхньому законному представнику або неупередженому свідку, якщо це доречно) в якості першого кроку процесу отримання поінформованої згоди чи дозволу. Інформація повинна бути представленою простою мовою, щоб бути зрозумілою загальною аудиторією. Інформаційний аркуш повинен відповідати віку учасника. Див. також *Керівництво ВООЗ щодо забезпечення належної клінічної практики та практики управління даними для національних опитувань щодо туберкульозу*. Geneva: World Health Organization; 2021.

**Запрошення**

Частина перша – мета цього опитування та наслідки узгодженості щодо участі

* Навіщо нам потрібно це дослідження?
* Яка мета цього дослідження?
* Чому мене запросили?
* Чи потрібно мені брати участь, і чи можу я передумати?
* Що станеться, якщо я візьму участь?
* Що станеться з моїми зразками та будь-якою зібраною інформацією?

Частина друга – детальна інформація щодо ходу опитування

* Які можливі недоліки та ризики участі?
* Які можливі переваги участі?
* Що станеться з наданою мною інформацією?
* Чи буде встановлено зв’язок з моїм лікарем?
* Куди будуть відправлятися мої зразки та чи будуть збережені мої зразки в таємниці?
* Що станеться, якщо у мене виявлять туберкульоз, стійкий до лікарських засобів?
* Що робити, якщо виникає проблема або у мене є занепокоєння щодо цього опитування? (До кого я маю звернутися?)
* Що станеться в кінці опитування?
* Що станеться з моїми зразками?
* Що станеться з наданою мною інформацією?
* Що станеться з моїми зразками та інформацією, якщо пізніше я вирішу, що не хочу брати участь?
* Хто організовує та фінансує це опитування?
* Хто аналізує дані опитування?
* Додаткова інформація, роз’яснення та запитання.
* Контактні дані керівника опитування та іншого відповідного персоналу, який бере участь в проведенні опитування.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Додаток 4 –  Приклад блок-схеми відібраних пацієнтів | |  |
| Кількість пацієнтів з Риф-ТБ з результатом ТМЧ до бедаквіліну й інших лікарських засобів групи А  Кількість пацієнтів з Риф-ТБ з результатом ТМЧ до ізоніазиду  Кількість пацієнтів з Риф-ТБ  Кількість пацієнтів з МТБ-позитивним результатом з результатом ТМЧ до ізоніазиду  Кількість пацієнтів з МТБ-позитивним результатом без результату ТМЧ до ізоніазиду  Кількість пацієнтів з МТБ-негативним результатом  Кількість пацієнтів з МТБ-позитивним результатом з результатом ТМЧ до рифампіцину  Кількість пацієнтів з МТБ-позитивним результатом без результату ТМЧ до рифампіцину  Кількість пацієнтів з МТБ-позитивним результатом  Кількість пацієнтів без результату (наприклад, забруднення культури, помилка обладнання)  Кількість зарахованих пацієнтів, яким проводилось тестування на МТБ  Кількість пацієнтів, зразки яких втрачені через низьку якість або недостатній обсяг зразка для подальшого тестування  Кількість зарахованих пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим туберкульозом  Кількість пацієнтів з Риф-ТБ без результату ТМЧ до фторхінолонів  Кількість пацієнтів з Риф-ТБ без результату ТМЧ до бедаквіліну й інших лікарських засобів групи А  Кількість пацієнтів з Риф-ТБ без результату ТМЧ до фторхінолонів  Кількість пацієнтів з Риф-ТБ без результату ТМЧ до ізоніазиду  Кількість пацієнтів з Риф-ТБ з результатом ТМЧ до фторхінолонів  Кількість пацієнтів з Нрез-ТБ з результатом ТМЧ до фторхінолонів  Кількість пацієнтів з Нрез-ТБ | | ТМЧ – тест медикаментозної чутливості; Нрез-ТБ – чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз; МТБ – мікобактерії туберкульозного комплексу; Риф-ТБ – рифампіцин-резистентний туберкульоз. Відповідно до критеріїв включення та застосовуваних лабораторних методів тестування до блок-схеми вносяться зміни. Кількість пацієнтів у кожному полі слід розподіляти за історією лікування (нові у порівнянні з раніше пролікованими). У випадках, коли це можливо, слід повідомляти кількість пацієнтів з результатами ТМЧ до кожного препарату окремо. Вибір лікарських засобів, що враховуються в лабораторному алгоритмі опитування, залежить від наявності надійних ТМЧ і здатності проводити необхідні аналізи. | |

Додаток 5 –

Таблиці для узагальнення основних результатів

**Поширення стійкості до рифампіцину та/або ізоніазиду**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Нові пацієнти** | | **Раніше проліковані пацієнти** | |
|  | **% (n/N)** | **95% ДІ\*** | **% (n/N)** | **95% ДІ\*** |
| Риф-ТБ+ |  |  |  |  |
| Ізоніазид-резистентний туберкульоз |  |  |  |  |
| Нрез-ТБ |  |  |  |  |
| МЛС-ТБ |  |  |  |  |
| Інше¥ |  |  |  |  |

**Поширення стійкості до інших лікарських засобів серед пацієнтів із туберкульозом, стійким до лікарських засобів**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Риф-ТБ** | | **Нрез-ТБ** | |
|  | **% (n/N)** | **95% ДІ\*** | **% (n/N)** | **95% ДІ\*** |
| Левофлоксацин |  |  |  |  |
| Моксифлоксацин |  |  |  |  |
| Будь-який з фторхінолонів | ++ | ++ |  |  |
| Бедаквілін |  |  |  |  |
| Лінезолід |  |  |  |  |
| Будь-який з фторхінолонів та принаймні один лікарський засіб з групи А | \*\* | \*\* |  |  |
| Інше¥ |  |  |  |  |

ДІ – довірчий інтервал; Нрез-ТБ – чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз; МЛС-ТБ – ТБ із множинною лікарською стійкістю; n – кількість пацієнтів зі стійкістю до конкретного лікарського засобу; N – кількість пацієнтів, для яких доступний результат ТМЧ до конкретного лікарського засобу; Риф-ТБ – рифампіцин-резистентний туберкульоз з МЛС-ТБ

+ Може знадобитися багаторазова імпутація відсутніх результатів ТМЧ серед бактеріологічно підтверджених випадків легеневого туберкульозу (див. Розділ 7.2: Аналіз даних).

\* 95% довірчі інтервали повинні враховувати дизайн кластерного опитування, якщо це доречно (див. Розділ 7.2: Аналіз даних).

+ + Відповідає переглянутому визначенню перед-широкої лікарської стійкості (перед-ШЛС) ТБ з 2021 року. *\*\** Відповідає переглянутому визначенню ШЛС-ТБ з 2021 року. Група ризику має обмежуватися пацієнтами, яким проводили ТМЧ до всіх лікарських засобів групи А.

¥ Поширеність стійкості слід розраховувати для кожного додаткового окремого лікарського засобу, для якого доступні результати ТМЧ. Будь-які інші лікарські засоби, випробувані серед нових і раніше пролікованих пацієнтів, або серед пацієнтів з туберкульозом, у яких є стійкість до лікарських засобів, можна додати до наведених таблиць, з урахуванням схеми лікування препаратами першого або другого ряду.

**Кількість пацієнтів з Риф-ТБ**

Історія лікування

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Нові випадки** | | | **Раніше проліковані випадки** | | | | **Не відомо** | | | | **Усього** | |
| Риф-ТБ |  | | |  | | | |  | | | |  | |
| ТБ, чутливий до рифампіцину |  | | |  | | | |  | | | |  | |
| **Усього** |  | | |  | | | |  | | | |  | |
| ВІЛ-статус | | | | | | | | | | | | | |
|  | **ВІЛ-позитивний** | | | **ВІЛ-негативний** | | | | **Не відомо** | | | | **Усього** | |
| Риф-ТБ |  | | |  | | | |  | | | |  | |
| ТБ, чутливий до рифампіцину |  | | |  | | | |  | | | |  | |
| **Усього** |  | | |  | | | |  | | | |  | |
| Стать | | | | | | | | | | | | | |
|  | **Чоловік** | | | **Жінка** | | | | **Не відомо** | | | | **Усього** | |
| Риф-ТБ |  | | |  | | | |  | | | |  | |
| ТБ, чутливий до рифампіцину |  | | |  | | | |  | | | |  | |
| **Усього** |  | | |  | | | |  | | | |  | |
| Вік (роки) | | | | | | | | | | | | | |
|  | **0-4** | **5-14** | **15-24** | | **25-34** | **35-44** | **45-55** | | **55-64** | **≥65** | **Не відомо** | | **Усього** |
| Риф-ТБ |  |  |  | |  |  |  | |  |  |  | |  |
| ТБ, чутливий до рифампіцину |  |  |  | |  |  |  | |  |  |  | |  |
| **Усього** |  |  |  | |  |  |  | |  |  |  | |  |

