Використання технології секвенування наступного покоління для епідеміологічного нагляду за лікарсько-стійким туберкульозом

……

Керівництво з впровадження

Всесвітня організація охорони здоров'я

FIND
Діагностика для усіх

Використання технології секвенування наступного покоління для епідеміологічного нагляду за лікарсько-стійким туберкульозом

Керівництво з впровадження

Всесвітня організація охорони здоров'я

FIND
Діагностика для усіх

The use of next-generation sequencing for the surveillance of drug-resistant tuberculosis: an implementation manual

ISBN 978-92-4-007807-9 (електронна версія)
ISBN 978-92-4-007808-6 (друкована версія)

© Всесвітня організація охорони здоров'я 2023 р.

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. За будь-якого використання цієї праці не повинно бути натяків на те, що ВООЗ підтримує будь-яку конкретну організацію, продукти чи послуги. Використання логотипу ВООЗ не допускається. Якщо ви адаптуєте цю працю, ви маєте ліцензувати її відповідно до тієї самої чи аналогічної ліцензії Creative Commons. Якщо ви створюєте переклад цієї праці, потрібно додати таку заяву про відмову від відповідальності разом із запропонованою цитатою: «Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) не є автором цього перекладу. ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне видання на англійській мові є обов'язковим і автентичним виданням».

Будь-яке посередництво, що стосується спорів, що виникають щодо ліцензії, здійснюється відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності (http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/).

Пропоноване цитування. The use of next-generation sequencing for the surveillance of drug-resistant tuberculosis: an implementation manual. Geneva: World Health Organization; 2023. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Бібліографічний запис (БЗ). БЗ доступний на веб-сайті http://apps.who.int/iris.

Продажі, права та ліцензування. Щоб придбати публікації ВООЗ, перейдіть за посиланням https://www.who.int/publications/book-orders. Інформацію щодо подання запитів стосовно комерційного використання та запитів стосовно прав та ліцензування, див. https://www.who.int/ copyright.

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

Загальні заяви про відмову 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. Штрихпунктирні лінії на картах позначають приблизні кордони, щодо яких, можливо, ще не досягнуто повної згоди.

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 виключенням помилок або опущень назви запатентованих виробів вказуються з великої літери.

ВООЗ вжила всіх розумних запобіжних заходів для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. Проте опублікований матеріал розповсюджується без будь-яких явних або певних гарантій. Відповідальність за інтерпретацію та використання матеріалу лежить на читачі. ВООЗ в жодному разі не несе відповідальності за збитки, що виникли внаслідок використання цього матеріалу.

Зміст

Подяки vii

Скорочення та абревіатури viii

Глосарій термінів, пов'язаних із секвенуванням наступного покоління ix

1. Вступ 1
   - 1.1 Цільова аудиторія 2
   - 1.2 Глобальний тягар ЛС-ТБ 2
   - 1.3 Поточні підходи до епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ 3
   - 1.4 Включення технології СНП до епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ 5
   - 1.5 Огляд методів технології СНП 6
   - 1.6 Як використовувати керівництво з впровадження 9
2. Планування у країні 10
   - 2.1 Визначити поточне та майбутнє призначення технології СНП для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ 10
   - 2.2 Створити технічну робочу групу з технології СНП та визначити ролі та відповідальність 12
   - 2.3 Інтегрувати технологію СНП у національні плани та алгоритми епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ 15
   - 2.4 Провести оцінку готовності 15
   - 2.5 Створити оперативний план із розрахунком вартості впровадження 19
3. Нормативний аспект 20
   - 3.1 Визначити вимоги до імпорту 20
   - 3.2 Провести дослідження верифікації у країні як слід 20
   - 3.3 Завершити національну діяльність з регулювання 21
4. Обладнання 22
   - 4.1 Обрати, придбати, встановити та налаштувати обладнання 22
   - 4.2 Оцінити готовність центру тестування та забезпечити безпечний та функціональний центр тестування 22
5. Витратні матеріали 24
   - 5.1 Переглянути процедури прогнозування, замовлення та розподілу 24
   - 5.2 Розробити процедури моніторингу якості та терміну зберігання реактивів 24
6. Необхідні документи та процедури 25
   - 6.1 Створити необхідні документи 25
   - 6.2 Розробити СОП 25

7. Дані 27
7.1 Планувати зберігання та обробку даних 27
7.2 Обрати аналітичні інструменти 28
7.3 Розробити процедури спільного використання даних та забезпечення конфіденційності 30
8. Забезпечення, контроль та оцінка якості 31
8.1 Впровадити комплексну програму забезпечення якості 31
8.2 Встановити та здійснювати контроль якості 31
8.3 Впровадити програму ЗОЯ 32
8.4 Перевірка кваліфікації 32
8.5 Повторна перевірка зразків 33
8.6 Повторне тестування еталонним методом 33
8.7 Виїзні контрольні відвідування 33
8.8 Контролювати та аналізувати показники якості 34
9. Реєстрація та звітування 36
9.1 Переглянути форми збору даних та заявок на тестування 36
9.2 Створити та переглянути форми звітування про тестування медикаментозної чутливості на основі технології СНП 36
9.3 Переглянути лабораторні реєстри та реєстри епідеміологічного нагляду 38
9.4 Додати послідовності МБТК до бази даних про секвенування туберкульозу ВООЗ 38
10. Людські ресурси та підготовка 39
10.1 Створити коло повноважень та посадові інструкції 39
10.2 Розробити програми підготовки для ключового персоналу 39
10.3 Провести підготовку 41
10.4 Оцінити компетентність 41
10.5 Забезпечити наставництво та підтримку після підготовки 41
11. Моніторинг і оцінка 43
11.1 Контролювати впровадження технології СНП 43
11.2 Контролювати та оцінювати вплив технології СНП 44
Список літератури 46
Додатки
Додаток 1. Шаблон діаграми Ґанта для ілюстрації плану-графіку 49
Додаток 2. Високорівневий контрольний список щодо впровадження технології секвенування наступного покоління 51
Додаток 3. Контрольні списки щодо ситуаційного аналізу 64
Додаток 4. Прилад оцінки готовності до технології секвенування наступного покоління – досвід Південної Африки 90
Додаток 5. Бюджетні припущення щодо впровадження технології секвенування наступного покоління 93
Додаток 6. Список доступних у продажу приладів для технології секвенування наступного покоління 95
Додаток 7. Контрольний список щодо встановлення та ресурси 96

Додаток 8. Список необхідного обладнання та реактивів, необхідних для технології секвенування наступного покоління 99
Додаток 9. Приблизні потреби у базах даних на основі очікуваного навантаження на технологію секвенування наступного покоління 101
Додаток 10. Показники якості та міркування щодо контролю якості для робочих процесів технології секвенування наступного покоління 103
Додаток 11. Розробка програми перевірки кваліфікації для технології секвенування туберкульозу наступного покоління 105
Додаток 12. Дані та показники якості для тестування медикаментозної чутливості на основі технології секвенування наступного покоління 108
Додаток 13. Приклади форм звітування про епідеміологічний нагляд з використанням тестування медикаментозної чутливості на основі технології секвенування наступного покоління 110
Додаток 14. Приклад кола повноважень старшого наукового дослідника з технології секвенування наступного покоління, молекулярного біолога та фахівця з біоінформатики 113
Додаток 15. Запропонований план програм підготовки щодо технології секвенування наступного покоління 114
Додаток 16. Оцінка компетентності 116
Додаток 17. Показники впливу 118

Подяки

За створення цього документу відповідали Swapna Uplekar (Фонд інноваційної діагностики (FIND), Женева, Швейцарія) та Anna Dean (штаб-квартира ВООЗ), а основний внесок зробили Andrea Cabibbe (клініка Сан-Рафаель Інституту наукової госпіталізації та догляду, Мілан, Італія) та Thomas Shinnick (незалежний консультант, Атланта, Сполучені Штати Америки). За технічну складову та критичний огляд відповідали такі зовнішні експерти: Heidi Albert (FIND, Женева, Швейцарія), Sophia Georghiou (FIND, Женева, Швейцарія), Antonio Pedrotta (FIND, Женева, Швейцарія), Leen Rigouts (Інститут тропічної медицини, Антверпен, Бельгія), Anita Suresh (FIND, Женева, Швейцарія) та робоча група Глобальної лабораторної ініціативи (GLI) Партнерства «Зупинемо туберкульоз». За технічну складову та критичний огляд відповідали такі співробітники ВООЗ: Nazir Ismail, Alexei Korobitsyn, Olga Tosas Auguet та Matteo Zignol.

Скорочення та абревіатури

РББ	рівень біологічної безпеки
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЛС-ТБ	лікарсько-стійкий туберкульоз
ТМЧ	тестування медикаментозної чутливості
ЗОЯ	зовнішня оцінка якості
FIND	Фонд інноваційної нової діагностики
FQ	фторхінолон
ІТ	інформаційні технології
КНСД	країни з низьким та середнім рівнем доходу
МіО	моніторинг і оцінка
МЛС-ТБ	туберкульоз із множинною лікарською стійкістю
МОЗ	Міністерство охорони здоров’я
МБТК	мікобактерії туберкульозного комплексу
СНП	секвенування наступного покоління
НСП	національний стратегічний план
НПТ	Національна програма з боротьби з туберкульозом
НРЛДТ	Національна референтна лабораторія з діагностики ТБ
ЗЯ	забезпечення якості
КЯ	контроль якості
РР-ТБ	рифампіцин-резистентний туберкульоз
СОП	стандартна операційна процедура
СНРЛДТ	Супранаціональна референтна лабораторія з діагностики ТБ
ТБ	туберкульоз
цСНП	цільове секвенування наступного покоління
ТРГ	технічна робоча група
ІН	інтервал невизначеності
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров’я
ПГС	повногеномне секвенування
ЕТ ВООЗ	експрес-тест, рекомендований ВООЗ

Глосарій термінів, пов’язаних із секвенуванням наступного покоління

Амплікон – специфічний фрагмент ДНК, що реплікується мільйони разів за допомогою процесу ампліфікації методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Амплікони є вихідним матеріалом для підготовки бібліотек ДНК під час цільового секвенування наступного покоління (цСНП).

Біоінформаційний інструмент – серія аналізів, алгоритмів та програм, що виконуються в попередньо визначеній послідовності для обробки, аналізу, інтерпретаціїта звітування про результати СНП.

Ширина охоплення – відсоток передбачуваного референтного геному, для якого позиції (основи) генома секвеновані з мінімальним обраним покриттям.

Глибина охоплення – кількість зчитувань секвенування в певній позиції секвенованого генома. Чим більше зчитувань, тим більше впевненості у точності послідовності.

Бібліотека фрагментів ДНК – оброблений матеріал зразка, який є вихідним для СНП. Бібліотеку фрагментів ДНК отримують шляхом фрагментації та сортування ДНК з метою отримання фрагментів попередньо визначеної довжини та прикріплення олігонуклеотидних адаптерів до кінців фрагментів для проведення цСНП або повногеномного секвенування (ПГС).

Формат FASTQ – текстовий формат необроблених даних для зберігання інформації про нуклеотидну послідовність та відповідні показники якості (наприклад, оцінок Phred).

Секвенування наступного покоління – високошвидкісний метод секвенування, що використовується для визначення нуклеотидної послідовності геному в одній біохімічній реакції. На відміну від секвенування за Сенгером, технологія СНП дозволяє паралельно секвенувати кілька фрагментів ДНК; потім послідовності збираються та порівнюються з референтним геномом за допомогою біоінформаційного аналізу.

Лабораторний робочий процес СНП – серія лабораторних досліджень, необхідних для створення необроблених даних СНП зі зразка. Робочий процес, як правило, включає обробку зразків, виділення ДНК, фрагментацію або ампліфікацію, а також підготовку та секвенування бібліотеки ДНК.

Оцінка Phred – програма редагування зчитувань під назвою Phred, що присвоює кожній основі, визначеній під час секвенування, показник якості, який відповідає ймовірності помилки для цієї основи. Усі виробники СНП використовують оцінку Phred для звітування про якість послідовності.

Референтний геном – валідована та опублікована послідовність відомого геному, гена або штучної ДНК-конструкції. Послідовність, створена за допомогою СНП, може бути порівняна з референтною послідовністю з метою оцінки точності СНП або виявлення нуклеотидних замін (мутацій).

Секвенування за Сенгером – метод секвенування ДНК, заснований на включенні термінуючих дидезоксинуклеотидів ДНК-полімеразою під час реплікації ДНК in vitro.

Вирівнювання послідовностей – алгоритмічний підхід до зіставлення послідовних нуклеотидних основ в одній послідовності з іншою послідовністю для виявлення генетичної варіації між ними.

Варіанти послідовностей – відмінності в певних позиціях між двома вирівняними послідовностями. Варіанти включають однонуклеотидний поліморфізм, інсерції та делеції, варіанти кількості копій та структурні перебудови. При цільовому СНП та ПГС ці варіанти виявляються після вирівнювання зчитувань послідовності з прийнятим референтним геномом.

Цільове СНП – СНП певних ділянок геному. Як правило, цСНП зосереджено на секвенуванні обраного набору генів або ділянок гену, які мають відомий або підозрюваний зв'язок з конкретним збудником, родоводом або певним фенотипом (наприклад, стійкістю до ліків).

Повногеномне секвенування – процес визначення повної послідовності геному для певного організму за допомогою СНП. Цей метод може визначити порядок усіх нуклеотидів у певному геномі та виявити будь-які варіації щодо референтного геному за допомогою біоінформаційного аналізу.

1. Вступ

1.1 Цільова аудиторія

1.2 Глобальний тягар ЛС-ТБ

1.3 Поточні підходи до епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ

1.4 Включення технології СНП до епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ

1.5 Огляд методів технології СНП

1.6 Як використовувати керівництво з впровадження

У цьому документі містяться практичні рекомендації щодо планування та впровадження технології секвенування наступного покоління (СНП) для характеристики мікобактерій туберкульозного комплексу (МБТК) Мета – виявити мутації, пов'язані з лікарською стійкістю до протитуберкульозниз препаратів, у контексті системи епідеміологічного нагляду за туберкульозом (ТБ). Він доповнює дві інші публікації про ТБ:

- керівництво *«Використання технології секвенування наступного покоління для виявлення мутацій, пов'язаних із лікарською стійкістю у мікобактеріях туберкульозного комплексу: технічне керівництво» (1),* у якому міститься огляд методів та робочих процесів СНП, а також вичерпний огляд наукових доказів щодо характеристики генетичної основи фенотипової лікарської стійкості до основних протитуберкульозних препаратів; та
- *«Керівництво з епідеміологічного нагляду за лікарською стійкістю до протитуберкульозних препаратів» (2),* у якому містяться рекомендації щодо створення систем безперервного епідеміологічного нагляду за лікарсько-стійким туберкульозом (ЛС-ТБ) або, у разі неможливості, для проведення періодичних досліджень. Він включає СНП в алгоритми лабораторного дослідження для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ.

Повногеномне секвенування (ПГС) є цінним інструментом епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ *(3).* Це керівництво визначає основи для прийняття рішень щодо тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) на базі СНП, а також дорожню карту для впровадження та практичні рекомендації для планування і впровадження ТМЧ на основі СНП у системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ.

Представлене керівництво передбачає, що в країні вже є система епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ, яка відповідає її поточним та прогнозованим потребам, та було прийнято рішення включити ТМЧ на основі СНП в систему періодичного або безперервного епідеміологічного нагляду. Документ містить такі ключові компоненти:

- розуміння призначення СНП для епідеміологічного нагляду за різних умов, включаючи врахування епідеміології ТБ в конкретній країні, інфраструктури лабораторної системи та цілей національної системи епідеміологічного нагляду та національного стратегічного плану (НСП) з діагностики ТБ;
- оцінка готовності країни до впровадження СНП, включаючи причину, місце та спосіб його впровадження;

- управління витратними матеріалами, прогнозування, закупівлі та розподіл;
- планування оцінки готовності, встановлення та налаштування обладнання для секвенування на рівні лабораторії;
- валідація протоколів СНП та впровадження надійних механізмів забезпечення якості (ЗЯ) на кожному етапі;
- розбудова потенціалу серед співробітників лабораторії, фахівців з біоінформатики, клініцистів та програмного персоналу для включення СНП в систему епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ;
- забезпечення координації між донорами та партнерами, які підтримують впровадження СНП у країнах; та
- створення механізму для вимірювання впливу СНП на ефективність системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ.

У цьому керівництві не розглядаються аспекти впровадження рутинного використання ТМЧ на основі СНП для прийняття рішень щодо лікування пацієнтів.

1.1 Цільова аудиторія

Це керівництво призначено для інформування персоналу національних програм боротьби з ТБ (НПБТ) та міністерств охорони здоров'я (МОЗ), партнерів-виконавців, керівників та технічного персоналу лабораторій, клініцистів, донорів та інших зацікавлених сторін, які беруть участь в епідеміологічному нагляді за ЛС-ТБ та зміцненні протитуберкульозних лабораторій.

1.2 Глобальний тягар ЛС-ТБ

В усьому світі ТБ залишається величезною проблемою громадського здоров'я. За оцінками, у 2021 році на туберкульоз захворіють 10,6 мільйона (95 інтервал невизначеності [ДІ]: 9,9-11 мільйонів) людей (4). Основною загрозою для подолання глобальної епідемії ТБ до 2030 року є поява та поширення ЛС-ТБ, зокрема, рифампіцин-резистентного ТБ (РР-ТБ), який включає туберкульоз із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) (тобто рифампіцин-резистентний [РР-ТБ] та ізоніазид-резистентний ТБ [ІР-ТБ]). У 2021 році було зареєстровано приблизно 450 000 (95 % ІН: 399 000-501 000) нових випадків РР-ТБ *(4).*

Стратегія Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) "Покласти край туберкульозу" підкреслює, що для боротьби з поширенням МЛС/РР-ТБ усі пацієнти з бактеріологічно підтвердженим ТБ повинні отримувати ТМЧ принаймні до рифампіцину, а всі пацієнти з РР-ТБ – ТМЧ принаймні до фторхінолонів. У 2021 році 70 % пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим ТБ пройшли тестування на резистентність до рифампіцину *(4).* Крім того, у 2019 році приблизно 1,1 мільйона людей (95 % ІН: 0,6-1,5 мільйона) мали ТБ, резистентний до ізоніазиду та чутливий до рифампіцину (Нрез-ТБ) *(5).* Більшість випадків Нрез-ТБ не виявляються, оскільки тестування на резистентність до ізоніазиду часто проводиться лише для хворих на РР-ТБ. Отже, багато хворих на ТБ не отримують належного режиму лікування.

Порівняно з хворими на лікарсько-чутливий ТБ, хворі на Нрез-ТБ, які отримують стандартний режим лікування лікарсько-чутливого ТБ, мають значно вищий ризик невдачі лікування (11 % та 2 %), рецидиву (10 % та 5 %) та набуття додаткової лікарської стійкості (8 % та 1 %) *(6).*

Виявлення ЛС-ТБ потребує ТМЧ із застосуванням експрес-тестів, методів фенотипового тестування на основі культуральних методів або технологій секвенування *(7)*. Впровадження схвалених ВООЗ експрес-тестів для виявлення лікарської стійкості значно підвищило своєчасність, надійність та доступність

ТМЧ у країнах з обмеженими ресурсами, особливо щодо виявлення резистентності до рифампіцину. Тести Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra (Cepheid Inc., Саннівейл, штат Каліфорнія, Сполучені Штати Америки [США]) та лінійний зонд-аналіз (наприклад, GenoType® MTBDRplus, Hain Lifescience, Нерен, Німеччина) відіграли важливу роль у підвищенні рівня лабораторно підтвердженого РР-ТБ та МЛС-ТБ у 41 000 пацієнтів у 2009 році та у 166 991 пацієнта у 2021 році *(4)*. Виявлення МЛС/РР-ТБ є критично важливим, але для повного розуміння тягаря ЛС-ТБ та забезпечення ефективного лікування також необхідне комплексне ТМЧ (тобто ТМЧ до всіх препаратів, що можуть бути включені в режим лікування).

1.3 Поточні підходи до епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ

Повне розуміння епідеміології ЛС-ТБ, включаючи спектр та появу лікарської стійкості з часом, необхідне для планування діагностичних та лікувальних послуг для пацієнтів, моніторингу та оцінки ефективності протитуберкульозних заходів *(8)*.

Системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ можуть включати:

- безперервний епідеміологічний нагляд;
- періодичні дослідження;
- дозорний епідеміологічний нагляд.

Системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ вирішують ці проблеми шляхом систематичного та безперервного збору та аналізу даних про стійкість до протитуберкульозних препаратів *(2)*. Два основні підходи до епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ, які надають дані по всій країні, включають системи безперервного епідеміологічного нагляду, засновані на рутинному ТМЧ для всіх пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим ТБ, та періодичні обстеження репрезентативної вибірки хворих на ТБ. Третій підхід, дозорний епідеміологічний нагляд у регіонах, може бути корисним проміжним підходом для моніторингу ЛС-ТБ в окремих регіонах країни, де система безперервного епідеміологічного нагляду ще не впроваджена. Однак дані дозорного епідеміологічного нагляду не є загальнонаціональними та не можуть використовуватися для оцінки тягаря або тенденцій до розвитку ЛС-ТБ у країні. ВООЗ розробила оновлене керівництво щодо створення рутинних систем безперервного епідеміологічного нагляду або планування, впровадження та аналізу періодичних досліджень *(2)*.

У країнах з високим рівнем доходу більшість пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим ТБ регулярно проходять ТМЧ. Все більше країн з низьким та середнім рівнем доходу (КНСД) починають створювати системи безперервного епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ, користуючись перевагами поширення технології експрес-тестування. Однак у країнах із високим тягарем ТБ рутинне універсальне ТМЧ поки що неможливе через брак коштів та потужностей, а тягар ЛС-ТБ, як правило, оцінюється шляхом загальнонаціональних періодичних обстежень з використанням лабораторних алгоритмів, які засновані на культуральному фенотиповому ТМЧ або молекулярному ТМЧ або їхній комбінації. Країни, які працюють над створенням системи безперервного епідеміологічного нагляду, можуть розглянути послідовний підхід, який починається з націлювання на певні групи високого ризику (наприклад, контакти хворих на ЛС-ТБ, пацієнтів, лікування яких виявилось неефективним, та пацієнтів, які раніше отримували лікування), та розширюється в міру того, як дозволяють ресурси.

Історично склалось, що дослідження щодо ЛС-ТБ грунтуються на культуральному фенотиповому ТМЧ у рідких або твердих живильних середовищах; такі дослідження тривають декілька тижнів та мають складні вимоги біологічної безпеки, які важко впровадити та підтримувати у КНСД. Велика кількість досліджуваних зразків може перевантажити потужності з вирощування культур і проведення ТМЧ і мати негативний вплив на рутинне клінічне тестування в національних референс-лабораторіях або інших лабораторіях-учасницях. Крім того, фенотипічний ТЛЧ на культуральній основі вимагає безпечного транспортування зразків, що містять життєздатні бактерії, з дотриманням температурного режиму і відтворюваності методів тестування для деяких лікарських засобів.

Ці фактори ускладнюють повторення досліджень з використанням фенотипового ТМЧ через певні проміжки часу, особливо в країнах з обмеженими ресурсами у транспортуванні від місць збору до діагностичних лабораторій. Він також має обмеження, пов'язані з надійністю.

.Молекулярний ТМЧ може подолати деякі з цих перешкод. Методи молекулярного ТМЧ на ТБ засновані на виявленні мутацій, пов’язаних із фенотипічною стійкістю до лікарських засобів, які наразі застосовуються для лікування ТБ (наприклад, рифампіцину, ізоніазиду та фторхінолонів). Значні досягнення в розумінні генетичної основи лікарської стійкості МБТК дозволили передбачити більшість клінічно значущих та поширених в усьому світі резистентних фенотипів на основі результатів молекулярного ТМЧ. Наразі схвалені ВООЗ експрес-тести на медикаментозну чутливість можна використовувати для виявлення специфічних мутацій, які можуть бути використані для виявлення специфічних мутацій, які, як відомо, спричиняють фенотипічну резистентність. Тести також можна використовувати для виявлення мутації за відсутності гібридизації зонда з послідовністю дикого типу, яка використовується для визначення фенотипічної стійкості. Однак у цих тестах спостерігаються обмеження щодо здатності виявляти всі відомі геномні мішені, пов’язані з резистентністю (що знижує чутливість тесту); крім того, у деяких випадках вони не здатні розрізнити мутації, які призводять до резистентності, та мутації, які не здатні це зробити (наприклад, синонімічні заміни, які не змінюють білок), що, у свою чергу, знижує специфічність тесту.

Молекулярний ТМЧ на основі СНП можна використовувати для виявлення мутацій, що надають резистентності, в усіх відомих геномних мішенях. СНП належить до методів, які засновані на секвенуванні кількох фрагментів ДНК паралельно з подальшим біоінформаційним аналізом для складання послідовностей. Технології можна використовувати для визначення нуклеотидної послідовності цілого геному (тобто, ПГС) або частини геному (тобто, цільового СНП [цСНП]) за один цикл секвенування.

Основним призначенням СНП є виявлення мутацій, з якими пов’язана резистентність до рифампіцину та інших препаратів першого та другого ряду, та класифікація штаму як лікарсько-стійкого або лікарсько-чутливого. Однак СНП може надати набагато більше інформації, ніж просто про поширеність ЛС-ТБ; ця інформація може сприяти епідеміологічному нагляду за ТБ та ЛС-ТБ, а також науковим дослідженням та розробкам глобального значення. Результати ПГС можуть бути використані для оцінки поширеності, появи та спектру мутацій резистентності у популяції; вони також можуть надати інформацію про генотипи (клади) штамів МБТК, що циркулюють у спільноті, та динаміку передачі інфекції, включаючи виявлення спалаху. Поєднання результатів ПГС із результатами фенотипового ТМЧ дозволяє оцінити ефективність (чутливість та специфічність) різних інструментів молекулярного ТМЧ у певних умовах; це також може дозволити виявити нові мутації та локуси резистентності, що, у свою чергу, може стати основою для розробки нових діагностичних тестів або вдосконалення існуючих.

Секвенування має потенціал як для розширення глобального комплексного ТМЧ, так і для змін діагностики та лікування ЛС-ТБ. Рутинна практика ТМЧ на основі СНП впроваджена у великих системах охорони здоров’я в країнах із високим рівнем ресурсів, таких як Англія, країни Європейського Союзу та США, де воно використовується для зниження необхідності у фенотиповому ТМЧ на основі культуральних методів *(9)*.

1.4 Включення технології СНП до епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ

Методи СНП підходять для використання в системах епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ, оскільки вони можуть надати надійну інформацію про протитуберкульозні препарати в одному тесті, а також можуть виявляти мутації, які можуть бути пропущені в інших молекулярних тестах. Залежно від продуктивності та кількості досліджуваних препаратів, СНП може бути економічно більш ефективним, ніж інші методи комплексного ТМЧ (наприклад, тестування на всі препарати, які можуть застосовуватись в режимах лікування в країні), зокрема фенотиповим ТМЧ.