Додаток 6 –

Шаблон бюджету для проведення опитування

Цей шаблон наведено для ознайомлення, а для кожного опитування потрібно буде вносити зміни. Компоненти будуть відрізнятися залежно від плану опитування та потреб кожної країни.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Товар** | **Тип одиниці** | **Вартість одиниці** | **Кількість одиниць** | **Усього** |
| **Кадри** | | | | |
| Керівник опитування |  |  |  |  |
| Керівник лабораторної діяльності |  |  |  |  |
| Координатор опитування |  |  |  |  |
| Дизайнер баз даних |  |  |  |  |
| Менеджери(-и) даних |  |  |  |  |
| Лаборант(-и) |  |  |  |  |
| Персонал логістики (наприклад, водії, секретар) |  |  |  |  |
| **Проміжні підсумки** |  |  |  |  |
| **Координаційні наради (центральний та периферійний рівні)** | | | | |
| Добові |  |  |  |  |
| Перевезення учасників |  |  |  |  |
| Оренда приміщення для нарад та харчування |  |  |  |  |
| **Проміжні підсумки** |  |  |  |  |
| **Навчальні курси** | | | | |
| Добові |  |  |  |  |
| Перевезення учасників |  |  |  |  |
| Оренда приміщення для нарад та харчування |  |  |  |  |
| **Проміжні підсумки** |  |  |  |  |
| **Дані щодо управління якістю** | | | | |
| Програмне забезпечення |  |  |  |  |
| Сервери та / або хмарний хостинг; резервна система |  |  |  |  |
| Підключення до мережі Інтернет |  |  |  |  |
| **Проміжні підсумки** |  |  |  |  |
| **Моніторинг та контроль** | | | | |
| Добові |  |  |  |  |
| Транспортування керівників до центрів опитування |  |  |  |  |
| **Проміжні підсумки** |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Товар** | **Тип одиниці** | **Вартість одиниці** | **Кількість одиниць** | **Усього** |
| **Зв’язок** | | | | |
| Загальне приладдя (наприклад канцтовари, друк) |  |  |  |  |
| Комп’ютер(и) |  |  |  |  |
| Кредит на мобільний телефон |  |  |  |  |
| **Проміжні підсумки** |  |  |  |  |
| **Лабораторія** | | | | |
| Контейнери для мокротиння |  |  |  |  |
| Ламінарна шафа, якщо потрібно |  |  |  |  |
| Центрифуга, якщо потрібно |  |  |  |  |
| Реактиви, картриджі Xpert тощо. |  |  |  |  |
| Інше (наприклад, холодильники; матеріали та реактиви для зберігання зразків) |  |  |  |  |
| **Проміжні підсумки** |  |  |  |  |
| **Збір та внутрішнє транспортування зразків** | | | | |
| Контейнери та упаковка для транспортування |  |  |  |  |
| Транспортні витрати |  |  |  |  |
| **Проміжні підсумки** |  |  |  |  |
| **Збір та міжнародне транспортування зразків до ННРЛ** | | | | |
| Контейнери та упаковка для транспортування |  |  |  |  |
| Транспортні витрати |  |  |  |  |
| **Проміжні підсумки** |  |  |  |  |
| **Технічна підтримка з боку ННРЛ** | | | | |
| Відвідування для планування та моніторингу опитування |  |  |  |  |
| Витрати на перевірку кваліфікації в лабораторії |  |  |  |  |
| Транспортування зразків та повторне тестування для зовнішнього забезпечення якості результатів |  |  |  |  |
| Будь-які інші тести, які потрібно виконати |  |  |  |  |
| **Проміжні підсумки** |  |  |  |  |
| **Епідеміологічна технічна підтримка** | | | | |
| Відвідування для планування та моніторингу опитування |  |  |  |  |
| **Проміжні підсумки** |  |  |  |  |
| **Завершення та розповсюдження результатів** | | | | |
| Очищення та аналіз даних |  |  |  |  |
| Написання та публікація звітів |  |  |  |  |
| Нарада для розповсюдження інформації |  |  |  |  |
| **Проміжні підсумки** |  |  |  |  |
| **МАКСИМАЛЬНА** | | | |  |

Додаток 7 –

Шаблон індивідуальної реєстраційної форми

Ідентифікаційний номер пацієнта в опитуванні:

Назва медичного закладу: Код медичного закладу:

ПІБ особи, яка проводить опитування:

Якщо вже зареєстрований, номер пацієнта в реєстрі хворих на туберкульоз:

A. ІДЕНТИФІКАЦІЯ ПАЦІЄНТА

1. Ім’яa: Прізвищеa:
2. Дата опитування: / / (день/місяць/рік)
3. Стать: Чоловік □ Жінка □
4. Дата народження: / / (день/місяць/рік) **5.** Вік: років

**6.** Дата збору мокротиння: зразок 1 / / (день/місяць/рік)

зразок 2 / / (день/місяць/рік)

*Дані для окремих країн (вирішується координаційною групою), наприклад:*

**7.** ВІЛ-статус: негативний □ позитивний □ невідомо □

*[Додаткові запитання щодо інших можливих факторів ризику, описаних в протоколі (див. Розділ 2.2)]*

B. ІСТОРІЯ, НАДАНА ПАЦІЄНТОМ

1. Раніше лікувались від ТБ? Ні □ Так □ Немає відповіді □

Якщо на 8 питання отримано відповідь «Ні», перейдіть до 9 запитанняb. Якщо на 8 питання отримано відповідь «Так», перейдіть до 17 запитання.

1. Як довго ви хворіли?
2. Чи були у вас такі ж симптоми до цього епізоду?

Ні □ Так □ Немає відповіді □

1. Чи були у вас інші симптоми легеневого захворювання до цього епізоду

(кровохаркання, біль у грудях, кашель)? Ні □ Так □ Немає відповіді □

1. Чи проходили ви дослідження мокротиння до цього епізоду?

Ні □ Так □ Немає відповіді □

1. Чи приймали ви коли-небудь протитуберкульозні препарати впродовж більше, ніж одного місяця?

Ні □ Так □ Немає відповіді □

1. Якщо так, їхня назва?
2. Чи робили вам коли-небудь ін’єкції впродовж більше, ніж одного місяця?

Ні □ Так □ Немає відповіді □

1. Чи згадав пацієнт попереднє лікування туберкульозу після цих запитань?

Ні □ Так □ Немає відповіді □

C. МЕДИЧНІ КАРТКИ

**17.** Після детальної перевірки медичних картотек та інших документів, що є у закладі охорони здоров’я, чи ви виявили, що пацієнт раніше був на обліку з приводу лікування туберкульозу?

Ні □ Так □ Немає відповіді □

**18.** Реєстраційний номер при проходженні попереднього лікування туберкульозу

D. ОСТАТОЧНЕ РІШЕННЯ

**19.** Пацієнт раніше лікувався від туберкульозу впродовж більше, ніж одного місяця:

Ні □

Так □ (відповідь на запитання 8, 16 та / або 17 було «Так»)

Не відомо □

**20.** Якщо на запитання 19 отримано відповідь «Так», якою була остання призначена схема та дата початку лікування?

Схема лікування туберкульозу, чутливого до лікарських засобів: Новий випадок □ Раніше пролікований випадок □

Схема лікування туберкульозу, стійкого до лікарських засобів: Новий випадок □ Раніше пролікований випадок □

Дата: / / (день/місяць/рік)

**21.** Якщо на запитання 19 отримано відповідь «Так», якими були результати попереднього лікування?

Вилікувано □

Лікування завершено □

Лікування завершилось невдачею □

Пацієнт відмовилися від подальшого спостереження □

Не було оцінено □

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

a Залежно від країни, можливо, доцільно було б, щоб індивідуальна реєстраційна форма містила інформацію, за допомогою якої можна ідентифікувати пацієнта, щоб забезпечити простежуваність клінічних записів. Дані, за допомогою яких можна ідентифікувати пацієнта, ніколи не повинні передаватися за межі програмних та клінічних груп і їх слід надійно зберігати. Необхідність включення таких даних до індивідуальної реєстраційної форми має бути чітко обґрунтоване та їх має схвалити відповідний комітет з питань етики.

b Деякі пацієнти не можуть відразу згадати минуле лікування туберкульозу або, можливо, не знають про попереднє лікування, які вони проходили, було лікуванням туберкульозу. Особа, яка проводить опитування, може ставити запитання 9-15, щоб допомогти пацієнтові згадати лікування в минулому. Позитивні відповіді повинні допомогти особі, яка проводить опитування, визначити подальші запитання, щоб зрозуміти, чи лікування в минулому могло бути лікуванням туберкульозу. Для отримання додаткової інформації див. Розділ 6.2.1: Індивідуальна реєстраційна форма. В електронну базу даних опитування потрібно ввести тільки остаточне рішення щодо історії лікування (Питання 18-19).

Додаток 8 –

Зберігання зразків мокротиння та ізолятів культури

**Загальна інформація**

Залишки зразків мокротиння, оцінені та знезаражені зразки та ізоляти культури комплексу *М. tuberculosis* слід систематично зберігати протягом усього періоду проведення опитування, поки не буде отриманий остаточний і повний профіль медикаментозної резистентності. Описані в цьому документі умови зберігання для збереження життєздатності бактерій та підтримання незмінного генетичного фону з часом.

**Обладнання та матеріали**

* Ламінарна шафа біологічної безпеки класу I або II, яка щорічно має проходити сертифікацію
* Автоклав
* Морозильна камера, із заморожуванням -20°C та / або -80°C
* Стерильні кріопробірки об’ємом 2 мл із кришкою, яка закручується на зовнішню різьбу
* Стерильні одноразові петлі
* Стерильні пластикові піпетки
* Штатив
* Окремі контейнери для відходів (автоклавуються) для піпеток та матеріалів одноразового використання
* Кріокоробки для зберігання

**Реактиви та розчини**

• збагачений ADC бульйон Middlebrook 7H9, приготований відповідно до інструкцій виробника і збагачений ростовою добавкою OADC або ADC

* Стерильний гліцерин для молекулярної біології, ≥99,0% (наприклад, Sigma-Aldrich Катю № G5516-500 мл)

• Як альтернатива середовищу 7H9, збагаченому ростовою добавкою OADC/ADC, з гліцерином (20%), стерильне 10% знежирене молоко можна використовувати як середовище. Готується змішуванням 100 мл сухого знежиреного молока з 1 л дистильованої води та автоклавується за температури 121°C протягом 15 хвилин. Може використовуватися для збереження ізолятів комплексу *M. tuberculosis* протягом 2 років за температури -20°C або протягом 10 років за температури -80°C.

**Вимоги щодо біозахисту та біобезпеки**

* Належні засоби індивідуального захисту
* Належний дезінфікуючий засіб (концентрація та термін придатності)
* Ламінарна шафа біологічної безпеки класу II з щорічною сертифікацією
* Утилізація всього забрудненого матеріалу та культур після автоклавування.

**Коротко- і середньострокове зберігання ізолятів культури**

Посіви на твердому середовищі на основі яєць (наприклад, середовище Левенштейна-Йенсена) бажано зберігати за температури 2-8° C. За таких умов вони можуть зберігати життєздатність протягом одного року. Ці культури також можна зберігати за кімнатної температури (максимум 20°C, у приміщеннях з кондиціонером, якщо це необхідно) подалі від світла, але якість середовища може погіршитися і це може вплинути на життєздатність.

Щоб уникнути численних циклів розморожування, які погіршать життєздатність бацил у разі ненадійного живлення, можна проводити послідовне субкультивування ізолятів до п’яти разів з інтервалом у чотири місяці.

Не рекомендується зберігати рідкі культури більше одного місяця, оскільки якість середовища швидко погіршується і впливає на життєздатність, в той час як скупчення рідин робить визначення концентрації бактерій вкрай непередбачуваним. Більш того, рідкі середовища більш схильні до забруднення.