В основному дослідженні вивчення близько 12 000 зразків із 13 ендемічних країн з використання ТМЧ на основі СНП подолало багато проблем епіднагляду за ЛС-ТБ на основі фенотипування та обмежень інших методів молекулярного ТМЧ, що дозволило отримати профілі резистентності до більшого спектру препаратів швидше та для більшої кількості країн *(3)*. Однак наразі небагато КНСД можуть проводити СНП у країні. У нещодавніх періодичних дослідженнях, проведених у таких країнах, як Демократична Республіка Конго *(10)*, Джибуті *(11)*, Еритрея *(12)* та Есватіні, використовували СНП, але тестування проводилося відповідною супранаціональною референтною лабораторією ВООЗ з діагностики ТБ (ССНРЛДТНРЛДТ). Поширення цього підходу у нових країнах створює проблеми, пов'язані з вимогами щодо суворого дотримання правил безпеки зразків та їх доставки, а також потребами в передачі та зберіганні даних. Застосування секвенування у КНСД поки що було обмеженим, головним чином через технічні та фінансові бар'єри для інтеграції СНП в існуючі лабораторні робочі процеси, потребу в експертному керівництві щодо управління та інтерпретації даних про секвенування, відсутність дистриб'юторів СНП та технічної підтримки, а також відсутність доступних стандартизованих робочих процесів, включаючи рішення щодо аналізу даних *(13)*. Поширення також уповільнилося через відсутність комплексних (готових) рішень щодо робочих процесів СНП; тобто рішень, що об'єднують окремі елементи робочого процесу секвенування в стандартизоване та комплексне рішення від збору зразків до аналізу та інтерпретації даних. Це відбувається, незважаючи на наявність цільового профілю продукту для секвенування, який допомагає виробникам у розробці продукту *(1)*.

Переваги ТМЧ на основі СНП для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ:

- в одному аналізі досліджуються декілька лікарських засобів;
- надаються результати для препаратів, для яких фенотиповий ТМЧ є ненадійним;
- виявляється гетерорезистентність;
- виявлення мутацій, з якими пов'язана резистентність, від інших мутацій;
- можливість використання безпосередньо зразка мокротиння (цСНП);
- відсутність потреби у «чистій» культурі МБТК;
- надання додаткової інформації про молекулярну епідеміологію; та
- менше витрат порівняно з фенотиповим ТМЧ, хоча організаційні початкові витрати є високими.

Для того, щоб стати ефективним підходом до епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ, ТМЧ на основі СНП має бути точно інтерпретованим та використаним для прогнозування профілю лікарської стійкості. Розуміння зв'язку специфічних мутацій із проявом фенотипової лікарської стійкості швидко розширилося протягом останніх років. Дослідницькі консорціуми, включаючи Платформу реляційних даних про секвенування ТБ (ReSeqTB), Комплексне прогнозування стійкості до туберкульозу: міжнародний консорціум (CRyPTIC) та Туберкульозний портал, зібрали глобальні генотипові та фенотипові дані про декілька тисяч штамів МБТК. Систематичний огляд 2018 року *(14)* продемонстрував, що статистичний метод класифікації мутацій є корисним для визначення зв'язку між специфічними мутаціями резистентності та фенотиповою лікарською стійкістю. Клінічна система класифікації була розроблена за допомогою експертного, консенсусного підходу, та надає рекомендації щодо оцінки

клінічної значущості будь-якої виявленої мутації. За допомогою подібного підходу, ВООЗ розробила вичерпний каталог мутацій, пов'язаних із лікарською стійкістю, класифікований за достовірністю, щоб узгодити інтерпретацію даних СНП *(15);* цей каталог регулярно оновлюватиметься, коли з'являтимуться більше даних.

ВООЗ також створює базу даних та платформу секвенування ТБ *(16), щоб:*

- підтримувати стандартизований аналіз даних СНП та пов'язаних метаданих та створювати репозиторій для зберігання та захисту глобальних наборів даних про ТБ з країн, науково-освітніх установ та інших зацікавлених сторін;
- сприяти глобальному епідеміологічному нагляду за ЛС-ТБ, включаючи поширеність резистентності до різних препаратів; та
- сприяти веденню вищезазначеного *каталогу ВООЗ мутацій мікобактерій туберкульозного комплексу та зв'язку з лікарською стійкістю (15).*

1.5 Огляд методів технології СНП

ПГС застосовується для секвенування всього геному за допомогою технології СНП (Таблиця 1). Крім дослідження лікарської стійкості, цей підхід особливо корисний для дослідження спорідненості штамів з високою роздільною здатністю (молекулярна епідеміологія) та для дослідження нових мутацій або ділянок гену, пов'язаних із лікарською стійкістю, що, у свою чергу, може призвести до виявлення нових мішеней для лікарських засобів та нових мішеней для молекулярної діагностики. Наразі ПГС можна надійно та економічно ефективно проводити лише з використанням культурально виділених бактерій через потребу у великій кількості вихідної ДНК та труднощі, пов'язані з наявністю ДНК людини в клінічних зразках.

І навпаки, у цСНП використовується початкова ампліфікація, специфічна для МБТК, або етап захоплення мішені. Таким чином, його можна проводити безпосередньо з високоякісними зразками мокротиння та отримувати послідовність з високим охопленням для багатьох генів-мішеней одночасно (наприклад, усіх ділянок або генів, які можуть містити мутації, пов'язані із лікарською стійкістю). Деякі комплексні аналізи на основі цСНП доступні у продажу або знаходяться на пізній стадії розробки та можуть забезпечити повне ТМЧ без необхідності культуральних методів. Ці аналізи включають:

- аналіз Deeplex-MycTB (Geno Screen, Лілль, Франція), що може виявляти мутації в ділянках генів, пов'язаних із резистентністю щонайменше до тринадцяти препаратів (ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід, фторхінолони, стрептоміцин, капреоміцин, канаміцин, амікацин, етіонамід, лінезолід, бедаквілін та клофазимін);
- аналіз NanoTB (Oxford Nanopore Technologies, Оксфорд, Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії), що може виявляти резистентність до десяти препаратів та працює на невеликих пристроях, таких як MinION (компактний прилад із можливістю децентралізації);
- аналіз DeepChek (ABL-Advanced Biological laboratory, Люксембург), що може виявити резистентність до тринадцяти препаратів. Аналіз заснований на глибокому секвенуванні та аналізі 13 препаратів (рифампіцин, ізоніазид, піразинамід, етамбутол, фторхінолони, левофлоксацин, амікацин, канаміцин, капреоміцин, стрептоміцин, етіонамід, бедаквілін, клофазимін);

- аналіз Next Gen-RDST (Дослідницький інститут трансляційної геноміки, Фенікс, штат Аризона, США), що може виявляти мутації, пов'язані з резистентністю щонайменше до семи препаратів (рифампіцину, ізоніазиду, капреоміцину, канаміцину, амікацину, моксифлоксацину та офлоксацину); та
- панель Ion AmpliSeq TB – це аналіз RUO (тільки для досліджень), сумісний із платформами Illumina, що може виявляти мутації у 8 генах, пов'язаних із резистентністю до протимікробних препаратів *(embB, eis*, *gyrA, inhA, katG, pncA, rpoB* та *rpsL).*

Це галузь, яка швидко розвивається, та може з'явитись більше аналізів.

Наразі доступні платформи СНП для ПГС та цСНП мають подібний робочий процес (рис. 1.1), який включає екстракцію ДНК МБТК із клінічного зразка або культури, а потім обробку ДНК для створення бібліотеки фрагментів ДНК (включаючи цільову ампліфікацію в цСНП), секвенування бібліотеки та використання біоінформаційних інструментів для складання послідовностей

Таблиця 1.1 Порівняння повногеномного та цільового секвенування

Повногеномне секвенування	Цільове секвенування
Секвенується весь геном.	Секвенуються лише попередньо відібрані цільові локуси, як правило, < 5 % геному.
ПГС надає інформацію про послідовності всіх генів, яка може бути корисною для молекулярного ТМЧ, епідеміології та виявлення нових механізмів лікарської стійкості.	Надає інформацію про послідовність попередньо відібраних генів-мішеней, що становлять інтерес для молекулярного ТМЧ, на основі наразі відомих генетичних мутацій, що спричиняють резистентність.
Додавання нещодавно визнаного генетичного локуса, пов'язаного з лікарською стійкістю, вимагатиме відносно незначних змін у біоінформаційному аналізі.	Додавання нещодавно визнаного генетичного локуса, пов'язаного з лікарською стійкістю, може вимагати розробки та валідації процедур ампліфікації та секвенування нової мішені.
Формування інформації про нещодавно виявлені локуси, що спричиняють резистентність, або для додаткових препаратів вимагатиме повторного біоінформаційного аналізу існуючої послідовності всього геному.	Формування інформації про нещодавно виявлені локуси, що спричиняють резистентність, або для додаткових препаратів вимагатиме повторного секвенування зразка з новим набором мішеней.
ПГС, як правило, потребує культури для збагачення та ампліфікації МБТК (ще 5-15 днів до часу обробки та потребує РББ 3); також може знадобитися система перенаправлення зразків, яка може транспортувати життєздатні МБТК.	Окрім культивованих зразків, цСНП можна проводити з використанням МБТК безпосередньо з клінічних зразків, хоча якість даних про цСНП може залежати від якості клінічного зразка та кількості бактерій у зразку.
Деякі платформи ПГС вимагають великої кількості високоякісної ДНК та більш суворої екстракції як вихідного матеріалу для підготовки бібліотеки ДНК,	Вимагає меншої кількості ДНК та менш суворого екстракції, оскільки стадія ампліфікації дає достатню кількість вихідного матеріалу для підготовки бібліотеки ДНК; застосування ПЛР вимагає запобіжних заходів для уникнення ризику контамінації кінцевого продукту.
ПГС має меншу глибину охоплення, ніж цСНП.	Має більшу глибину охоплення, ніж ПГС, що може полегшити виявлення гетерорезистентності.
Як правило, використовується прилад із високою пропускною здатністю, що призводить до більших початкових капітальних витрат та витрат на технічне обслуговування, але може призводити до менших витрат на зразок для більших серій.	Як правило, використовується прилад із меншою пропускною здатністю, що призводить до менших початкових капітальних витрат та витрат на технічне обслуговування, але може призводити до більших витрат на зразок для менших серій.
Має складніші вимоги до біоінформатики та зберігання даних.	Має простіші вимоги до біоінформатики та зберігання даних

РББ – рівень біологічної безпеки; ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота; ТМЧ – тестування медикаментозної чутливості; МБТК – мікобактерії туберкульозного комплексу; СНП: секвенування наступного покоління; ПЛР: полімеразна ланцюгова реакція; цСНП: цільове секвенування наступного покоління; ПГС: повногеномне секвенування .

та порівняння їх із послідовністю референтного штаму для виявлення «варіантів» або мутації відносно еталонного штаму. Оскільки кожна позиція в геномі секвенується декілька разів (кількість секвенувань позиції називається «глибиною охоплення»), можна виявити комплекс послідовностей мутантного та дикого типу; це подібно до інформації, отриманої методом пропорцій, що використовується для фенотипового ТМЧ.

Рис. 1.1 Схема стандартного робочого процесу СНП

Більш детальну інформацію про доступні технології СНП надано у джерелах *(1, 9, 17, 18).*

Див. огляд робочого процесу СНП для застосування цСНП та ПГС у керівництві ВООЗ *«Використання технології секвенування наступного покоління для виявлення мутацій, пов'язаних із лікарською стійкістю у мікобактеріях туберкульозного комплексу: технічне керівництво» (1).* У цій публікації описані доступні прилади та технології СНП, потенційні можливості застосування СНП та міркування щодо КНСД (актуальні на момент публікації в 2018 році).

Основні принципи технічного керівництва ВООЗ щодо СНП *(1)*

- СНП можна успішно впроваджувати в референтних лабораторіях з діагностики ТБ.
- СНП може надати вичерпний профіль лікарської стійкості.
- Систему класифікації мутацій було розроблено за допомогою експертного, консенсусного підходу з метою надання рекомендацій щодо інтерпретації клінічної значущості будь-якої виявленої мутації.
- ТМЧ на основі СНП може зменшити потребу у фенотиповому ТМЧ та може бути особливо важливим для препаратів, для яких фенотипове тестування є ненадійним, або відсутні можливості проведення надійного фенотипового ТМЧ.
- У багатоцентровому дослідженні витрати, пов'язані з проведенням ТМЧ на основі СНП у рамках періодичних досліджень щодо восьми препаратів (150 дол. США), були меншими, ніж витрати на фенотипове тестування (230 дол. США) *(3).*
- Вартість придбання, встановлення та технічного обслуговування приладів для СНП є суттєвою та потребує ретельного планування.
- Незабаром у продажу можуть з'явитись декілька методів СНП для МБТК.
- ВООЗ ще не переглянула та не схвалила клінічне застосування ТМЧ на основі СНП.

.

1.6 Як використовувати керівництво з впровадження

Це керівництво може допомогти у плануванні включення СНП до системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ. Нижче наведено основні етапи цього процесу. Шаблон діаграми Ґанта для дорожньої карти впровадження наведено в Додатку 1, а високорівневий контрольний список для впровадження СНП – у Додатку 2. Основні етапи:

1. визначити поточне та майбутнє призначення технології СНП для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ у країні відповідно до цілей національної системи епідеміологічного нагляду за ТБ, як зазначено в НСП щодо ТБ у країні. Це суттєво вплине на вибір технологій та обладнання, місця (місць) тестування, систем перенаправлення зразків та цільових термінів отримання результатів;

2. створити технічну робочу групу для керівництва плануванням, включаючи проведення оцінки готовності, розробку оперативного плану із розрахунком вартості з часовими рамками та етапами, а також нагляд за дотриманням відповідної діяльності та процедур з регулювання;

3. з урахуванням призначення СНП у країні, обрати, придбати та встановити обладнання у безпечному, надійному та функціональному місці тестування;

4. запровадити процедури прогнозування, замовлення та розподілу для забезпечення надійного та своєчасного постачання якісних реактивів та витратних матеріалів;

5. розробити та запровадити чітко визначений вичерпний набір стандартних операційних процедур (СОП) для вирішення всіх аспектів процесу лабораторного тестування, від забору зразків до звітування про результати; надати чіткі рекомендації щодо прийняття рішень щодо відбору пацієнтів для ТМЧ на основі СНП;

6. забезпечити достатній об’єм сховища та процеси для резервного копіювання та пошуку великих обсягів даних, отриманих при СНП; обрати та застосувати відповідні біоінформаційні інструменти для аналізу та інтерпретації даних СНП; а також розробити СОП для безпеки, обміну та забезпечення конфіденційності даних;

7. впровадити комплексну програму забезпечення якості, яка включає контроль якості (КЯ), моніторинг показників ефективності, перевірку кваліфікації, повторну перевірку або міжлабораторні порівняння, регулярний нагляд на місці зі своєчасним зворотним зв’язком, коригувальні заходи та контроль за їхнім виконанням на кожному етапі процесу;

8. оновити форми епідеміологічного нагляду та реєстри, щоб отримати відповідні дані пацієнтів та дані СНП, в ідеалі за допомогою електронної системи реєстрації та звітування на основі прецедентів; стандартизувати запис результатів СНП у зручному для читання форматі, щоб полегшити інтерпретацію;

9. розробити та впровадити програми підготовки, наставництва та оцінки компетентності, щоб надати учасникам знання, навички та можливості для впровадження СНП;

10. встановити та контролювати набір показників або етапів для оцінки процесу впровадження; впровадити систему моніторингу і оцінки (МіО) для оцінки впливу СНП.

2. Планування у країні

2.1 Визначити поточне та майбутнє призначення технології СНП для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ

2.2 Створити технічну робочу групу з технології СНП та визначити ролі та відповідальність

2.3 Інтегрувати технологію СНП у національні плани та алгоритми епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ

2.4 Провести оцінку готовності

2.5 Створити оперативний план із розрахунком вартості впровадження

2.1 Визначити поточне та майбутнє призначення технології СНП для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ

При плануванні впровадження СНП необхідно враховувати цілі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ в країні. Вони впливатимуть на вибір методів (ПГС та цСНП), обладнання (у т.ч. розміщення), вимоги до розміру серії (тобто, кількості зразків на цикл секвенування), цільовий часу обробки результатів та системи перенаправлення зразків. Див. інформацію про встановлення цілей для системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ у Керівництві ВООЗ щодо епідеміологічного нагляду за лікарською стійкістю при туберкульозі *(2)*. При впровадженні СНП необхідно враховувати не лише безпосереднє використання ТМЧ на основі СНП у системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ, але й довгострокове використання цих технологій.

Можливе призначення СНП:

- виявлення лікарської стійкості;
- епідеміологічний нагляд за ЛС-ТБ;
- ведення пацієнтів;
- генотипування;
- молекулярна епідеміологія;
- дослідження спалаху;
- виявлення збудників;
- дослідження.

Як описано в Таблиці 1.1 (розділ 1), цСНП, як правило, більше підходить для приладів для СНП з низькою пропускною здатністю (тобто, стаціонарного обладнання), які потребують менших капіталовкладень та мають більшу глибину охоплення секвенуванням, менше часу обробки результатів, менш суворі вимоги до біологічної безпеки, а також прості вимоги до біоінформатики та зберігання даних, ніж застосування ПГС. Однак ці переваги можливі за рахунок меншої кількості інформації про ТБ та ЛС-ТБ. Країнам потрібно буде оцінити можливі переваги та недоліки при виборі технології для досягнення безпосередніх цілей системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ. На щастя, ПГС та цСНП використовують подібні робочі процеси та методи, а їх можна виконувати на одному приладі СНП; таким чином, перехід між застосуванням цСНП та ПГС потребує незначних змін в обробці зразків та підготовці бібліотеки фрагментів ДНК. Однак для інтерпретації даних ПГС порівняно з даними цСНП можуть знадобитися додаткові біоінформаційні навички та обчислювальна потужність.

Дослідження цСНП вимагають меншої кількості вихідної ДНК, що, у свою чергу, дозволяє використовувати цСНП зі збудниками, виділеними безпосередньо з клінічних зразків. Таким чином, лабораторії можуть обрати

цСНП, якщо вони планують секвенувати МБТК, виділені безпосередньо зі зразків мокротиння. Крім того, цСНП найкраще підходить для закладів, які планують досліджувати лише препарати з відомими молекулярними механізмами резистентності, такі як рифампіцин, ізоніазид та фторхінолони (див. каталог мутацій ВООЗ для ознайомлення з більш детальним списком *(15)).*

Ефективність досліджень цСНП може бути меншою для зразків з негативним мазком. Таким чином, у найближчій перспективі цСНП лише на зразках з позитивним мазком може бути більш корисним та економічно ефективним підходом. Можливе майбутнє застосування цСНП визначатиметься наявністю добре вивчених інформативних мішеней для прогнозування профілю лікарської стійкості. Однак додавання нової цілі до існуючої системи може бути непростим – воно може вимагати повторної оптимізації процесу ампліфікації або захоплення, а також валідації модифікацій.

ПГС збирає інформацію про весь геном, що відкриває широкий спектр можливих застосувань. Для системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ ПГС може виявляти будь-які відомі мутації, що демонструють резистентність, в будь-якій ділянці геному (не лише в цільових ділянках цСНП). Крім того, якщо новий регіон або мутацію, що зумовлює резистентність, виявлено для існуючого препарату або для нового препарату, вона може бути за допомогою простого біоінформатичного повторного аналізу існуючих даних ПГС.

ПГС також може надати інформацію про спорідненість штамів, що може збільшити корисність даних, отриманих у системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ. Цей метод має багато застосувань у молекулярній епідеміології, включаючи еволюцію штаму, розслідування спалахів, кластерну ідентифікацію, визначення родоводу, динаміку передачі та інформацію про структуру популяції циркулюючих штамів.

Міркування щодо вибору технології СНП для використання у системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ

- Які препарати мають бути включені до системи епідеміологічного нагляду (у найближчій та довгостроковій перспективі)?
- Чи визначені мішені для кожного препарату на міжнародному рівні (наприклад, ділянка гена rpoB, що визначає резистентність до рифампіцину)?
- Якщо для цього препарату мішені ще не визначено, чи буде використовуватися фенотипове ТМЧ? Що планувати, якщо в майбутньому визначені цілі для важливого препарату (наприклад, бедаквілін)?
- Скільки зразків необхідно перевірити за конкретний період?
- Чи важливий час обробки результатів або розмір серії?
- Чи проводитиметься культуральний метод для всіх учасників? Якщо так, чи достатній потенціал потужностей для культурального методу?
- Чи існує система перенаправлення зразків, яка може безпечно транспортувати життєздатні МБТК?
- Чи потрібна додаткова інформація про молекулярну епідеміологію (наприклад, інформація про спорідненість штамів, родоводи та кластери)?
- Чи плануються дослідження?

(У Таблиці 1.1 у розділі 1 перелічені властивості цСНП та ПГС, які мають значення для вирішення цих питань)

ПГС підходить для наукових досліджень, у тому числі для виявлення нових мутацій або генів, пов'язаних з лікарською стійкістю, які можуть стати основою для розробки нових препаратів або нових методів діагностики, або виявлення факторів вірулентності. ПГС також корисне для виявлення різних організмів у зразку за допомогою метагеномних підходів (наприклад, аналізу мікробіому). У майбутньому це може усунути необхідність у багатьох тестах, які часто потрібні в діагностичній лабораторії для виявлення та ідентифікації невідомого збудника в клінічному зразку або зразку з навколишнього середовища. У мікобактеріологічній лабораторії може використовуватись один тест для виявлення будь-якого виду *Mycobacterium*.

Країни також повинні враховувати, що запропоновані капіталовкладення в ТМЧ на основі СНП для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ можуть мати перспективи не тільки щодо ТБ. Країни можуть використовувати встановлені прилади для секвенування та можливості для виконання СНП для ТБ як масштабного шаблону для розширення можливостей СНП для інших інфекційних захворювань, стійкості до антибіотиків, готовності до спалахів, неінфекційних захворювань (наприклад, раку) та інших високоточних клінічних тестів. Подібним чином, досвід та ресурси, розроблені для використання СНП для інших захворювань, можуть бути використані для полегшення впровадження СНП для ТБ.

2.2 Створення технічної робочої групи з технології СНП та визначення ролі та відповідальності

Необхідно створити технічну робочу групу (ТРГ), яка включатиме представників різних зацікавлених сторін, щоб керувати процесом впровадження ТМЧ на основі СНП у країні. Це можливо шляхом розширення існуючої лабораторної ТРГ. Створення ТРГ має здійснюватися під керівництвом МОЗ, НПТ та національної референтної лабораторії з діагностики туберкульозу (НРЛДТ). ТРГ повинна мати наступні повноваження мати повноваження:

- Адаптувати рекомендовану дорожню карту впровадження СНП для розробки специфічного для країни робочого плану для впровадження СНП в НТП;
- забезпечити контроль за виконанням робочого плану впровадження СНП; та
- оцінити вплив та ефективність впровадження СНП.

Окрім представників МОЗ, НПТ та НРЛДТ, важливо включити членів, які мають досвід використання СНП, управління даними та інформаційних технологій (ІТ). Крім того, за необхідності, також можна запросити представників таких ключових зацікавлених сторін:

- регуляторні та закупівельні органи.
- технічні партнери, такі як СНРЛДТ, ВООЗ, Фонд інноваційних нових методів діагностики (FIND) або інші програми управління захворюваннями, науково-освітні установи або інститути, що мають досвід використання СНП, та лабораторії, які здатні проводити секвенування; та
- партнери-виконавці, такі як проміжні та периферійні лабораторії та клінічні установи, які братимуть участь у програмі СНП (наприклад, периферійні лабораторії, які надсилатимуть зразки для секвенування), а також постачальники систем транспортування зразків.

ТРГ має очолювати особа з відповідною кваліфікацією; наприклад, керівник лабораторії або координатор лабораторії від НПТ або СНРЛДТ. Визначення ролей та відповідальності членів групи з впровадження, а також зовнішніх партнерів та донорів має бути невід'ємним компонентом процесу планування. Запропоновані ролі та відповідальність суб'єктів, залучених до впровадження СНП, наведено в Таблиці 2.1, а контрольний список для впровадження СНП наведено в Додатку 2.

Члени ТРГ повинні ознайомитися зі змістом керівництва *«Використання технології секвенування наступного покоління для виявлення мутацій, пов'язаних із лікарською стійкістю у мікобактеріях туберкульозного комплексу: технічне керівництво» (1)* та *«Керівництва щодо епідеміологічного нагляду за лікарською стійкістю при туберкульозі» (2)*.

ТРГ також має координувати та узгоджувати планування впровадження СНП з існуючою системою епідеміологічного нагляду на основі рутинних методів ТМЧ для пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим ТБ або періодичних досліджень репрезентативних вибірок пацієнтів. При цьому слід враховувати , наприклад, можливість включення СНП у поточну систему епідеміологічного нагляду або наступне заплановане дослідження на основі застосовного графіку та бюджету; та здатність системи СНП надати необхідну інформацію

Таблиця 2.1 Ролі та відповідальність ТРГ щодо впровадження СНП для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ

Член ТРГ	Ролі та відповідальність
Національний/регіональний рівень	
МОЗ та НПТ	• Визначити цілі та масштаби системи епідеміологічного нагляду, включаючи роль СНП. • Співпрацювати з технічними та фінансовими партнерами для планування впровадження СНП. • Призначати співробітників для проведення оцінки готовності необхідної клінічної, лабораторної, програмної, біоінформаційної та закупівельної діяльності. • Встановлювати індикатори моніторингу впровадження та впливу СНП. • За участю НРЛ змінювати діагностичні алгоритми для включення СНП. • За участю НРЛ обирати заклади для впровадження СНП. • Розробити або оновити необхідну документацію (наприклад, плани впровадження, плани моніторингу та протоколи прийняття рішень), щоб відобразити використання СНП. • Впровадити систему для забезпечення використання унікального ідентифікаційного номера в усіх формах та в усіх пов'язаних базах даних (за участю НРЛ); кожен ідентифікаційний номер має бути пов'язаний лише з однією особою, а кожному учаснику має бути присвоєний лише один номер. • Проводити підготовку та контролювати персонал клінічних закладів щодо відбору пацієнтів для включення до СНП та щодо процедур надання зразків для СНП. • Створити експертну групу з клінічного менеджменту, яка відповідатиме за перегляд усіх результатів ТМЧ (у т.ч. з результатами СНП, фенотипових та інших методів тестування) та надання рекомендацій щодо ведення пацієнтів, за необхідності
НРЛДТ	• Оцінити потенціал лабораторії та мережі, а також можливості СНП та системи перенаправлення зразків. • Розробити необхідну документацію, таку як плани впровадження та СОП (щодо забору зразків, обробки та перенаправлення зразків, тестування, звітування та ЗЯ), пов'язані з використанням СНП. • Оновити форми збору даних та форми звітування про результати, щоб адаптувати їх до використання СНП.

Член ТРГ	Ролі та відповідальність
	• Забезпечити використання унікального ідентифікаційного номера на всіх формах пацієнта та всіх пов'язаних базах даних (з НПТ)кожен ідентифікаційний номер має бути пов'язаний лише з однією особою, а кожному учаснику має бути присвоєний лише один номер. • Допомагати в оновленні лабораторних інформаційних систем та систем електронної реєстрації та представлення звітів, за необхідності. • Проводити підготовку та контролювати співробітників лабораторії, що здійснює СНП за допомогою НПТ та технічних партнерів (наприклад, СНРЛДТ). • Проводити підготовку та контролювати персонал у пунктах забору зразків та передачі зразків з питань забору та транспортування зразків для СНП. • Надавати технічну допомогу на міцях. • Встановлювати канал зв'язку для лабораторій-учасників для комунікації у разі будь-яких проблем та усунення проблем. • Впровадити систему ЗОЯ.
Органи регулювання	• Визначати та повідомляти нормативні вимоги або вимоги до імпорту групі з впровадження та виробникам. • Розробити структуру для оцінки та затвердження цього класу технологій та надати цю інформацію виробникам.
Державні органи закупівлі	• Прогнозувати необхідні витратні матеріали (за участі НПТ). • Інтегрувати нові витратні матеріали в національний ланцюжок поставок. • Контролювати використання запасів та надавати своєчасний зворотній зв'язок.
Технічні партнери	• Забезпечувати надання рекомендацій та технічної допомоги. • Підтримати впровадження політики та планів країни під керівництвом НПТ.
Член ТРГ	**Ролі та відповідальність**
Партнери-виконавці, включаючи центри тестування для СНП (можливо, НРЛДТ) та пункти забору зразків	
Керівник лабораторії, яка здійснює СНП	• Надати інформацію під час оцінки готовності. • Здійснювати заходи з впровадження на рівні закладу. • Інформувати пункти збору та клінічних менеджерів про початок СНП для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ. • Контролювати та оцінювати процес виконання досліджень. • Впроваджувати системи внутрішнього КЯ та ЗОЯ
Співробітники лабораторії	• Надати інформацію під час оцінки готовності. • Проводити діагностику за допомогою СНП та повідомляти про будь-які виявлені проблеми у НПТ та НРЛ.
Пункти забору та перенаправлення зразків	• Впровадити СОП щодо забору, обробки та перенаправлення зразків. • Координувати процедури щодо перенаправлення зразків із лабораторією, що здійснює СНП.