**Тривале зберігання ізолятів культури**

* Життєздатність організмів знижується набагато швидше за температури -20°C, ніж за температури -80°C. Лише 1% бактерій залишається життєздатним через два роки температури -20°C порівняно зі 100% температури -80°C. Таким чином, надзвичайно важливо зберігати якнайбільше можливе бактеріальне навантаження, щоб компенсувати втрату життєздатності.

Зберігання твердих культур

1. Підготуйте середовище Middlebrook 7H9 з гліцерином до кінцевої концентрації 20% та автоклавуйте. Його можна зберігати за температури 4 ° C протягом шести місяців.
2. Оберіть колонії, що демонструють хороший, суцільний і чистий ріст комплексу *M. tuberculosis* на агарі Левенштейна-Йенсена протягом 10-15 днів після першої появи. Старі культури не забезпечать надійної довготривалої життєздатності.
3. Позначте кріопробірки ідентифікаційним номером ізоляту, який можна пов’язати з унікальним ідентифікаційним номером пацієнта в опитуванні.
4. За допомогою стерильної петлі обережно зішкребіть якомога більше колоній з Л-Й або з агарового середовища без культурального середовища. Суспендуйте колонії у кріопробірці об’ємом 2 мл, що містить 1,5 мл стерильного середовища Middlebrook 7H9 з 20% гліцерину, підготованого на етапі 1.
5. Зберігайте за температури -80°C протягом декількох десятиліть (або за температури -20°C – протягом декількох років) у кріокоробках для зберігання.
6. Запишіть місце розташування та ізолюйте ідентифікатори в журналі реєстрації та моніторингу морозильної камери.

Зберігання рідких культур

1. Оберіть добре пророщену, незабруднену рідку культуру (пробірка MGIT або збагачений ростовою добавкою OADC/ADC бульйон Middlebrook 7Н9) кожного ізоляту, який слід зберігати.
2. Прокручуйте пробірку принаймні протягом однієї хвилини. Переконайтесь, що суспензія добре диспергована і має значне помутніння (більше, ніж 1,0 за стандартом Макфарленда). Не чіпайте суспензію протягом 20 хвилин.
3. Позначте кріопробірки ідентифікаційним номером ізоляту, який можна пов’язати з унікальним ідентифікаційним номером пацієнта в опитуванні.
4. Додайте у пробірку 0,3 мл стерильного гліцерину (≥99,0%).
5. Перенесіть 1,2 мл суспензії рідкої культури в марковану кріопробірку.
6. Зберігайте за температури -80°C протягом декількох десятиліть (або за температури -20°C – протягом декількох років) у кріокоробках для зберігання.
7. Зафіксуйте місце розташування та ідентифікатори ізолятів у журналі реєстрації морозильної камери та базі даних опитування.

**Залишки зразків мокротиння і оцінені та знезаражені зразки мокротиння**

Залишки зразків мокротиння слід систематично зберігати або за температури -20°C, або (бажано) – за температури -80°C без додавання хімічних консервантів протягом усього періоду опитування та до отримання остаточних результатів ТМЧ. Таким чином зберігається життєздатність бактерій.

Подібним чином залишки оціненого знезараженого зразка мокротиння слід переносити у стерильні кріопробірки та зберігати за температури -20°C або -80°C, щоб була можливість провести повторне тестування у разі забруднення культури. Крім того, як зразки мокротиння, так і оцінені та знезаражені зразки мокротиння можуть служити вихідним матеріалом для вилучення ДНК для подальшого таргетованого секвенування наступного покоління (NGS).

**Управління відходами**

Потрібно автоклавувати усі тверді та рідкі культури та інші забруднені матеріали перед утилізацією.

Додаток 9 –

Безпечне транспортування зразків

Частина I – Транспортування ізолятів культури та зразків мокротиння

Інфекційна речовина визначається як будь-який матеріал, що містить біологічну речовину, яка здатна викликати захворювання у людей або тварин. Усі інфекційні речовини позначаються як небезпечні вантажі класу 6, підрозділ 6.2. Їм присвоюється певний номер за списком небезпечних речовин ООН (наприклад, UN3373, UN2814), яким визначається тип упаковки, маркування, маркування та документація, необхідна для транспортування.

**Класифікація інфекційних речовин, що містять комплекс *M. tuberculosis***

**Категорія А:** Ці речовини транспортуються у формі, яка може спричинити стійку втрату працездатності або небезпеку для життя чи смертельне захворювання у здорових людей або тварин, що перебувають під їхнім впливом. Культури комплексу *M. tuberculosis* відповідають цьому визначенню. Їм присвоюється номер UN2814 і вони транспортуються як „Інфекційна речовина, що впливає на людину“.

**Категорія В:** Ці речовини здатні викликати інфекцію у людей або тварини, але не відповідають критеріям для того, щоб належати до категорії А, оскільки наслідки інфікування не вважаються як такі, що призводять до серйозної інвалідності або небезпеки для життя. Матеріал, який містить *M. tuberculosis*, у будь-якій іншій формі, відмінній від культури (наприклад, зразок мокротиння або осад мокротиння) відповідає цьому визначенню. Їм присвоєно номер UN 3373 і вони транспортуються як „біологічна речовина”. Важливим винятком з цієї класифікації є випадки, коли культури *М. tuberculosis*, призначені для діагностичних або клінічних цілей, транспортуються до випробувальної лабораторії наземним транспортом (наприклад, автомобільним транспортом від периферійної лабораторії до Центральної референс-лабораторії). Відповідно до них обставин, вони можуть класифікуватися як такі, що належать до категорії В згідно з *Європейською угодою про міжнародне дорожнє перевезення небезпечних вантажів (1)*.

**Транспортування та пакування інфекційних речовин, що містять комплекс *M. tuberculosis***

Щоб забезпечити безпечне та оперативне транспортування, слід дотримуватися спеціальних національних та міжнародних норм. За дотриманням цих вимог щодо транспортування відповідає вантажовідправник відповідно до норм. Невиконання може призвести до накладення штрафу та інших неустойок.

Перевезення місцевим наземним транспортом

Такі перевезення можуть здійснюватися різними способами – кур’єром, транспортними засобами медичного закладу, іншими транспортними засобами, такими як мотоцикли, або «ручною доставкою» працівниками закладу охорони здоров’я. Усі особи, що перевозять зразки, повинні проходити навчання з питань біобезпеки та мати набори абсорбентів у разі виникнення нещасних випадків. Усі перевізники повинні дотримуватися місцевих норм, якщо це можливо. Основна пакувальна система для перевезення місцевим наземним транспортом всіх зразків комплексу *M. tuberculosis* складається з трьох шарів:

* ***Первинна ємність*** – контейнер для зразків, упакований з додаванням достатньої кількості абсорбуючого матеріалу для поглинання всієї рідини у випадку розбиття. В упаковці відсутня максимальна кількість зразків.
* ***Вторинна упаковка*** – другий шар міцної, водонепроникної та герметичної упаковки для закриття та захисту первинних ємностей. Кілька первинних ємностей розміщуються в одній вторинній упаковці, але для поглинання всієї рідини у випадку розбиття потрібно використовувати достатню кількість додаткового абсорбуючого матеріалу. Для створення холодної температури для відповідності умовам транспортування поза вторинною ємністю кладуть лід або сухий лід. Якщо використовується звичайний лід, слід використовувати герметичний контейнер.
* ***Зовнішня упаковка*** – вторинна упаковка поміщається у зовнішню транспортну упаковку з відповідним амортизуючим матеріалом. Зовнішня упаковка захищає вміст від зовнішніх впливів, таких як фізичне пошкодження під час перевезення.

Повітряні перевезення

Для внутрішніх перельотів у межах країни національні органи цивільної авіації застосовують національне законодавство. Коли йдеться про міжнародні перельоти, слід дотримуватись норм IATA *(2)*.

***Упаковка інфекційного матеріалу категорії A (UN2814) (P620):*** Інфекційні речовини UN 2814 повинні бути упаковані відповідно до інструкції з упаковки P620 (IATA). Приклад первинної ємності, придатної для транспортування ізолятів культури, – це пластикові пробірки, які вироблені з небиткого матеріалу, із кришкою, яка загвинчується, вмістом 1,5 - 2 мл, зафіксовані параплівкою. Шари з трьох упаковок повинні відповідати певним вимогам. Пакувальний матеріал, сумісний з P620, слід купувати лише у виробників, які можуть продемонструвати відповідність цим вимогам, і повинен бути позначений специфікацією ООН. Для детального опису пакувального матеріалу, що відповідає вимогам інструкцій з пакування P620 та прикладу упаковки P620, див. *Керівництво ВООЗ щодо правил перевезення інфекційних речовин (2019-2020 рр.) (3)*. Для повітряних перевезень інфекційних речовин категорії А застосовуються різні обмеження кількості залежно від повітряного судна. Для перевезення у вантажному відсіку пасажирських літаків дозволяється не більше 50 мл або 50 г інфекційної речовини категорії А в упаковці. Для перевезення у вантажному літаку дозволяється не більше 4 л або 4 кг інфекційної речовини категорії А в упаковці. Ізоляти культури *M. tuberculosis* можна транспортувати за кімнатної температури. Зазвичай вимагається підготовка з правил перевезення IATA щодо упаковки, маркування та транспортування.

***Упаковка інфекційного матеріалу категорії В (UN3373) (P650):*** Інфекційні речовини UN 3373 повинні бути упаковані відповідно до інструкції з пакування P650 (IATA), яка передбачає дещо докладніший набір вимог до потрійної упаковки, ніж у випадку з базовою системою потрійної упаковки, описаною вище для місцевого наземного транспортування. Як правило, пакувальні матеріали, що відповідають вимогам інструкцій з пакування P650, можна придбати у місцевих виробників або постачальників. У цьому випадку виробники або постачальники повинні надати чіткі інструкції користувачеві (вантажовідправнику, відправнику або одержувачу) щодо правильного заповнення та закриття упаковки, щоб забезпечити повну відповідність вимогам інструкцій з пакування P650. Для детального опису пакувального матеріалу, що відповідає вимогам інструкцій з пакування P650 та прикладу упаковки P650, див. *Керівництво ВООЗ щодо правил перевезення інфекційних речовин (2019-2020 рр.) (3)*. Для повітряних перевезень інфекційних речовин категорії В первинна ємність не повинна перевищувати 1 л для рідин або обмеження маси на зовнішню упаковку для твердих речовин. Об’єм,

що переводиться в одній упаковці, не має перевищувати 4 л або 4 кг. Це обсяг без льоду, сухого льоду або рідкого азоту, які можуть використовуватися для збереження зразків охолодженими. Для зразків мокротиння зазвичай буває достатньо додавання мішків з льодом, щоб зберегти якість зразків під час транспортування за умови, що час обробки від збору упаковки до її надходження до лабораторії, що передає зразок, не перевищує 5-7 днів. Зазвичай вимагається підготовка з правил перевезення IATA щодо упаковки, маркування та транспортування.