ЛС-ТБ – лікарсько-стійкий туберкульоз; ЗОЯ – зовнішня оцінка якості; МОЗ – Міністерство охорони здоров'я; СНП – секвенування наступного покоління; НПТ – Національна програма з боротьби з туберкульозом; НРЛДТ – Національна референтна лабораторія з діагностики туберкульозу; ЗЯ – забезпечення якості; КЯ – контроль якості; СОП – стандартна операційна процедура; СНРЛДТ – Наднаціональна референтна лабораторія з діагностики туберкульозу; ТБ – туберкульоз; ТРГ – технічна робоча група

ТРГ має співпрацювати з постачальниками платформи СНП, які можуть надати відповідну актуальну інформацію про прилади, реактиви та витратні матеріали для СНП, а також рекомендації щодо технічних питань та підготовки.

Також необхідно створити експертну групу з клінічного застосування, яка відповідатиме за перегляд результатів СНП та надання рекомендацій щодо ведення пацієнтів з огляду на інші результати паралельного тестування з фенотиповим ТМЧ або іншими тестами. Рекомендації групи з клінічного застосування можуть бути важливими, якщо ТМЧ на основі СНП демонструє лікарську стійкість, яка раніше не виявлялась або не перевірялась рутинними методами ТМЧ, що використовуються в країні. Це може змінити рутинні алгоритми ТМЧ або рекомендовані режими лікування.

2.3 Інтеграція технології СНП у національні плани та алгоритми епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ

ТРГ повинна надати рекомендації МОЗ або НПТ щодо застосування СНП, враховуючи епідеміологію ТБ у країні, глобальні знання про мутації, з якими асоціюють лікарську стійкість, поточні алгоритми тестування та існуючі системи перенаправлення зразків. Важливим є те, які препарати будуть досліджуватися в контексті епідеміологічного нагляду або дослідження. Хоча для кожного з препаратів першого ряду доступне молекулярне тестування, наразі воно доступне не для всіх препаратів другого ряду (наприклад, бедаквіліну), а алгоритм тестування має включати як фенотиповий, так і молекулярний ТМЧ (рис. 2.1). Перевагу необхідно віддавати протитуберкульозним препаратам першого рядуї та препаратам групи А (бедаквіліну, лінезоліду, фторхінолонам).

У контексті епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ відправною точкою для будь-якого алгоритму, як правило, є забір зразка у пацієнта з бактеріологічно підтвердженим ТБ. Потім алгоритми визначають тим, чи буде використовуватися цСНП або ПГС (рис. 2.2). Хоча ПГС та цСНП можна проводити на ізолятах бактеріальних культур, цСНП також можна проводити безпосередньо зі зразка мокротиння.

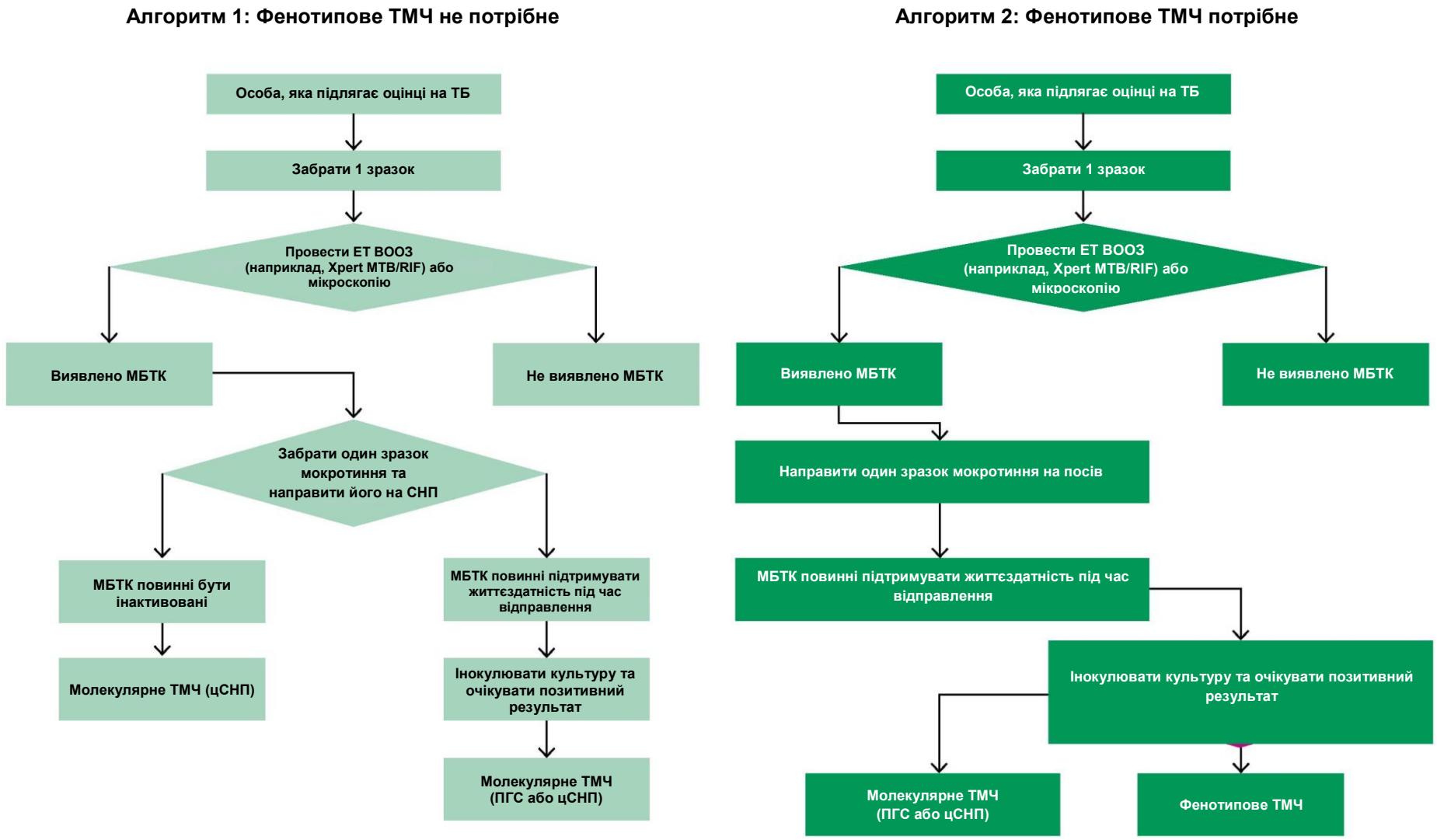
Необхідно оновити національні керівництва щодо епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ з метою вирішення етичних питань *(19)*. Такі питання включають конфіденційність (конфіденційну інформацію про пацієнта необхідно зберігати у таємниці та розкривати іншим лише тоді, коли це суворо необхідно для функціонування системи епідеміологічного нагляду) та інформовану згоду (інформована згода має бути детальною, щоб описати спосіб використання та зберігання даних та зразків пацієнта). Для лабораторій інформована згода має включати терміни зберігання зразків, погодження перенаправлення зразків та міжнародне відправлення зразків для подальшого тестування, а також включення зразків до будь-яких майбутніх досліджень. Інформована згода також може знадобитися для обміну необробленими даними про СНП, зберігання даних про СНП у загальнодоступних базах даних або подальшого використання клінічних зразків. У більшості біоінформаційних інструментів першим етапом обробки даних є видалення всіх послідовностей нетуберкульозних мікобактерій, усуваючи будь-який ризик одночасного використання послідовностей ДНК людини.

Відповідно до місцевої та національної політики необхідно ініціювати огляди локальних етичних комітетів та затвердження національними етичними комітетами або інституційними наглядовими радами.

2.4 Провести оцінку готовності

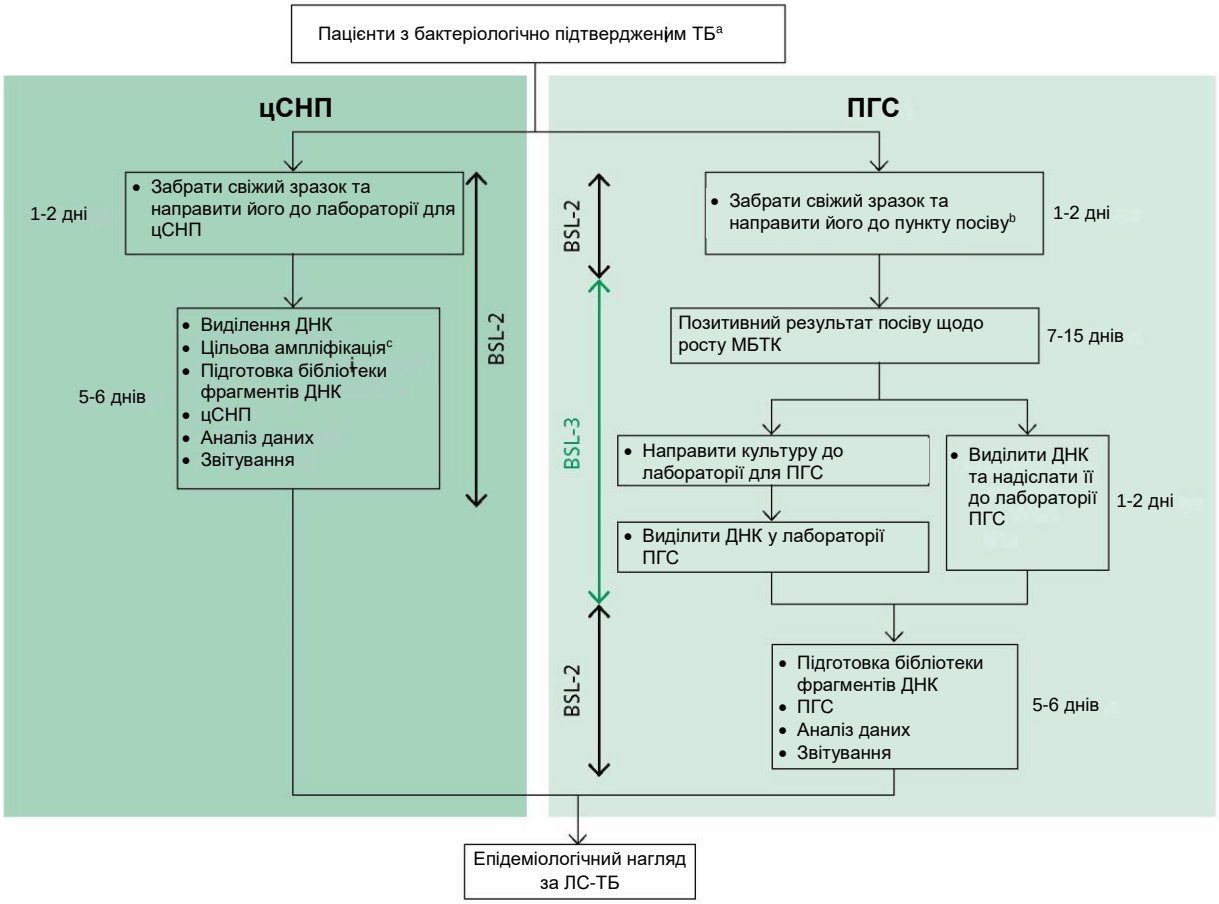
Необхідно провести оцінку готовності існуючої мережі лабораторій, наявності потужностей СНП та поточного використання, щоб повідомляти про плани з впровадження. Оцінка готовності СНП має включати елементи, перелічені в контрольному списку щодо впровадження СНП (Додаток 2) та контрольному переліку щодо оцінки готовності (Додаток 3). Головними елементами, які необхідно оцінити, є нормативні вимоги; лабораторна та мережева інфраструктура, компетентність та досвід, можливості ІТ та біоінформатики, наявність та повнота СОП, наявність постійної підтримки для роботи приладів для СНП та біоінформаційного аналізу, ланцюжка постачання, фінансових ресурсів та систем ЗЯ. Оцінка також має визначити необхідність будь-яких переглядів форм підготовки, реєстрації та звітування, а також інструментів МіО для повідомлення про розробку оперативного плану та дорожньої карти впровадження (Додаток 1). Для можливого центру тестування СНП знадобиться детальна оцінка готовності лабораторії щодо матеріально-технічної бази, персоналу та біоінформатики (див. контрольний список у Додатку 3, Частина В). Для оцінки готовності може знадобитися технічна допомога зовнішнього технічного експерта

Рис. 2.1 Приклади алгоритмів тестування, що використовують ТМЧ на основі СНП для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ



ЛС-ТБ – лікарсько-стійкий туберкульоз; ТМЧ – тестування медикаментозної чутливості; МБТК – мікобактерії туберкульозного комплексу; СНП – секвенування наступного покоління; ТБ – туберкульоз; цСНП – цільове секвенування наступного покоління; ПГС – повногеномне секвенування; ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я; ЕТ ВООЗ – експрес-тест, рекомендований ВООЗ.

Рис. 2.2 Лабораторні алгоритми для цСНП та ПГС



КСБ – кислотостійкі бактерії; РББ – рівень біологічної безпеки; ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота; ЛС-ТБ – лікарсько-стійкий туберкульоз; МБТК – мікобактерії туберкульозного комплексу; ТБ – туберкульоз; цСНП – цільове секвенування наступного покоління; ПГС – повногеномне секвенування.

[a] Відправною точкою як для цСНП, так і для ПГС для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ є зразок мокротиння пацієнта з бактеріологічно підтвердженим ТБ, виявленим за допомогою експрес-тесту, рекомендованого ВООЗ, мікроскопії мазка або посіву. Наявні докази вказують на те, що цСНП можна ефективно проводити з використанням зразків КСБ з позитивним результатом мазка. Ефективність цСНП на зразках з малою кількістю бацил (наприклад, позитивні зразки з мізерними, низькими або дуже низькими результатами за допомогою Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra) ще не встановлена. У цьому випадку може знадобитися етап первинної культури перед секвенуванням.

[b] Зразки, які будуть використовуватися для етапу захоплення або ампліфікації мішені, залежатимуть від досліджуваних препаратів.

[c] За певних умов посів та ПГС можуть проводитися в одному центрі. Початкова обробка зразка для інокуляції культури вважається діяльністю помірного біолоігчного ризику (що вимагає РББ 2), тоді як маніпуляції з позитивною культурою вважаються діяльністю високого біологічного ризику (РББ 3). У пунктах посіву можна інактивувати бактерії в культурі перед відправленням до центру тестування для ПГС, що мінімізує необхідність у заходах біологічної безпеки для транспортування або маніпуляцій у центрі тестування для ПГС.

(наприклад, від ССНРЛДТ ВООЗ або досвідченого користувача СНП). Див. приклад оцінки готовності СНП в Додатку 4.

ТРГ має координувати оцінку та передавати контроль за її проведенням, як правило, НПТ та/або НРЛДТ. Мета оцінки повинна бути зрозуміла всім зацікавленим сторонам, які беруть в ній участь, включаючи персонал, який проводить тестування, здійснює перенаправлення, а також персонал клінічних закладів, партнерів-виконавців та осіб, відповідальних за збір даних та звітність.

Також потрібна оцінка відповідних частин мережі діагностики ТБ. Важливими є етапи первинного виявлення МБТК у периферичному діагностичному

центрі (тобто, виявлення пацієнтів з імовірним ТБ, забір якісних зразків та проведення тестування для бактеріологічного підтвердження ТБ) та система перенаправлення зразків. Див. контрольний список щодо оцінки системи перенаправлення зразків викладений у *«Керівництві ГЛІ з систем перенаправлення зразків для діагностики туберкульозу і інтегрованих мереж» (20).*

Усі робочі процеси СНП вимагають інфраструктури лабораторій молекулярної біології, яка передбачає щонайменше три окремі вологі лабораторні приміщення. Одне чисте приміщення необхідне для всіх процедур преампліфікації, інше - для підготовки зразків і екстракції ДНК, а третє - для всіх процедур ампліфікації і постампліфікації. Основні вимоги до цих лабораторій:

- лабораторія має бути облаштована таким чином, щоб забезпечувати однонаправлений робочий процес та розмежування видів діяльності, щоб мінімізувати ризик перехресної контамінації;
- достатній простір на столі, що відповідає розміру та вазі приладу СНП для загальних методів молекулярної біології та для зберігання витратних матеріалів, реактивів та наборів;
- належне електропостачання, яке відповідає технічним характеристикам щодо потужності і заходам безпеки, а також джерело безперебійного живлення, що відповідає обраній технології; та
- відповідне робоче та складське середовище, яке відповідає вимогам до температури (кондиціонування повітря або опалення), вологості, висоти над рівнем моря, якості повітря, вентиляції та віброізоляції.

Підготовка зразків включає обробку клінічних зразків або культур, що містять життєздатні МБТК. Її необхідно проводити в лабораторіях, які відповідають прийнятим стандартам рівня біологічної безпеки (РББ), а всі етапи мають виконуватися відповідно до стандартів біологічної безпеки. Наприклад, обробку зразків мокротиння для виділення ДНК необхідно проводити в боксі біологічної безпеки при принаймні РББ 2, а обробку культур – в лабораторії з системою захисту від ТБ (РББ 3) *(21).* Ретельна оцінка практик та процедур щодо біологічної безпеки буде особливо важливою для лабораторій СНП, які не працюють зі зразками або культурами для діагностики ТБ на регулярній основі.

Здатність аналізувати та зберігати великі обсяги даних є критично важливим компонентом застосування СНП. Вимоги до ІТ:

- належні обчислювальні ресурси, у т.ч. комп’ютер(и) для аналізу даних;
- достатній обсяг для зберігання даних (локальні або хмарні сервіси), у т.ч. зовнішнє сховище для резервного копіювання даних;
- відповідні заходи безпеки даних;
- доступ до інструментів аналізу даних;
- наявність співробітників, які мають досвід використання аналітичних інструментів даних СНП;
- ІТ-ресурси та оцінка для встановлення та поточного технічного обслуговування обладнання, програмного забезпечення та мереж;
- мережа та високошвидкісний інтернет; та
- системи передачі даних для поєднання даних СНП з іншими релевантними даними про пацієнта.

Після того, як у місці тестування успішно пройде оцінка готовності, ТРГ та НПТ та/або НРЛДТ мають повідомити про це всіх відповідних зацікавлених сторін.

2.5 Створення оперативного плану із розрахунком вартості впровадження

На основі стратегічних цілей необхідно створити детальний оперативний план із розрахунком вартості. Впровадження СНП має подолати можливі перешкоди, такі як вартість приладів, допоміжного обладнання та витратних матеріалів; вимоги до вдосконалення або створення необхідної лабораторної та мережевої інфраструктури (наприклад, системи транспортування зразків); досвідчений персонал; готові варіанти (біоінформаційного) аналізу даних та зберігання даних; експертна технічна допомога для управління даними та клінічної інтерпретації даних; збереження конфіденційності інформації про пацієнта; та створення системи ЗЯ,

Успішне впровадження плану вимагатиме фінансових та людських ресурсів з боку МОЗ та НПТ за підтримки партнерів-виконавців. Необхідно виділити бюджет для виконання діяльності у співпраці з ключовими партнерами (Додаток 5).

Для ознайомлення з допоміжними ресурсами див. Додатки 1-5.

3. Нормативний аспект

3.1 Визначити вимоги до імпорту
3.2 Провести необхідну верифікацію у країні
3.3 Завершити національну діяльність з регулювання

3.1 Визначення вимог до імпорту

Необхідно проконсультуватися з органами державної влади, щоб визначити відповідні процеси, яких необхідно дотримуватися при імпорті. Країни мають тісно співпрацювати з виробниками або уповноваженими постачальниками послуг щодо обладнання та витратних матеріалів, щоб визначити вимоги до імпорту та реєстрації, а також розпочати верифікацію у країні якщо це необхідно.

3.2 Проведення належних верифікаційних досліджень у країні

Валідаційні дослідження – це широкомасштабні дослідження, що проводяться для встановлення показників ефективності тесту (наприклад, чутливості, специфічності, точності, прогностичних значень позитивних та негативних результатів та надійності). Для методів ТМЧ на основі СНП нещодавно були проведені дослідження в багатьох країнах з метою валідації ефективності ТМЧ на основі СНП. Результати цих досліджень дозволять встановити цільові показники ефективності методу. Залежно від національних вимог до акредитації, деяким країнам доведеться провести додаткові дослідження верифікації для конкретної країни.

Лабораторії, які впроваджують метод, як правило, не потребують повторних широкомасштабних досліджень, але можуть проводити невеликі дослідження верифікації *(22)*. Результати таких досліджень можуть продемонструвати, що лабораторія може досягти тих самих показників ефективності, які були отримані під час досліджень валідації, за допомогою тесту, як описано у дослідженнях валідації, та що метод придатний для досліджуваної популяції пацієнтів.

Під час планування дослідження верифікації СНП *(23)* необхідно враховувати таке:

- Потрібен детальний протокол, що визначить кількість та типи зразків для дослідження та критерії, щоб продемонструвати, що лабораторія може досягти запланованих показників. Зразки слід відбирати для оцінки ефективності всього процесу СНП – від виділення ДНК до інтерпретації результатів.

[1] Зверніть увагу, що терміни «валідація» та «верифікація» використовуються як взаємозамінні, що може викликати різночитання. Під час впровадження необхідно зосередитися на невеликих дослідженнях верифікації ефективності ТМЧ на основі СНП у лабораторії СНП.

- Якщо СНП необхідно впровадити в кількох лабораторіях, більш ретельне дослідження верифікації може бути проведено в НРЛДТ (наприклад, 30-50 зразків), з обмеженими дослідженнями верифікації, проведеними в інших лабораторіях, з метою заощадження коштів та ефективності.
- Для верифікації необхідно обрати набір зразків, що надасть результати при порогових значеннях тесту (наприклад, поєднання позитивних та негативних результатів) та дасть різні напівкількісні результати. Зразками для верифікації можуть бути залишки мокротиння або заморожені зразки мокротиння з відомими результатами, збережені клінічні ізоляти або панелі перевірки кваліфікації. Країни повинні обрати штами для верифікації на основі локальних епідеміологічних даних.
- Відтворюваність та повторюваність можна оцінити шляхом тестування трьох еталонних зразків по три-п’ять разів.
- Необхідно розробити звіт про верифікацію, порівняти спостережувані показники ефективності з опублікованою ефективністю та прийняти рішення щодо прийняття.

3.3 Завершити національну діяльність з регулювання

Країни мають тісно співпрацювати з відповідними органами державної влади, виробниками або уповноваженими постачальниками послуг, якщо це необхідно для виконання будь-яких вимог державного регуляторного органу. Повинен пройти відповідний проміжок часу між поданням заяви та наданням будь-яких необхідних додаткових доказів.

4. Обладнання

4.1 Обрати, придбати, встановити та налаштувати обладнання

4.2 Оцінити готовність центру тестування та забезпечити безпечний та функціональний центр тестування

4.1 Обрати, придбати, встановити та налаштувати обладнання

Важливим етапом у процесі впровадження є вибір відповідного приладу секвенування, який відповідатиме призначенню СНП. Прилади для СНП суттєво відрізняються за хімічними реагентами, пропускною здатністю, ціною, часом до завершення циклу секвенування та довжиною зчитування СНП. Вибір приладу для країни залежатиме від призначення СНП. Загалом, краще обрати прилад для секвенування, який є широкодоступним і має хорошу локальну логістику та технічну підтримку. Обраний прилад також повинен демонструвати достовірно низький коефіцієнт помилок та обробляти зразки з високою або низькою пропускною здатністю, залежно від конкретних потреб лабораторії. У Додатку 6 представлено список наявних доступних у продажу приладів для СНП. Див. резюме та огляди приладів для СНП в актуальних публікаціях *(1, 17, 24).*

Крім приладу для секвенування, для виділення ДНК, підготовки бібліотеки фрагментів ДНК та перевірки якості також знадобиться спеціальне обладнання. Важливі допоміжні прилади:

- автоматизований прилад для виділення ДНК (виділення також можливе вручну);
- прилад для оцінки кількості та якості ДНК;
- аналізатор фрагментів ДНК; та
- термоциклер.

Незалежно від технології СНП, більшість з них вимагає встановлення приладу виробником. Питання, які необхідно розглянути під час налаштування, включають джерело живлення та опції резервного копіювання, підключення до джерела живлення, обчислювальна техніка та програмне забезпечення, плани технічного обслуговування (наприклад, щотижневі, щомісячні або передзапускові перевірки), гарантію на обладнання та необхідну підготовку. У Додатку 6 представлені посилання на актуальні ресурси щодо встановлення для різних виробників приладів НГС.

4.2 Оцінити готовність центру тестування та забезпечити безпечний та функціональний центр тестування

Вибір однієї або кількох лабораторій для впровадження СНП, як правило, визначається НПТ або НРЛДТ за погодженням з ТРГ на основі таких факторів, як очікуване використання СНП (важливо підкреслити, що така технологія може бути впроваджена для програми для лікування інших захворювань, таких як ВІЛ, АМР тощо), епідеміологія ТБ та кількість випадків, географічні фактори, очікуване навантаження

СНП, лабораторний та IT-потенціал, а також ефективність мереж перенаправлення. Перед тестуванням клінічних зразків кожен заклад необхідно оцінити на предмет готовності (див. приклад у Додатку 4). Крім того, необхідно регулярно перевіряти існуючі лабораторії щодо безпеки та функціональності.

Країни можуть вирішити впровадити ТМЧ на основі СНП для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ спочатку в центральному закладі (наприклад, НРЛДТ) через капітальні витрати та необхідні оцінки та ресурси. Впровадження ТМЧ на основі СНП для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ в НРЛДТ дозволить отримати знання, навички та досвід НРЛДТ, а також створити технічну та біоінформаційну інфраструктуру, яка може стати міцною основою для розширення послуг СНП у додаткових лабораторіях або для додаткового призначення в майбутньому.

У лабораторії впровадження СНП прилади для тестування будуть належним чином розміщені в чистому, безпечному та відповідному місці (наприклад, на вібростійкому столі, що не знаходиться безпосередньо під кондиціонером). Більшість приладів вимагають безперебійного джерела живлення та відповідних умов роботи та зберігання (контрольована вологість та температура). У безпечному середовищі, згідно з рекомендаціями ВООЗ з біобезпеки (21) для проведення діагностичного тесту буде забезпечено належну вентиляції, використовуватимуться відповідні засоби індивідуального захисту, а біологічні відходи утилізуватимуться безпечно та відповідно до нормативних вимог. Неможливість забезпечити безпечне та функціональне робоче середовище може вплинути на якість та надійність тестування. Див. контрольний список щодо встановлення в Додатку 7.