Для отримання додаткової інформації див. *Навчальний посібник ВООЗ з питань перевезення інфекційних речовин (4)* і *Керівництво GLI щодо систем передачі/транспортування зразків (транспортної логістики) для діагностики туберкульозу та інтегрованих мереж (5)*.

**Список літератури**

1. European Agreement concerning the International Carriage of Dangerous Goods by Road (ADR) and Protocol of Signature, done at Geneva on 30 September 1957 [Інтернет]. Публікація доступна за посиланням: <https://www.unece.org/index.php?id=50858&no_cache=1>
2. International Air Transport Association (IATA). Dangerous Goods Regulations (DGR), 62nd edition. Montreal: IATA; 2021. Публікація доступна за посиланням: <https://www.iata.org/en/publications/dgr/>
3. Guidance on regulations for the transport of infectious substances 2019– -2020 [Інтернет]. Geneva: World Health Organization; 2019. Публікація доступна за посиланням: <https://www.who.int/ihr/publications/WHO-WHE-CPI-2019.20/en/>
4. Infectious substances shipping training - a course for shippers. Geneva: World Health Organization; 2015. Публікація доступна за посиланням: <https://www.who.int/ihr/i_s_shipping_training/en/>
5. Global Laboratory Initiative. GLI Guide to TB specimen referral systems and integrated networks [Інтернет]. Geneva: GLI Working Group Secretariat; 2018. Публікація доступна за посиланням: <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_Guide_specimens_web_ready.pdf>

Частина II – Інактивація та відвантаження неінфекційних зразків для молекулярних досліджень

**Загальна інформація**

Надано інструкції щодо: i) теплової інактивації ізолятів культури комплексу *M. tuberculosis* та зразків мокротиння, та ii) збереження зразків мокротиння в етанолі.

Слід зауважити, що для кожного ізоляту, направленого до відповідної ННРЛ, за зберігання резервної аліквоти життєздатного ізоляту за температури -80°C відповідальною буде Центральна референс-лабораторія (див. Додаток 8), принаймні протягом усього періоду дослідження та до отримання остаточного профілю медикаментозної резистентності.

**Обладнання та матеріали**

* Ламінарна шафа біологічної безпеки класу I або II, яка щорічно має проходити сертифікацію
* Водяна баня або термозмішувач
* Піпетки Пастера
* 1,5 мл флакони з гвинтовою кришкою
* Кріопробірки об’ємом 2 мл із кришкою, яка закручується на зовнішню різьбу
* Стерильні петлі
* Тверде середовище (Л-Й або Л-Й з піруватом) або рідке середовище (MGIT або MBACT)
* Надчиста вода або стерильна дистильована вода
* 95-100% етанол
* Параплівка
* Кріокоробки для зберігання
* Абсорбуючий матеріал (наприклад, паперові рушники або абсорбуючий папір, ламінований поліетиленом)

Застереження: перед інактивацією слід використовувати відповідні засоби зберігання та засоби індивідуального захисту для обробки зразків.

**Теплова інактивація культурних ізолятів**

1. Комплекс *M. tuberculosis*, виділений на твердому середовищі: за допомогою стерильної петлі обережно зішкребіть якомога більше колоній без середовища та перелийте у 1,5 мл флакон із гвинтовою кришкою, що містить 1 мл дистильованої або надчистої води. Комплекс *M. Tuberculosis*, виділений на рідкому середовищі: бактерії мають добре вирости, а для цього слід залишити пробірки за температури 37°C ще на 5-7 днів з першого дня після виявлення позитивного результату, щоб збагатити популяцію бактерій у культуральних середовищах. Агреговані клітини комплексу *M. tuberculosis* повинні бути чітко видимі в прозорих середовищах. Перенесіть принаймні 1 мл рідкої культури у флакон із гвинтовою кришкою об’ємом 1,5 мл.
2. Убийте клітини нагріванням протягом 30 хв за температури 95°C, використовуйте при цьому або термоблок, або водяну баню, і охолодіть до кімнатної температури. Після цього матеріал вважається неінфекційним, і його можна обробляти поза камерою зберігання *(1,2)*.
3. Переконайтеся, що зразки належним чином маркуються ідентифікаційним номером ізоляту, який можна пов’язати з унікальним ідентифікаційним номером пацієнта в опитуванні.

**Інактивація бактерій у зразках мокротиння**

Бактеріальні клітини в зразках мокротиння можна інактивувати різними методами: i) термічною обробкою; або ii) додаванням етанолу у кінцевій концентрації 70%. Зразки мокротиння спочатку потрібно гомогенізувати, а задля цього вони мають постояти всю ніч при кімнатній температурі.

1. Для теплової інактивації перенесіть 1 мл гомогенізованого зрідженого мокротиння в 2 мл флакон з гвинтовою кришкою та інкубуйте протягом 30 хв за температури 95°C за допомогою термоблока або водяної бані. Залиште флакони охолоджуватися за кімнатної температури.
2. Для інактивації в етанолі перенесіть 0,3 мл гомогенізованого зрідженого мокротиння у 2 мл флакон із гвинтовою кришкою, що містить 0,7 мл 95-100% етанолу.
3. Щільно закрийте кришку.
4. Переконайтеся, що зразки належним чином маркуються (унікальний ідентифікаційний номер пацієнта в опитуванні на боці флакона).
5. Зберігайте за температури 2-8°C або кімнатної температури до відвантаження.

**Підготовка до відвантаження**

1. Пакування зразка:

* Помістіть флакони з гвинтовою кришкою в кріокоробку для зберігання та оберніть кожну коробку достатньою кількістю абсорбуючого паперу для поглинання вмісту рідини в упаковці.
* Запечатайте коробку скотчем і помістіть у захищений від витоку герметичний вторинний поліетиленовий пакет, із якого повітря максимально відкачане.
* Помістіть коробку в ізольований пінополістирольний контейнер відповідного розміру (необов’язково).
* Матеріал готовий до відправлення.

1. Створіть файл Excel зі списком ідентифікаційних номерів зразків, щоб зв’язати унікальний ідентифікаційний номер пацієнта та ідентифікатор зразка або ізолята.
2. Переконайтеся, що файл відповідає зразкам, що транспортуються.
3. Надішліть заповнений файл Excel до відповідної ННРЛ в момент відправлення та роздрукуйте копію для супроводу вантажу.

**Транспортування інактивованих зразків**

Транспортування інактивованих теплом культур або зразків мокротиння

Інактивовані теплом ізоляти можна транспортувати як товари, які не становлять небезпеки/неінфекційний матеріал. Для цього потрібно передбачити сертифікацію товарів, які не становлять небезпеки, як зазначено у «Супутніх документах» нижче. Декларацію слід надіслати електронною поштою до відповідної лабораторії, а роздруковану копію додати для супроводу вантажу. Матеріал можна відправити за умов дотримання кімнатної температури за допомогою звичайної кур’єрської служби.

Транспортування інактивованих в етанолі зразків мокротиння

Відповідно до норм IATA, етанол класифікується як небезпечний товар, що належить до класу небезпеки 3 (UN1170) та транспортування якого має регулюватися. Однак для розчинів, які містять етанол, можуть застосовуватися винятки залежно від загальної кількості (загального обсягу) матеріалу, що відвантажується, в одній упаковці.

Зокрема, існують норми щодо обмеження кількості, що стосуються міжнародних перевезень (т.з. стандарти IATA «Небезпечні вантажі у дозволених кількостях»). Концентрації етанолу від 10% до 80% потрапляють до III групи пакування. Для цієї групи застосовуються наступні обмеження:

* максимальна маса нетто у первинній ємності (наприклад, окремих пробірках) становить 30 мл;
* максимальна маса нетто у зовнішній упаковці (коробці для транспортування) становить 1 л.

У цьому випадку на упаковці та в авіанакладній потрібно нанести мітку про зазначення дозволеної кількості „небезпечні вантажі у зазначених кількостях”. Декларація вантажовідправника на небезпечні вантажі не потрібна.

Коли матеріал відповідає так званим «De Minimis Quantities» (букв. «Мінімальні кількості» (IATA 2.6.10) як зазначено нижче, упаковка більше не підпадає під дію норм IATA і не вважається небезпечним товаром:

* максимальна маса нетто у первинній ємності (наприклад, флаконі з гвинтовою кришкою) становить 1 мл;
* максимальна маса нетто у зовнішній упаковці (коробці для транспортування) становить 100 мл.

Зразки мокротиння, інактивовані в етанолі, можна відправляти за кімнатної температури у відповідну лабораторію звичайною кур’єрською службою.

**Супутні документи – Декларація вантажовідправника для вантажів, які не становлять небезпеки**

|  |
| --- |
| [фірмовий бланк вантажовідправника]  Дата:  Пункт призначення:  Тема: Відвантаження n°[ ] флаконів, що містять ДНК (об’єм: максимум 1 мл кожен)  За вимогою  СЕРТИФІКАЦІЯ ТОВАРІВ, ЯКІ НЕ СТАНОВЛЯТЬ НЕБЕЗПЕКИ (НЕІНФЕКЦІЙНИХ)  Цим підтверджую, що вищезазначені товари не є небезпечними матеріалами для повітряних, наземних або морських перевезень будь-якого характеру. Вантаж повністю описаний під власним відправним найменуванням та упакований, маркований та перебуває у належному стані для перевезення повітряним, наземним або морським транспортом. Я також підтверджую, що вміст згаданої партії не є патогенним і не містить тканин, сироватки та плазми домашніх та диких жуйних тварин, свиней та коней. Матеріал, що міститься у цьому відправленні, не є інфекційно-контагіозно-токсично-корозійно-горючо-вибухонебезпечним і не класифікується як небезпечний вантаж згідно з чинною редакцією IATA щодо небезпечних вантажів та всіх відповідних державних норм щодо перевезень. У цьому відправленні відсутні будь-які побічні продукти тваринного походження.  Цей матеріал не має комерційної цінності і буде використовуватися лише для досліджень.  Я також визнаю, що нестиму відповідальність за збитки, спричинені будь-якими викривленнями або бездіяльністю, і я також погоджуюсь з тим, що будь-які авіаперевізники, які беруть участь у перевезенні цього вантажу, можуть довіряти цій сертифікації.  Підпис |

**Список літератури**

1. Doig C, Seagar AL, Watt B, Forbes KJ. The efficacy of the heat killing of *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Pathol. 2002; 55:778-9.
2. Blackwood KS, Burdz TV, Turenne CY, Sharma MK, Kabani AM, Wolfe JN. Viability testing of material derived from *Mycobacterium tuberculosis* prior to removal from a containment level-III laboratory as part of a Laboratory Risk Assessment Program. BMC Infect Dis. 2005; 5:4.

Додаток 10 –

Шаблон для оцінки готовності до опитування та моніторингу

Цей додаток насамперед стосується аспектів управління на високому рівні, які слід оцінити до початку опитування. Обрані пункти також можуть регулярно контролюватися під час опитування (більш детальні вказівки щодо моніторингу на місцях див. у Додатку 12). Форма може бути використана координаційними групами та виїзними групами для самооцінки або для зовнішнього моніторингу. Загальні контрольні списки можна також знайти в *Керівництві ВООЗ щодо забезпечення належної клінічної практики та практики управління даними для національних опитувань щодо туберкульозу (1)*. Обрані елементи можуть бути адаптовані як доповнення до представленого тут інструменту. Ця форма повинна бути адаптована до конкретного контексту опитування та може бути переформатована для охоплення закритих відповідей («так», «ні», «не застосовується») окрім описових коротких висновків.

|  |  |
| --- | --- |
| **1. Керівництво опитуванням** | **Коментарі** |
| Чи були представлені протокол, інструменти для збору даних та інші документи опитування та проаналізовані групою опитування (координаційною групою та виїзною групою)? |  |
| Чи існує план управління персоналом та документація, що деталізує потенційний розподіл функцій та відповідальності персоналу? Документуйте будь-які відхилення від плану. |  |
| Чи існує детальний бюджет та план фінансового управління? Документуйте будь-які відхилення від плану. |  |
| Чи існує план управління ризиками? Документуйте будь-які відхилення від плану. |  |
| Чи існує план, що стосується аспектів управління якістю для опитування, зокрема управління та контроль версій документів опитування, а також функції персоналу щодо забезпечення якості? |  |
| Чи існує система відстеження інцидентів або відхилень від протоколу та інформування відповідного комітету з питань етики? Чи були виявлені будь-які відхилення від протоколу? Якщо так, перевірте причини та вжиті заходи. |  |
| Чи існує план інформаційної роботи, в якому б деталізувались стратегії комунікації між координаційною групою опитування, виїзною групою, закладами охорони здоров’я, Центральною референс-лабораторією та ННРЛ? |  |

|  |  |
| --- | --- |
| Чи надаються робочі телефони та/або мобільні телефони? |  |
| Чи координаційна група опитування проводить регулярні наради? Перегляньте протоколи нещодавніх нарад та описані в них заходи. |  |
| Якщо застосовно, чи існують задокументовані правила щодо права власності, доступу та повторного використання зразків та даних? |  |
| **2. Процес отримання поінформованої згоди чи дозволу** | **Коментарі** |
| Чи включають дизайн та зміст інформаційного листка учасника та форми згоди/дозволу всі необхідні аспекти? |  |
| Чи доречна процедура отримання поінформованої згоди/дозволу, зокрема навчання? Яким буде вплив на потенційних учасників? Хто повідомлятиме учасників та отримуватиме згоду? |  |
| **3. Відбір закладів охорони здоров’я** | **Коментарі** |
| Чи належним чином проводився відбір закладів охорони здоров’я? |  |
| Як організовується підготовка у медичних закладах та лабораторіях? Чи доступні навчальні програми, навчальні матеріали та інструктори? |  |
| Чи були виявлені будь-які прогалини в інфраструктурі та чи існує план щодо їх вирішення? |  |
| **4. Епіднагляд та моніторинг** | **Коментарі** |
| Чи існує план моніторингу відвідувань центрів та надання віддалених оцінок, зокрема чи розписані функції різних груп, показники якості, контрольні списки/керівництва? |  |
| Чи достатньо фінансових ресурсів та кадрів для виконання необхідних завдань моніторингу? |  |
| Чи існує система регулярного звітування про моніторинг (наприклад, регулярні наради)? |  |
| Чи існують навчальні матеріали та заходи для тих, хто проводить моніторинг? |  |
| **5. Управління та аналіз даних** | **Коментарі** |
| Чи дані, зразки та учасники простежуються до вихідних документів (таких як клінічні коментарі та реєстри закладів охорони здоров’я)? Чи можуть дані, зразки та учасники правильно пов’язуватися за допомогою унікального ідентифікатора? |  |
| Чи відповідальний за управління даними персонал має чіткі функції та обов’язки? |  |

|  |  |
| --- | --- |
| Чи працює в штаті кваліфікований та підготовлений менеджер даних? |  |
| Чи відповідає електронна база даних необхідним вимогам? Чи існують вбудовані шаблони пропуску, діапазон та перевірки валідації для забезпечення високоякісних даних? Чи були вони апробовані для оцінки ефективності та перевірки структури бази даних? |  |
| Чи задокументований та чи дотримується чіткий план управління даними? |  |
| Чи захищені дані паролем, доступ до яких обмежений кількома уповноваженими членами груп, що проводять опитування? |  |
| Чи існують альтернативні рішення щодо вирішення проблеми відсутності електроенергії або доступу до мережі Інтернет при використанні електронних систем? Чи існує політика щодо резервних копій електронних даних? |  |
| Які існують заходи щодо контролю якості для забезпечення якості даних від збору до підготовки набору даних до аналізу? |  |
| Чи забезпечують фізичні та електронні архіви безпечні та надійні умови архівування? |  |
| **6. Звітування і публікація звітів** | **Коментарі** |
| Чи існує детальна стратегія розповсюдження з достатнім розподілом ресурсів? |  |
| **7. Додаткові коментарі/зауваження** | **Коментарі** |
| Чи існує якась інша проблема, яку визначено та піднято групою, яка проводить опитування? Збирайте коментарі та відгуки. |  |

**Список літератури**

1. Guidance for ensuring good clinical and data management practices for national TB surveys. Geneva: World Health Organization; 2021.

Додаток 11 –

Шаблон для оцінки готовності та моніторингу Центральної референс-лабораторії

Основними елементами, які необхідно мати в Центральній референс-лабораторії перед початком опитування щодо медикаментозної резистентності, є прихильність та спроможність проводити опитування, існування програми забезпечення якості та функціональної вибіркової системи передачі та транспортування зразків. Особи, які проводять оцінку, – фахівці ННРЛ, які має конкретне розуміння, що є опитування. Вони повинні знати, а бажано –брати участь у розробці протоколу опитування та діагностичного алгоритму на рівні країни.