5. Витратні матеріали

5.1 Переглянути процедури прогнозування, замовлення та розподілу

5.2 Розробити процедури моніторингу якості та терміну зберігання реактивів

5.1 Переглянути процедури прогнозування, замовлення та розподілу

Безперебійна доступність реактивів у місці тестування має важливе значення для розвитку технічного потенціалу на ранніх етапах впровадження (тобто, щоб уникнути тривалих затримок між підготовкою та доступністю реактивів), а також для забезпечення належного обслуговування під час рутинного використання для епідеміологічного нагляду або веденні пацієнтів.

Заходи для забезпечення безперебійного постачання реагентів:

- визначення вимог до реактивів, витратних матеріалів та обладнання уповноваженими співробітниками лабораторії;
- належне визначення періоду імпорту та розподілу в країні, щоб забезпечити достатній термін придатності реагентів після доставки у місця тестування;
- моніторинг споживання, відстеження термінів придатності конкретних реагентів та прогнозування потреб, щоб уникнути закінчення терміну придатності або вичерпання запасів;
- гарантія того, що персонал пройшов підготовку та було встановлено обладнання перед відправленням реактивів; та
- постійний моніторинг усіх етапів ланцюжка закупівель та постачання для забезпечення дотримання запланованого графіку.

Стратегії закупівель та розподілу необхідно переглядати на регулярній основі, щоб переконатися, що вони відповідають потребам та поточній ситуації. Виробники СНП, як правило, підтримують регіональні центри дистрибуції та підтримки, які допомагають полегшити процес закупівлі та доставку товарів для країн конкретного регіону.

5.2 Розробити процедури моніторингу якості та терміну зберігання реактивів

Залежно від обраного приладу для секвенування та робочого процесу, лабораторія-учасник повинна придбати та обслуговувати витратні матеріали від різних торгових партнерів (див. необхідне обладнання та реактиви у Додатку 8). Керівники лабораторії СНП мають розробити процедури моніторингу якості та терміну зберігання реактивів на основі рекомендацій виробника, щоб отримувати високоякісні дані про секвенування. Крім того, лабораторія має впровадити СОП про поводження з реагентами та хімікатами, щоб забезпечити як якість, так і безпеку.

6. Необхідні документи та процедури

6.1 Створити необхідні документи

6.2 Розробити СОП

6.1 Створити необхідні документи

Необхідно створити або оновити необхідну документацію щодо механізмів управління, комунікації, моніторингу, обов'язків, підзвітності та журналів делегування повноважень, щоб відобразити використання ТМЧ на основі СНП у системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ. Див. інформацію про необхідні документи для системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ у *«Керівництві ВООЗ щодо епідеміологічного нагляду за лікарською стійкістю при туберкульозі» (2)*.

6.2 Розробити СОП

На початку процесу планування буде визначено застосування СНП для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ (розділ 2) та обрано прилад та систему для СНП (розділ 4). На основі цих виборів необхідно визначити, обрати, розробити або налаштувати процедури щодо:

- відбору пацієнтів, які будуть включені до епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ на основі СНП;
- забору, обробки, зберігання та транспортування зразків до лабораторії СНП;
- лабораторного тестування (наприклад, обробки зразків, виділення ДНК, підготовки бібліотеки фрагментів ДНК та секвенування);
- аналізу та обміну даними (розділ 7);
- контролю процесу (внутрішній КЯ) та ЗОЯ (розділ 8); та
- реєстрації та звітування про результати (розділ 9).

Важливо мати чітко визначений вичерпний набір СОП (Таблиця 6.1). СОП мають включати всі аспекти процесів лабораторного тестування – від забору зразків до звітування про результати. Враховуючи складність робочого процесу та потенційно високі витрати на помилку, суворе дотримання СОП є важливим для забезпечення високоякісних результатів. Крім лабораторних СОП для відбору пацієнтів для СНП та збору, реєстрації та звітування про інші метадані знадобляться рекомендації та відповідні СОП.

Таблиця 6.1 СОП, пов'язані з лабораторним тестуванням.

Процес	Опис СОП
Забір зразків	Визначити типи зразків, процедури забору, вимоги до обсягу та якості, а також вимоги до маркування
Обробка та зберігання	Описати процедури щодо обробки та зберігання зразків перед транспортуванням до лабораторії СНП
Перенаправлення зразків	Визначити вимоги та процедури щодо пакування та транспортування – див *«Керівництво ГЛІ з систем перенаправлення зразків для діагностики туберкульозу і інтегрованих мереж» (20)*
Отримання та реєстрація зразків	Описати процедури щодо проведення перевірки якості, присвоєння номера лабораторного зразка, введення відповідного зразка та інформації про пацієнта в лабораторну інформаційну систему та, за необхідності, обробки та зберігання зразка до початку процесу СНП
Обробка зразків	Визначати процедури щодо обробки зразків (наприклад, мокротиння або культури) під час підготовки до етапу виділення ДНК, а також вимоги до якості та кількості
Виділення ДНК	Визначати процедури щодо виділення ДНК для підготовки бібліотеки фрагментів ДНК, а також вимоги до якості та кількості
Підготовка бібліотеки фрагментів ДНК	Визначити процедури щодо підготовки бібліотеки фрагментів ДНК, обробки зразків для секвенування, а також вимоги до якості та кількості
СНП	Описати протокол СНП та перевірку якості та вимоги до даних (наприклад, формат або передача) для біоінформаційних процедур
Аналіз даних	Визначити програми та процедури, що використовуються для аналізу даних, інтерпретації варіантів послідовності, перевірки якості та забезпечення безпеки та конфіденційності даних
Реєстрація та звітування	Визначити процедури та форми реєстрації та звітування про результати
ЗОЯ	Описати процедури щодо проведення та участі у програмі ЗОЯ

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота; ЗОЯ – зовнішня оцінка якості; СНП – секвенування наступного покоління; СОП – стандартна операційна процедура; ТБ – туберкульоз

Деякі процедури СНП засновані на протоколах виробника, що входять до комерційних наборів (наприклад, набір для підготовки бібліотеки фрагментів ДНК). Необхідно розробити інші СОП. Країнам може знадобитися технічна допомога для розробки СОП від лабораторії, яка наразі проводить СНП.

7. Дані

7.1 Планувати зберігання та обробку даних

7.2 Обрати аналітичні інструменти даних

7.3 Розробити процедури спільного використання даних та забезпечення конфіденційності

У цьому розділі узагальнені вимоги до зберігання даних, аналітичні інструменти та протоколи спільного використання даних. Див. детальну інформацію про ці критичні елементи процесів СНП у керівництві *«Використання технології секвенування наступного покоління для виявлення мутацій, пов'язаних із лікарською стійкістю у мікобактеріях туберкульозного комплексу: технічне керівництво» (1)*. Може знадобитися технічна допомога фахівця в області ІТ або відділу ІТ. Контрольний список щодо оцінки готовності ІТ та даних включено до контрольного списку щодо готовності лабораторії в Додатку 3.

7.1 Планувати зберігання та обробку даних

Належне безпечне зберігання даних має важливе значення для успішного впровадження СНП. Під час кожного циклу СНП можуть генеруватись тисячі мегабайт даних (Додаток 9). Наприклад, коли використовуються стаціонарні платформи СНП, генерується 7,5-15 гігабайт (Гб) даних протягом 24-48 годин. Цикл секвенування може включати до 24-48 зразків для ПГС або 96 зразків для цільового СНП. Для ПГС загальний розархівований розмір необроблених файлів послідовності (файли FASTQ) для кожного зразка, як правило, становить більше 350 мегабайт (Мб), щоб забезпечити мінімальну середню глибину охоплення (30-кратну), якщо більше 95 % зчитувань відображаються на референтний геном ТБ. Файли FASTQ для кожного зразка при цільовому СНП, як правило, менші. Велику кількість даних, згенерованих для кожного зразка, необхідно надійно зберігати (як правило, у вигляді стиснутих або заархівованих файлів FASTQ), регулярно створювати резервні копії (в двох місцях) та обробляти в захищених системах для забезпечення доступності даних, безпеки та відстежуваності. Жорстких дисків на платформах СНП (як правило, 500 Гб) недостатньо для зберігання необроблених даних про секвенування, згенерованих протягом кількох циклів.

Зберігати дані можна на жорстких дисках комп'ютера або зовнішніх жорстких дисках (жорсткий диск об'ємом 1 терабайт може зберігати файли ПГС до 1500 зразків); USB-флеш-накопичувачах великої ємності (також відомих як карти пам'яті або флеш-накопичувачі); локальному комп'ютерному кластері; та хмарних сервісах (наприклад, Illumina BaseSpace, Google Cloud та Amazon Drive). Кращим варіантом є хмарні сервіси. Загальнодоступні онлайн-бази даних (наприклад, Sequence Read Archive або European Nucleotide Archive) можна використовувати для архівування послідовностей. Варіанти зберігання даних відрізняються за вартістю, простотою використання, вимогами до апаратного та програмного забезпечення, віддаленим доступом, потребами в передачі даних (наприклад, швидкість Інтернет-з'єднання), протоколами шифрування даних, контролем доступу, відповідними форматами файлів та потребою в локальному ІТ-забезпеченні. Деякі варіанти зберігання даних можуть потребувати договорів про спільне використання даних та правової бази, особливо якщо дані необхідно зберігати за межами країни.

Наявний досвід впровадження СНП у КНСД демонструє, що підтримка локальних серверів у країні для безпечного та надійного зберігання даних має як переваги, так і недоліки. Для зберігання даних локальні сервіси можуть бути дорожчими та складнішими в обслуговуванні, ніж хмарні сервіси. Однак проведення аналізу даних СНП на локальних серверах може бути менш дорогим, ніж використання хмарних сервісів.

Локальні сервери демонструють високий рівень безпеки даних та високу швидкість завантаження даних без підключення до Інтернету. Налаштування системи та резервне копіювання здійснюється повністю, як і обчислювальна потужність, коли центральний процесор може працювати з графічним процесором, щоб збільшити пропускну здатність даних та кількість одночасних обчислень в рамках призначення (тобто, одночасний аналіз декількох файлів послідовності). Локальні сервери вимагають оплати апаратного забезпечення та інфраструктури, а також матеріально-технічної бази, постійної підтримки та технічного обслуговування.

Хмарний сервіс – це віртуальне середовище, доступ до якого здійснюється через Інтернет. Користувач орендує місце на сервері у провайдера. Це дозволяє легко регулювати простір для зберігання та обчислювальну потужність за допомогою розподільного підходу. Ресурси можна збільшувати або зменшувати, не потребує вкладення в інфраструктуру, віртуальний простір, технічне обслуговування та модернізація. Однак користувачі не можуть отримати доступ до хмарних сервісів без підключення до Інтернету, а зберігання або аналіз великої кількості даних про секвенування може бути дорогим. У Таблиці 7.1 узагальнені варіанти зберігання даних СНП.

Незалежно від обраного варіанту зберігання даних, лабораторії повинні впровадити відповідні процеси забезпечення конфіденційності даних пацієнтів. Необхідно проконсультуватися з фахівцями в області ІТ для розробки та вибору варіанту, що найкраще відповідає потребам лабораторії та програми та відповідає вимогам застосовних державних нормативів та керівництв.

7.2 Обрати аналітичні інструменти

За останні роки з’явилося багато доступних у продажу та загальнодоступних аналітичних інструментів, які здійснюють аналіз даних СНП МБТК, доступних як для нефахівців, так і для фахівців з біоінформатики *(1)*. Деякі з найпоширеніших біоінформаційних інстументів для даних СНП ТБ включають такі веб-сервери, як PhyResSE, TBProfiler, ResFinder, Mykrobe, genTB, і програмні забезпечення, такі як KvarQ, Clockwork (інструмент CRyPTIC) та платформа ReSeqTB *(23)*. Для досвідчених користувачів представлено багато комерційних або безкоштовних програм для аналізу даних послідовності. Більшість із цих приладів здатні аналізувати локальні або хмарні необроблені дані секвенування, щоб виявити мутації та пов’язувати ці мутації з фенотипами лікарської стійкості для користувачів без досвіду. У розділі «Методи» *«Каталогу ВООЗ щодо мутацій у мікобактеріях туберкульозного комплексу та їхнього зв’язку з лікарською стійкістю» (15)* наведено узгоджену інформацію щодо обраних показників біоінформаційного аналізу за допомогою інструменту Clockwork.

Інтерпретація та звітування про варіанти послідовності мають відповідати вимогам міжнародних рекомендацій та стандартам, як описано в каталозі ВООЗ *(15)*, оновлена версія якого буде опублікована в 2023 році.

Фактори, які необхідно враховувати при виборі аналітичного інструменту або інструментів, які найкраще підходять для даних СНП, включають сумісність інструменту з даними, виведеними приладом для СНП,

Таблиця 7.1 Варіанти зберігання даних про СНП

Варіанти зберігання даних	Локальні диски	Локальний комп'ютерний кластер	Хмарний сервіс
Апаратне забезпечення	Зовнішні або USB-флеш-накопичувачі	Декілька комп'ютерів та підключення до мережі Ethernet	Апаратне забезпечення для підключення до Інтернету
Початкові капітальні витрати	Низькі	Залежить від кількості комп'ютерів та з'єднань	Низькі (Інтернет-з'єднання)
Потрібна локальна інфраструктура та оцінка IT	Незначні	Складне налаштування та технічне обслуговування мережі та матеріально-технічної бази для комп'ютерного кластера	Підтримка доступу в Інтернет; постійна підтримка власників програмного та апаратного забезпечення
Витрати на експлуатацію	Низькі	Технічне обслуговування мережі локальним персоналом в області IT	Абонентська плата за зберігання; плата за доступ до Інтернету
Ємність	Відносно мала	Середня	Велика
Простота у використання	Для щоденного або щотижневого резервного копіювання та пошуку даних потрібні знання та досвід роботи на комп'ютері	Простий для кінцевого користувача, але складний для персоналу в області IT	Простий
Ризик втрати даних	Втрата можлива у разі пошкодження або крадіжки накопичувача	Залежить від місцевої інфраструктури IT	Втрата є малоймовірною; надійне зберігання
Резервне копіювання	Може бути автоматизований; відповідальність співробітників лабораторії	Відповідальність керівника кластера	Автоматично виконується постачальником хмарних сервісів
Захист та управління доступом	Залежить від користувача. Накопичувачі повинні бути захищені паролем	Залежить від локальної мережі та має бути захищений паролем	Надійний захист та управління доступом
Віддалений доступ	Ні	Тільки за наявності віддаленого доступу до локального кластера	Так
Для передачі даних потрібен стабільний високошвидкісний Інтернет	Ні	Ні	Так
Сприйнятливий до вірусів	Так	Залежить від локальних IT	Ні
Спільне використання даних	Без особливих умов	Контролюється локальними IT	Може знадобитися спеціальний договір для дотримання національних стандартів щодо конфіденційності та використання даних пацієнтів
Зберігання даних за межами країни	Не застосовується	Не застосовується	Може бути заборонено; але постачальники хмарних сервісів можуть надати доступ до центру запису, розташований у країні
Обчислювальна потужність	Не застосовується	Гнучкість – модулі можна додавати відповідно до вимог до обчислення; можливість високоякісних обчислень	Велика ємність, підвищена гнучкість, масштабованість та на вимогу

тип інформації, яку повертає аналітичний інструмент, обчислювальні ресурси та біоінформатики, необхідні на місцевому рівні, а також час, необхідний для завершення аналізу.