Цей додаток містить мінімальний набір питань для допомоги таким особам при формуванні оцінки готовності лабораторії щодо кожного з основних елементів, описаних вище. Обрані пункти також можуть регулярно контролюватися під час опитування. Під час аналізу особи, які проводять оцінку, повинні перевірити різні джерела інформації, а саме: лабораторні документи, безпосереднє спостереження за лабораторними процедурами та відкриті запитання для персоналу лабораторії. У поточному форматі цей інструмент передбачає коротку відповідь, засновану на фактах, для кожного пункту у стовпці «Оцінка», а також додаткові коментарі, які допомагають контекстуалізувати та інтерпретувати висновки. Загальні контрольні списки можна також знайти в *Керівництві ВООЗ щодо забезпечення належної клінічної практики та практики управління даними для національних опитувань щодо туберкульозу (1)*. Обрані елементи можуть бути адаптовані як доповнення до представленого тут інструменту. Ця форма повинна бути адаптована до конкретного контексту опитування та може бути переформатована для охоплення закритих відповідей («так», «ні», «не застосовується») окрім описових коротких висновків.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1. Зобов’язання щодо проведення опитування** | | |
| **Питання** | **Оцінка** | **Коментарі, із зазначенням джерела інформації** |
| За необхідності, чи підписано національною туберкульозною програмою та Центральною референс-лабораторією Меморандум про взаєморозуміння (МВ)? |  |  |
| Чи чітко окреслені функції та обов’язки Центральної референс-лабораторії в МВ або протоколі опитування? |  |  |
| Якщо зразки будуть направлені за межі країни для подальшого тестування, чи є там наявний або чи обговорюється проект Угоди про передачу матеріалів (УПМ)? |  |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Якщо зразки будуть направлені за межі країни для подальшого тестування, чи передбачений для цього бюджет? |  |  |
| Якщо зразки будуть направлені за межі країни для подальшого тестування, чи було обрано кур’єра (кур’єрів) для відвантаження зразків до ННРЛ? |  |  |
| **2. Можливість проведення опитування** | | |
| **Питання** | **Оцінка** | **Коментарі, із зазначенням джерела інформації** |
| **Кадровий потенціал та його компетенція** | | |
| Функції та кількість працівників Центральної референс-лабораторії, в якій проводиться тестування зразків (з розбивкою за видами тестувань, наприклад, молекулярно-генетичні тестування, культуральне та фенотипічне випробування) |  |  |
| Роль та кількість співробітників Центральної референс-лабораторії, які виконують інші види опитування (з розбивкою за видами діяльності, наприклад, управління даними, моніторинг забезпечення якості, навчання, відвідування периферійних лабораторій на місці) |  |  |
| Функції та кількість співробітників, які нещодавно були прийняті для проведення опитування, порівняно з тими, хто раніше працював у Центральній референс-лабораторії |  |  |
| Чи проводились оцінки компетентності для всього персоналу, який брав участь в опитуванні, за визначеними критеріями? |  |  |
| Чи проводився тренінг для ознайомлення персоналу з протоколом опитування? |  |  |
| Чи знає персонал, який бере участь в опитуванні, про діагностичний алгоритм опитування? |  |  |
| **Інфраструктура і площа лабораторії** | | |
| Чи відповідає проект та розміри лабораторії передбачуваному додатковому навантаженню? |  |  |
| Чи відповідає лабораторна інфраструктура вимогам для проведення фенотипічного/молекулярно-генетичного ТМЧ? |  |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Наявність обладнання** | | |
| Чи є основне обладнання для обробки та тестування зразків достатнім та наявним в достатній кількості, щоб не було порушень у звичайній діяльності? |  |  |
| Чи перевіряється та регулярно обслуговується лабораторне обладнання? |  |  |
| Чи існує план на випадок непередбачених ситуацій, щоб забезпечити постійне тестування зразків опитування на випадок істотної поломки обладнання? |  |  |
| **3. Програма забезпечення якості** | | |
| **Питання** | **Оцінка** | **Коментарі, із зазначенням джерела інформації** |
| **Стандартні операційні процедури (СОП)** | | |
| Чи доступні та відповідають міжнародній практиці СОП, що охоплюють усі діагностичні технології туберкульозу, що використовуються в алгоритмі опитування? |  |  |
| **Показники ефективності** | | |
| Чи контролюються та оцінюються показники якості та показники ефективності для всіх тестів на туберкульоз? (див. Додаток 14) |  |  |
| Якщо показники ефективності нижче заздалегідь встановлених цільових показників, чи були визначені причини та застосовані коригувальні заходи? |  |  |
| **Внутрішній контроль якості** | | |
| Чи передбачено внутрішній контроль якості для всіх тестів на туберкульоз, включених в алгоритм опитування? |  |  |
| **Результати перевірки кваліфікації та звіти про виїзди на місця** | | |
| Чи бере участь лабораторія в міжнародній програмі зовнішньої оцінки якості для оцінки рівня ефективності фенотипічного та молекулярно-генетичного ТМЧ? |  |  |
| Чи відвідували лабораторію працівники ННРЛ протягом останніх 12 місяців і чи були належним чином враховані їхні рекомендації? |  |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Практика біобезпеки та безпечної роботи** | | |
| Чи проходить лабораторія регулярне технічне обслуговування та чи надаються безперебійно комунальні послуги (тобто стабільне, надійне та належне постачання електроенергії та води; стабільні лінії зв’язку)? |  |  |
| Чи включені вимоги щодо біобезпеки та біозахисту до СОП відповідно до міжнародних стандартів? |  |  |
| Чи існує належна кількість сертифікованих боксів біобезпеки? |  |  |
| Якщо є, чи щорічно проводиться обслуговування системи вентиляції, що передбачає заміну високоефективного фільтра твердих частинок (HEPA)? |  |  |
| Чи доступне обладнання для безпечної роботи зі зразками та ізолятами культури (наприклад, засоби індивідуального захисту)? |  |  |
| **Витратні матеріали та реактиви** | | |
| Чи точно прогнозується забезпечення необхідними лабораторними матеріалами? (з урахуванням 10-15% додаткових повторних тестів) |  |  |
| Чи існує план на випадок непередбачених ситуацій, що забезпечує постійне тестування зразків на випадок непередбачених подій, що впливають на закупівлю лабораторних матеріалів? |  |  |
| **Управління даними** | | |
| Чи є кваліфікований менеджер даних, відповідальний за збір, аналіз та звітування щодо лабораторних даних, отриманих під час опитування? |  |  |
| Чи існує система, яка дозволяє здійснювати моніторинг прогресу опитування в режимі реального часу (наприклад, щодо кількості діагностованих випадків Риф-ТБ) та ефективність діагностичної мережі (наприклад, кількість випадків Риф-ТБ, протестованих на стійкість до лікарських засобів другого ряду в Центральній референс-лабораторії)? |  |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Чи існує система, яка дозволяє відслідковувати зразок з однієї лабораторії до іншої для подальшого тестування та обміну результатами? |  |  |
| Чи існують процедури, що забезпечують безпеку лабораторних даних та конфіденційність даних пацієнтів? |  |  |
| **4. Функціональність системи передачі та транспортування зразків** | | |
| **Питання** | **Оцінка** | **Коментарі, із зазначенням джерела інформації** |
| Чи доступні СОП, що охоплюють забір, зберігання та передачу і транспортування зразків, і чи узгоджуються вони з міжнародними стандартами з точки зору заходів біобезпеки та біозахисту, упаковки та транспортування? |  |  |
| Чи існують необхідні бланки передачі та транспортування, реєстри, журнали перевезень та відстежувальні листи? |  |  |
| Чи існує система моніторингу ключових показників ефективності системи передачі та транспортування зразків? Наприклад, i) кількість переданих зразків, випробуваних у Центральній референс-лабораторії; ii) частка вантажів, що надходять протягом зазначеного часу транспортування; iii) частка відбракованих зразків через неналежне або невідповідне транспортування, упаковку чи документацію (розподілені за центрами, які їх передають); iv) частка результатів, які були передані до лабораторії, яка передала зразки, протягом зазначеного часу виконання після того, як вони стали доступними. |  |  |

**Список літератури**

1. Guidance for ensuring good clinical and data management practices for national TB surveys. Geneva: World Health Organization; 2021.

Додаток 12 –

Шаблон для оцінки готовності та моніторингу закладів охорони здоров’я на місці

У цьому додатку наводиться форма для оцінки готовності або проведення моніторингового візиту до медичного закладу, що бере участь в опитуванні. Деякі запитання у формі не застосовуються під час первинної оцінки і стосуються лише впровадження моніторингу опитування, наприклад, ті, що стосуються зарахування пацієнтів або аналізу записів щодо опитування. Загальні контрольні списки можна також знайти в *Керівництві ВООЗ щодо забезпечення належної клінічної практики та практики управління даними для національних опитувань щодо туберкульозу (1)*. Обрані елементи можуть бути адаптовані як доповнення до представленого тут інструменту. Ця форма повинна бути адаптована до конкретного контексту опитування та може бути переформатована для охоплення закритих відповідей («так», «ні», «не застосовується») окрім описових коротких висновків.

|  |  |
| --- | --- |
| **1. Навчання** | **Коментарі** |
| Скільки координаторів опитування, які брали участь у тренінгу, все ще обіймають свою посаду і наразі відповідають за процедури опитування? |  |
| Чи проходять нові співробітники навчання на місцях? |  |
| Чи є кваліфікований персонал, який зможе виконувати завдання основного персоналу, який займається опитуванням, якщо координаційні центри недоступні? |  |
| **2. Розуміння процедур та наявність СОП** | **Коментарі** |
| Чи може відповідний персонал правильно надати визначення випадків? |  |
| Чи може відповідний персонал правильно описати критерії включення та виключення? |  |
| Чи може відповідний персонал правильно описати процедуру зарахування та робочий процес в лабораторії? |  |
| Чи доступні та прийнятні СОП для відповідного персоналу? |  |
| **3. Процес отримання поінформованої згоди чи дозволу** | **Коментарі** |
| Чи прийнятний процес відповідно до етичних принципів ВООЗ? |  |
| Якщо дітей було зараховано до опитування, чи дотримано процесу отримання дозволу (бланк дозволу, підписаний неповнолітнім, та бланк згоди, підписаний батьком/законним опікуном)? |  |
| Якщо були зараховані неписьменні учасники, чи був присутній свідок і чи підписав він бланк згоди? |  |

|  |  |
| --- | --- |
| Чи підписані або підтверджені відбитком пальця усі відповідні сторони документів після верифікації комплекту заповнених форми? Чи було отримано підпис свідка, якщо це застосовно? Чи збігаються дані учасника з даними в журналі реєстрації? Чи було отримано згоду уповноваженим навченим персоналом? Чи збігаються дати підписів учасників та співробітників? |  |
| **4. Транспортування зразків** | **Коментарі** |
| Чи може відповідний персонал правильно описати процеси зберігання, упаковки та транспортування зразків? |  |
| Чи знають лаборанти адреси відвантаження та відповідні контактні пункти в лабораторіях, що передають зразки до інших лабораторій? |  |
| Чи наявний чіткий та адекватний графік відвантаження зразків та чи дотримано його? |  |
| Чи налагоджені та надійні шляхи транспортування зразків? |  |
| **5. Обладнання та електричне живлення** | **Коментарі** |
| Чи є в центрах, де проводиться опитування, необхідне функціональне та надійне діагностичне обладнання? |  |
| Чи проводиться належне технічне обслуговування та калібрування обладнання та чи розташоване обладнання відповідно до вимог (наприклад, належної системи вентиляції, дотримання температурного режиму, інших вимог)? |  |
| Чи функціональне та надійне обладнання, яке забезпечує холодовий ланцюг у центрі (де це можливо)? |  |
| Які положення передбачені у разі відключень електроенергії? |  |
| **6. Запаси** | **Коментарі** |
| Чи з початку проведення опитування виникали ситуації, коли було вичерпано запаси реактивів або витратних матеріалів? Це матеріали, необхідні для забору зразків мокротиння, проведення лабораторних досліджень щодо туберкульозу та ВІЛ, збереження та транспортування зразків. |  |
| Чи в центрі доступні та використовуються необхідні форми опитування та реєстри (наприклад, бланки згоди, бланки звітів про випадки, інше)? |  |
| **7. План та стратегія інформаційної роботи** | **Коментарі** |
| Чи встановлено канали зв’язку між закладами охорони здоров’я та регіональними і центральними координаційними центрами опитування? |  |
| Чи знають співробітники, до кого звертатися у разі виникнення проблем чи питань? |  |
| Чи є журнал зі списком співробітників у разі відсутності координаторів опитування? |  |
| Чи доступні робочі телефони та мобільні телефони? |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **8. Зарахування** | **Нові пацієнти** | **Раніше проліковані пацієнти** | **Усього** |
| Кількість бактеріологічно підтверджених випадків захворювання на легеневий туберкульоз, коли пацієнти відповідали критеріям для зарахування з дати початку опитування, відповідно до рутинних реєстрів |  |  |  |
| Кількість пацієнтів, які брали участь в опитуванні |  |  |  |
| **9. Зворотний зв’язок щодо результатів лабораторних досліджень** | **Коментарі** | | |
| Чи надається своєчасний зворотний зв’язок щодо результатів лабораторних досліджень закладу охорони здоров’я та пацієнту із лабораторій, що їх направляють? |  | | |
| **10. Перевірка реєстрів та форм** | **Коментарі** | | |
| Чи забезпечується належне зберігання актуальних даних в рутинних реєстрах та реєстрах опитування? |  | | |
| Чи ідентифіковано учасників опитування вірно у всіх відповідних формах та реєстрах та чи забезпечено послідовність ідентифікації при перехресних передачах та транспортуванні зразків пацієнтів? |  | | |
| Чи ведеться систематична документація причин незарахування? |  | | |
| Чи забезпечується належний облік лабораторних результатів? |  | | |
| Чи існує відповідна система передачі даних для ведення анкет та реєстрів, узгоджена з протоколом опитування? |  | | |
| Якщо розглядати певну частину випадково відібраних пацієнтів, які проходять опитування, чи є дані повними, точними та узгодженими (наприклад, у разі поглибленого аналізу бланків згоди, бланків звітів про випадки, результатів тестів, бланків відвантаження)? |  | | |
| **11. Класифікація пацієнтів за історією лікування** | **Коментарі** | | |
| Чи проводиться повторне розпитування хворих на Риф-ТБ для забезпечення точної класифікації? Чи забезпечено високий рівень узгодженості між двома опитуваннями пацієнтів? |  | | |
| **12. Додаткові коментарі/зауваження** | | | |
|  | | | |

**Список літератури**

1. Guidance for ensuring good clinical and data management practices for national TB surveys. Geneva: World Health Organization; 2021.

Додаток 13 –

Шаблон для дистанційного моніторингу закладів охорони здоров’я

У цьому додатку надається форма для систематичного проведення дистанційного моніторингу роботи та прогресу медичних закладів, які належать до центрального або регіонального рівня, телефоном. Форму слід адаптувати до конкретних умов опитування.

**Форма дистанційного моніторингу**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Дата: / / | ПІБ особи, яка проводить моніторинг: | | | |
| Назва закладу охорони здоров’я: | | | | |
|  | | | | |
|  | | **Нові випадки** | **Раніше проліковані випадки** | **Усього** |
| Кількість бактеріологічно підтверджених випадків захворювання на легеневий туберкульоз, коли пацієнти відповідали критеріям для зарахування з дати початку опитування, відповідно до рутинних реєстрів | |  |  |  |
| Кількість пацієнтів, які брали участь в опитуванні | |  |  |  |
|  | | | | |
| За необхідності, перелічити основні причини пропущеної реєстрації:  **Додаткові коментарі щодо будь-яких порушених питань стосовно (список може бути доповнений): поставок; простоїв діагностичного обладнання; наявності персоналу, навчання та делегування повноважень; транспортування зразків. Передбачається, що всім особам із передбачуваним легеневим туберкульозом проводять бактеріологічне тестування для отримання підтвердження захворювання.**                  Якщо доречно, можна проводити підвищення кваліфікації щодо таких ключових понять, як визначення випадків, критерії включення та виключення, або будь-яких інших аспектів. | | | | |

Додаток 14 –

Приклади показників якості та прогресу

Далі наводиться перелік показників, пов’язаних із ходом та якістю опитування, які слід контролювати принаймні щомісяця. Ці показники можуть бути представлені під час регулярних нарад координаційною групою опитування для керівництва процесом прийняття рішень. Більшість із цих показників можна отримати з електронної бази даних опитування, якщо її було належним чином розроблено та вона постійно оновлюється. Перелік показників має бути адаптований до конкретних умов, а особливо до алгоритму опитування, розробленому для лабораторії. Не всі показники потрібно застосовувати в певних умовах.

Слід зазначити, що ці показники фіксують хід опитування з перспективою досягнення запланованих цілей та очікуваних результатів. Отже, показники здебільшого враховуються на рівні пацієнта, а не в кожному окремому лабораторному дослідженні. Деякі пацієнти можуть проходити той самий тест декілька разів, тому для моніторингу лабораторних показників, як рутинних, так і під час опитування, їх слід адаптувати для збору інформації про кожен проведений тест, якщо це доречно. Додаткову інформацію можна знайти в *Практичному посібнику GLI щодо зміцнення лабораторій, які проводять діагностику туберкульозу (1)*, у *Практичному посібнику із впровадження системи забезпечення якості для тестів Xpert MTB/RIF (2)*, та запланованому посібнику, підготовленому ВООЗ та FIND, *Практичні міркування щодо впровадження секвенування нового покоління для проведення епіднагляду за медикаментозною резистентністю у національних туберкульозних програмах (3)*.

Дати тестувань мають систематично реєструватися, незалежно від наявності результатів тестів, оскільки ці результати можуть бути недоступні впродовж декількох днів чи тижнів, залежно від застосованого методу. На відміну від цього, для моніторингу результатів тестування кількість пацієнтів із кінцевим результатом є кращим показником. Зазвичай дати тестування та кінцевий результат однакові для всіх молекулярно-генетичних тестів (Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, Truenat MTB-RIF Dx та LPA).

Примітки: Для кожної групи показників спочатку перелічуються необхідні показники, а потім додаткові бажані показники. Координаційна група опитування повинна визначити допустимі порогові значення або час виконання для відповідних показників перед початком опитування, керуючись технічною допомогою профільних експертів (за необхідності). Відхилення від порогових значень або часу виконання повинно призвести до вживання цілеспрямованих заходів для покращення продуктивності та/або якості. Слід зауважити, що все вищезазначене стосується поточного звіту. Усі «чисельники» та «знаменники» повинні включати всі випадки з початку періоду реєстрації пацієнта.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показник** | **Критерій** | **Джерело даних** | **Вимога** |
| **1. Хід зарахування** | | | |
| Частка пацієнтів із бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом у звичайних реєстрах у закладах охорони здоров’я, які були зараховані до  опитування1,2 | **Чисельник:** Кількість зарахованих пацієнтів.  **Знаменник:** Загальна кількість пацієнтів із бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом, які відповідають критеріям для зарахування до опитування, у звичайних реєстрах | **Чисельник:** База даних опитування перехресно валідована на основі форм моніторингу (віддалене відвідування або відвідування центру)  **Знаменник:** Форми моніторингу | Обов’язково |
| Частка очікуваних пацієнтів на основі даних рутинного епіднагляду за туберкульозом, які були зараховані до опитування1,2 | **Чисельник:** Кількість зарахованих пацієнтів  **Знаменник:** Загальна кількість пацієнтів із бактеріологічно підтвердженим легеневим туберкульозом, зареєстрованих у національній туберкульозній програмі за однаковий період у тому самому або попередньому році (роках) | **Чисельник:** База даних опитування  **Знаменник:** Дані рутинного епіднагляду | Бажано |
| **2. Повнота клінічних та демографічних даних** | | | |
| Пропорція зарахованих пацієнтів, для яких відсутня остаточна класифікація історії лікування2 | **Чисельник:** Кількість зарахованих пацієнтів, для яких невідома остаточна класифікація історії лікування  **Знаменник:** Загальна кількість зарахованих пацієнтів | **Чисельник:** База даних опитування  **Знаменник:** База даних опитування | Обов’язково |
| Частка зарахованих пацієнтів, щодо яких відсутні дані для ключової клінічної чи демографічної  змінної2 | **Чисельник:** Кількість зареєстрованих пацієнтів із відсутніми даними для даної змінної (наприклад, вік, стать, ВІЛ-статус)  **Знаменник:** Загальна кількість зарахованих пацієнтів  Пропорції слід розраховувати окремо для кожної ключової змінної | **Чисельник:** База даних опитування  **Знаменник:**  База даних опитування | Обов’язково |
| **3. Час виконання для транспортування та обробки зразків** | | | |
| Час виконання від забору зразків у закладах охорони здоров’я до надходження зразків до Центральної референс-лабораторії2 | **Гістограма**, у якій відображено дні від дати забору зразка до дати надходження зразка до Центральної референс-лабораторії. Потрібно зазначити середній час.  **Таблиця**, у якій відображено сукупний відсоток зразків, що надходять на 0, 1, 2 день тощо після забору зразків. | **Гістограма:** База даних опитування  **Таблиця сукупного відсотку:**  База даних опитування | Обов’язково |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показник** | **Критерій** | **Джерело даних** | **Вимога** |
| Час виконання від забору зразків у закладах охорони здоров’я до тестування зразків у Центральній референс-лабораторії2 | **Гістограма**, у якій відображено дні від дати забору зразка у периферійних закладах охорони здоров’я до дати тестування зразка у Центральній референс-лабораторії. Гістограми наводяться окремо для кожного тесту (наприклад, тесту MTB/RIF Xpert; LPA; початкової культуральної інокуляції на твердому або рідкому середовищі тощо). Потрібно зазначити середній час.  **Таблиця**, у якій відображено сукупний відсоток зразків, що обробляються на 0, 1, 2 день тощо після забору зразків. | **Гістограма:** База даних опитування  **Таблиця сукупного відсотку:** База даних опитування | Обов’язково |
| Час виконання від забору зразків у закладах охорони здоров’я до відправлення зразків до Центральної референс-лабораторії2 | **Гістограму** і **Таблицю** наведено вище. | **Гістограма:** База даних опитування  **Таблиця сукупного відсотку:** База даних опитування | Бажано |
| **4. Обробка зразків у Центральній референс-лабораторії** | | | |
| Частка загальної кількості зразків, отриманих у ЦРЛ, які було відхилено2 | **Чисельник:** Число відхилених зразків мокротиння після прибуття  **Знаменник:** Кількість отриманих Центральною референс-лабораторією зразків | **Чисельник:** База даних опитування  **Знаменник:** База даних опитування | Обов’язково |
| Частка зарахованих пацієнтів, від яких були отримані протестовані Центральною референс-лабораторією зразки1 | **Чисельник:** Кількість зарахованих пацієнтів із задокументованою датою тестування (наприклад, тест Xpert MTB /RIF, LPA, дата інокуляції в культуральному середовищі та для фенотипічного ТМЧ)  **Знаменник:** Кількість зарахованих пацієнтів із датою отримання зразка в Центральній референс-лабораторії та таких, які відповідають критеріям для проходження тестування відповідно до алгоритму опитування.  Пропорції слід розраховувати окремо для кожного типу тесту. | **Чисельник:** База даних опитування  **Знаменник:** База даних опитування | Обов’язково |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показник** | **Критерій** | **Джерело даних** | **Вимога** |
| **5. Повнота та доступність результатів тестування** | | | |
| Частка зарахованих пацієнтів, результат яких відсутній, недійсний чи хибний для тесту Xpert MTB/RIF або Ultra1,3 | **Чисельник:** Кількість зарахованих пацієнтів, результат яких відсутній, недійсний чи хибний.  **Знаменник:** Кількість зарахованих пацієнтів з датою тесту Xpert.  Пропорції слід розраховувати окремо для кожної класифікації. | **Чисельник:** База даних опитування  **Знаменник:**  База даних опитування | Обов’язково |
| Частка зарахованих пацієнтів із комплексом *M. tuberculosis*, виявленому на рівні слідів за допомогою тесту Xpert Ultra1,3 | **Чисельник:** Кількість зарахованих пацієнтів із МТБ, виявленими на рівні слідів.  **Знаменник:** Кількість зарахованих пацієнтів з датою тесту Xpert Ultra. | **Чисельник:** База даних опитування  **Знаменник:**  База даних опитування | Обов’язково |
| Частка зарахованих пацієнтів з недійсним результатом тесту Truenat MTB або MTB Plus та невизначеним чи хибним результатом тесту Truenat MTB-RIF Dx1,3 | **Чисельник:** Кількість зарахованих пацієнтів, результат яких недійсний, невизначений чи хибний.  **Знаменник:** Кількість зарахованих пацієнтів з датою тесту Truenat.  Пропорції слід розраховувати окремо для кожної класифікації. | **Чисельник:** База даних опитування  **Знаменник:**  База даних опитування | Обов’язково |
| Частка зарахованих пацієнтів без результату інтерпретації для LPA1,3 | **Чисельник:** Кількість зарахованих пацієнтів без результату інтерпретації для LPA.  **Знаменник:** Кількість зарахованих пацієнтів з датою LPA. | **Чисельник:** База даних опитування  **Знаменник:**  База даних опитування | Обов’язково |
| Частка зарахованих пацієнтів, результати яких продемонстрували відсутність зростання культури або забруднену культуру1,3 | **Чисельник:** Кількість зарахованих пацієнтів, результати яких продемонстрували відсутність зростання культури або забруднену культуру.  **Знаменник:** Кількість зарахованих пацієнтів із датою остаточного результату посіву  Пропорції слід розраховувати окремо для кожної класифікації. | **Чисельник:** База даних опитування  **Знаменник:**  База даних опитування | Обов’язково |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показник** | **Критерій** | **Джерело даних** | **Вимога** |
| Частка зарахованих пацієнтів із забрудненим або неінтерпретованим фенотипічним ТМЧ через відсутність зростання культур у контрольних (без застосування лікарських засобів) пробірках/чашках1,3 | **Чисельник:** Кількість зарахованих пацієнтів, результати яких продемонстрували забруднені або незрозумілі результати фенотипічного ТМЧ.  **Знаменник:** Кількість зарахованих пацієнтів із датою остаточного результату останнього фенотипічного ТМЧ.  Пропорції слід розраховувати окремо для кожної класифікації. | **Чисельник:** База даних опитування  **Знаменник:** База даних опитування | Обов’язково |
| Частка зарахованих пацієнтів, щодо яких NGS не пройшло контроль якості1,3 | **Чисельник:** Кількість зарахованих пацієнтів, щодо яких не дотримано критеріїв контролю якості NGS на будь-якому етапі процесу. **Знаменник:** Кількість зарахованих пацієнтів із датою отримання результату NGS.  Пропорції слід розраховувати окремо для кожного етапу протоколу, де сталася помилка. | **Чисельник:** База даних опитування та лабораторні реєстри  **Знаменник:** База даних опитування та лабораторні реєстри | Обов’язково |
| Частка зарахованих пацієнтів без результату або з недійсним результатом NGS1,3 | **Чисельник:** Кількість зарахованих пацієнтів без результату або з недійсним результатом NGS.  **Знаменник:** Кількість зарахованих пацієнтів із датою отримання результату NGS.  Пропорції слід розраховувати окремо для кожного лікарського засобу. | **Чисельник:** База даних опитування  **Знаменник:** База даних опитування |  |
| **6. Узгодження результатів тестів** | | | |
| Перехресне підбиття підсумків щодо результатів різних тестів1,3 | Сітка, де показано кількість пацієнтів у кожній комбінації отриманих результатів двох і більше тестів. | **Сітка:** База даних опитування | Обов’язково |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показник** | **Критерій** | **Джерело даних** | **Вимога** |
| **7. Час підготовки звітності за критичними або остаточними результатами тестувань для закладів охорони здоров’я** | | | |
| Час підготовки звітності за критичними або остаточними результатами тестувань та її передачі з Центральної референс-лабораторії до закладів1 | **Гістограма**, у якій показано кількість днів між отриманням результату тестувань Центральною референс-лабораторією до звітування закладам. Гістограми відображаються окремо для різних результатів тестувань залежно від вимог щодо часу звіту.  Таблиця, що відображає сукупний відсоток щодо результатів тестувань, що повідомляються на день 0, 1, 2 тощо з дати отримання результату тесту. | **Гістограма:** База даних опитування  **Таблиця сукупного відсотку:** База даних опитування | Обов’язково |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

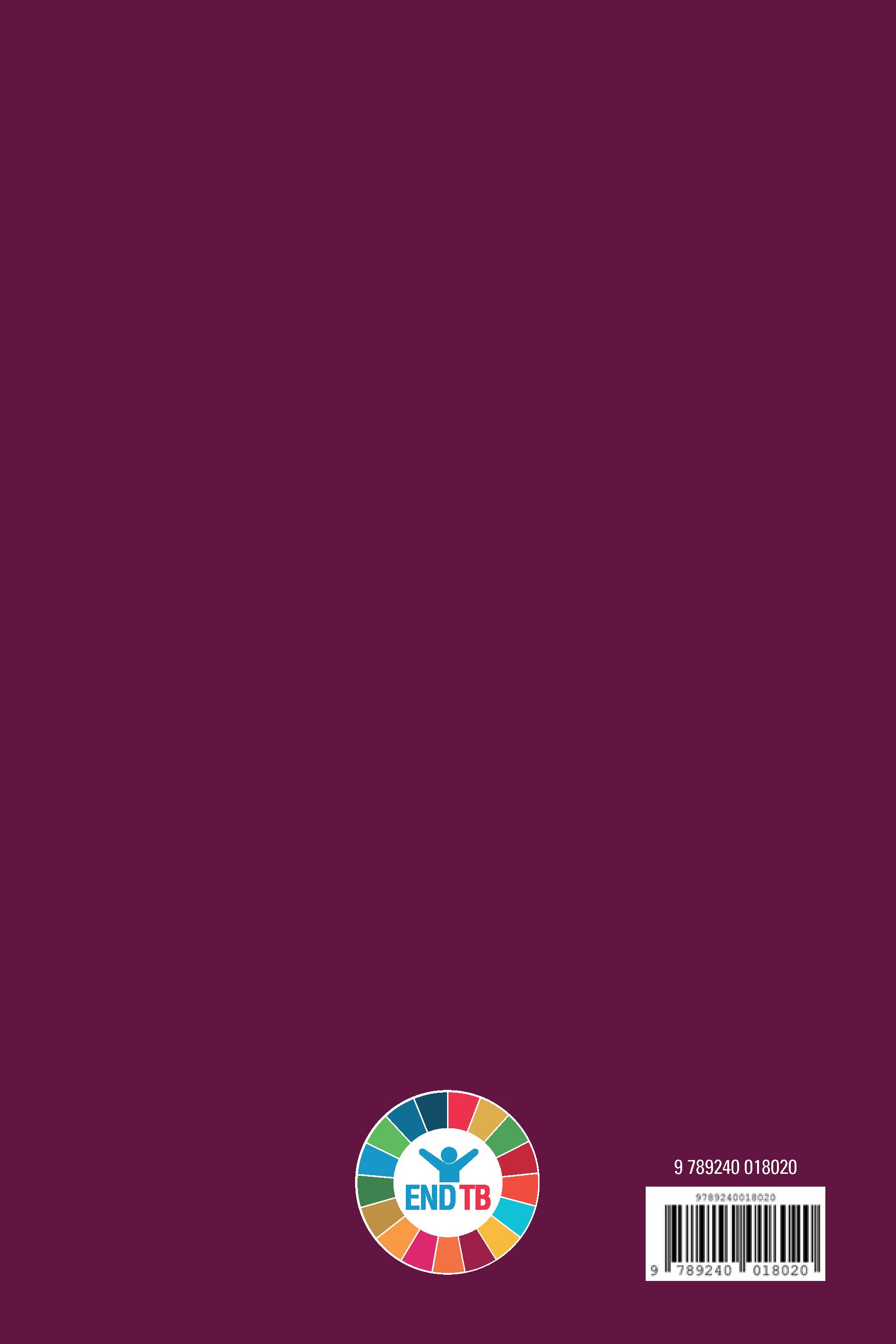
1 Показник слід розраховувати окремо для нових і раніше пролікованих пацієнтів, серед тих, хто проходить опитування.

2 Показник слід розраховувати для кожного кластеру (кластерна вибірка) або закладу охорони здоров’я (вичерпна вибірка серед усіх закладів охорони здоров’я) та загалом.

3 Показник слід розраховувати для кожного пацієнта (для моніторингу прогресу опитування) та/або для кожного окремого тесту (для моніторингу лабораторних показників) відповідно.

**Список літератури**

1. Global Laboratory Initiative. GLI Practical guide to TB laboratory strengthening [Інтернет]. Geneva: GLI Working Group Secretariat; 2017. Публікація доступна за посиланням: [http:// stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI\_practical\_guide.pdf](http://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_practical_guide.pdf)
2. Global Laboratory Initiative. Practical guide to implementing a quality assurance system for Xpert MTB/RIF testing (“Xpert QA Guide”) [Інтернет]. Geneva: GLI Working Group Secretariat; 2019. Публікація доступна за посиланням: [http://www.stoptb.org/wg/gli/ assets/documents/Xpert-QA-guide-2019.pdf](http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Xpert-QA-guide-2019.pdf)
3. Practical considerations for implementing next-generation sequencing for drug resistance surveillance in national TB programmes. Geneva. World Health Organisation and FIND; in press.



**ЗУПИНІМО ТУБЕРКУЛЬОЗ**