Для лабораторій із надійною біоінформаційною підтримкою аналіз даних СНП можна проводити за допомогою адаптованого для лабораторії набору програмного забезпечення з відкритим вихідним кодом, запрограмованого для спільної роботи в аналітичному інструменті (наприклад, MTBSeq) *(25)*. Це дозволяє лабораторії налаштувати аналітичний інстумент та виконувати аналізи, які неможливі на інших інструментах.

Верифікаційне дослідження біоінформаційного інструменту, особливо спеціальних інструментів, необхідно проводити перед його використанням зі зразками пацієнтів. Доступні керівництва щодо проведення верифікаційного дослідження для біоінформаційного інструменту *(26)*. Повторна верифікація може знадобитися у разі внесення значних змін (наприклад, додавання нового гена-мішені або мутації, пов’язані з резистентністю) у біоінформаційний інструмент.

7.3 Розробити процедури спільного використання даних та забезпечення конфіденційності

Оскільки СНП генерує послідовності будь-якої ДНК, наявної у зразку, лабораторії повинні з обережністю працювати з даними про послідовність, отриманими з клінічних зразків людини (наприклад, зразків мокротиння, які можуть містити значну кількість ДНК людини). Наразі дві особливості процедур СНП ТБ зменшують це занепокоєння: процес ізоляції бактерій шляхом посіву повинен усунути ризик секвенування будь-якої ДНК людини, а стадія ампліфікації або захоплення, яка використовується при обробці клінічних зразків для цСНП, мінімізує кількість людської ДНК, яка потрапяє в реакцію секвенування. Крім того, більшість біоінформаційних інструментів включають етапи видалення зчитувань будь-яких послідовностей, які відповідають геному людини, перед тим, як надавати дані секвенування ТБ.

Епідеміологічний нагляд на основі СНП дозволяє контролювати поширеність мутацій, пов’язаних зі стійкістю до існуючих лікарських засобів, виявляти рідкісні варіанти та надає дані, які допомагають виявити нові мутації, пов’язані з фенотипічною стійкістю до нових препаратів. Щоб отримати таку інформацію, результати епідеміологічного нагляду, як правило, аналізують та публікують як агреговані дані, а не як дані про окремі випадки. Тим не менш, мають бути встановлені процедури для інформування пацієнтів про всі плани щодо використання даних СНП та будь-яких пов’язані з ними метаданих, а також про їхні права на захист даних. Права пацієнта щодо використання його/її персональної генетичної інформації мають бути захищені. Інформована згода може знадобитися для обміну даними СНП, зберігання даних у загальнодоступних базах даних або будь-якому майбутнього використання їхніх клінічних зразків. Необхідно отримати місцеву етичну експертизу та схвалення місцевих або національних комітетів з етики або інституційних наглядових рад, а також дотримуватися місцевих і національних правил і норм.

Важливо, щоб дані секвенування можна було пов’язати з іншими відповідними метаданими для проведення необхідного епідеміологічного аналізу. Рішення щодо зв'язку даних повинні бути прийняті до впровадження СНП, а унікальний ідентифікаційний номер має використовуватися в усіх формах та в усіх базах даних. Кожен ідентифікаційний номер має бути пов’язаний лише з однією особою, а кожному учаснику має бути присвоєний лише один номер.

8. Забезпечення, контроль та оцінка якості

8.1 Впровадити комплексну програму ЗЯ
8.2 Встановити та здійснювати контроль якості
8.3 Впровадити програму ЗОЯ
8.4 Контролювати та аналізувати показники якості

8.1 Впровадити комплексну програму забезпечення якості

Для забезпечення точності, надійності та достовірності лабораторних результатів потрібна комплексна програма ЗЯ або управління якістю. Основні елементи системи ЗЯ:

- СОПи, підготовка та оцінка компетентності;
- верифікація приладів;
- технічне обслуговування обладнання;
- валідація або верифікація методу;
- КЯ;
- тестування партій (також відоме як вхідний КЯ або тестування нової серії);
- ЗОЯ;
- моніторинг показників якості; та
- постійне покращення якості.

Детальний розгляд цих елементів викладений у *«Практичному керівництві ГЛІ з підсилення лабораторій з діагностики туберкульозу» (27).* Див. приклади показників якості та прогресу, що стосуються епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ та досліджень зокрема у *«Керівництві ВООЗ щодо епідеміологічного нагляду за лікарською стійкістю при туберкульозі» (2).* У цьому розділі описані особливості КЯ, ЗОЯ та моніторингу показників якості на основі СНП.

8.2 Встановити та здійснювати контроль якості

Через складність робочого процесу СНП та відсутність на сьогодні доступних у продажу готових продуктів, особливо важливо проводити перевірку якості після кожного з основних етапів процесу (детальніше у Додатку 10). Складові перевірки:

- *зразки* – оцінити джерело, кількість та якість вихідного зразка (наприклад, зразка мокротиння);

- *виділення ДНК* – оцінити якість та кількість виділеної ДНК;
- *підготовка бібліотеки фрагментів ДНК* – оцінити якість та кількість створеної бібліотеки;
- *секвенування* – оцінити якість прогону та визначення послідовності;
- *складання та аналіз послідовностей* – оцінити відсоток покриття, глибину покриття та показники якості картування; та
- *визначення варіантів* – оцінити показник якості визначення варіантів, зміщення ланцюгів та частоти алелів.

Цільове або порогове значення (наприклад, мінімальна необхідна кількість ДНК) для перевірки якості буде залежати від методу (цСНП або ПГС), набору для підготовки бібліотеки, приладу для СНП та аналітичного інструмента. Детальну інформацію про перевірку якості СНП можна знайти у керівництві *«Використання технології секвенування наступного покоління для виявлення мутацій, пов'язаних із лікарською стійкістю у мікобактеріях туберкульозного комплексу: технічне керівництво» (1)*. Може знадобитися технічна допомога від лабораторії з досвідом використання секвенування, щоб допомогти лабораторії-учаснику визначити цільові значення.

Внутрішній КЯ має включати використання зразка, що не містить ДНК (наприклад, лише воду або буфер), в якості негативного контролю у кожній партії виділення ДНК, та використання геномної ДНК H37Rv або іншого референтного геному (наприклад, бактерія *M. bovis* Кальметта-Герена [БЦЖ] або референтний штам ЗОЯ) в якості контролю для підготовки бібліотеки та секвенування.

8.3 Впровадити програму ЗОЯ

Програма ЗОЯ включає перевірку кваліфікації, повторну перевірку або міжлабораторні порівняння (одного з цих підходів, як правило, достатньо); регулярний виїзний нагляд на мсці; а також своєчасний зворотний зв'язок, коригувальні заходи та контроль за їхнім виконанням. Невід'ємною частиною програми ЗОЯ є (виїздна) підтримка, що надається лабораторіям з низькими показниками ЗОЯ.

Перевірка компетентності

Перевірка компетентності порівнює результати тестування на місці з еталонним результатом (і з іншими лабораторними результатами для тієї ж панелі зразків), щоб визначити співставність з результатами інших лабораторій. Мета:

- виявити лабораторії з серйозними недоліками щодо тестування;
- надати цільову підтримку лабораторіям з найнижчою ефективністю; та
- оцінити компетентність користувачів після навчання.

Для багатьох лабораторних тестів програма ЗОЯ включає перевірку компетентності для визначення якості результатів, отриманих на місці тестування. Не зважаючи на наявність кількох добре вивчених штамів МБТК (наприклад, штамів, які використовуються мережею ССНРЛДТ для фенотипового ТМЧ), офіційна програма перевірки кваліфікації для СНП МБТК ще не розроблена. Країни повинні зв'язатися з місцевою ССНРЛДТ, щоб обговорити варіанти проведення перевірки кваліфікації.

Нещодавно Європейська національна мережа референтних лабораторій з діагностики туберкульозу за фінансової підтримки Європейського центру профілактики та контролю захворювань розробила програму перевірку компетентності

для ПГС ТБ. Ця програма оцінює навички щодо виявлення лікарської стійкості та спорідненості штамів (Додаток 11); вона включає 10 зразків ДНК класу ПГС та 5 електронних наборів даних (файли FASTQ), які надсилаються в європейські референтні лабораторіі -учасниці програми. ДНК, отримані з мікобактеріальних культур, включають зразок, який містить суміш ізоляту, чутливого та стійкого до рифампіцину (50:50). Лабораторії мають повідомляти про мутації, пов'язані зі стійкістю до протитуберкульозних препаратів, та можливий зв'язок цих мутацій з високим або низьким рівнем резистентності; будь-які подібні ізоляти (що вказують на епідеміологічний зв'язок); та генотип штамів. Усі лабораторії-учасниці отримують звіт з детальним описом їхніх результатів. Щоб отримати сертифікат, лабораторії мають набрати 80%.

Повторна перевірка зразків

Міжлабораторні порівняння також можна розглядати як зовнішню оцінку якості. Як правило, вони передбачають повторне тестування зразків в іншій лабораторії, що відповідає стандарту якості. Багато протитуберкульозних лабораторій знайомі з цим підходом (так звана «сліпа повторна перевірка»), оскільки він широко застосовується для ЗОЯ мікроскопії мазка на кислотостійкі бактерії (КСБ). Країни повинні зв'язатися зі своєю ССНРЛДТ, щоб обговорити варіанти можливість проведення міжлабораторних порівнянь.

Повторне тестування еталонним методом

Іншим варіантом підходу до повторної перевірки є тестування підмножини зразків за допомогою СНП та еталонного методу (наприклад, фенотипового ТМЧ) у тій самій або іншій лабораторії. Для обох методів тестування, як правило, використовується 10 % зразків. Цей підхід оцінює не якість секвенування, а узгодженість між двома методами щодо виявлення лікарської стійкості. Неузгоджені результати необхідно ретельно тлумачити, оскільки розбіжності можуть бути спричинені обмеженнями методу СНП або еталонного методу.

Моніторингові візити на місця

Проведення моніторингових візитів на місця для оцінки та навчання є особливо важливими на ранніх стадіях впровадження нового тесту або процедури, оскільки вони забезпечують мотивацію та підтримку персоналу. Такі візити також є хорошою можливістю для підвищення кваліфікації, наставництва, консультацій щодо виявлення та усунення проблем та технічних оновлень. Міцні зв'язки між користувачами СНП сприяють швидкому інформуванню про будь-які проблеми та дозволяють швидко виявляти та усувати несправності, здійснювати перепідготовку та вживати коригувальні дії. Моніторингові візити на місця повинні бути задокументовані з використанням стандартних контрольних опитувальників для забезпечення узгодженості та повноти інформації, а також для забезпечення моніторингу тенденцій та контролю за виконанням рекомендацій та коригувальних дій. Програма візиту вимагає грунтовного планування та ресурсів (як фінансових, так і людських).

Для країн, які впроваджують СНП у національній лабораторії, моніторингові візити можуть проводити фахівці СНРЛДТ або інші місцеві чи міжнародні фахівці з СНП (наприклад, технічних партнерів, академічних інститутів або інших програм з діагностики захворювань).

8.4 Контролювати та аналізувати показники якості

Рутинний моніторинг показників якості, також відомих як показники ефективності, є важливим елементом забезпечення якості для будь-якого діагностичного дослідження. Загальні лабораторні показники якості (Таблиця 8.1) рекомендовані у *«Практичному керівництві ГЛІ з підсилення лабораторій з діагностики туберкульозу» (27)*, а показники якості, що застосовуються до лабораторного тестування для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ - в *«Керівництві ВООЗ щодо епідеміологічного нагляду за лікарською стійкістю при туберкульозі» (2)*. Крім того, лабораторії повинні контролювати показники якості специфічні для СНП (Таблиця 8.2). Показники якості необхідно збирати та аналізувати щомісяця або щоквартально з розбивкою за тестами. Ці показники надаються для довідкових цілей; лабораторії повинні переглядати та встановлювати локальні цілі.

Таблиця 8.1 Загальні лабораторні показники якості

Показник	Ціль
Кількість проведених тестів за типом випробувань	Залежить від країни та місця
Порушення при наданні послуги	Немає порушень
– Виснаження запасів	Немає виснаження запасів, що призводить до порушення при наданні послуги
– Час простою обладнання	Немає простою обладнання, що призводить до порушення при наданні послуги
Час обороту	90 % результатів відповідають тест-специфічному часу обробки
Звіт про статистику тестів (показник якості)	100 % звітів заповнено у визначений термін
Результати ЗОЯ	> 90 % панелей ЗОЯ пройдені
Результати КЯ	> 90 % результатів КЯ відповідають очікуваним критеріям
Задоволеність клієнтів	> 80 % опитаних клієнтів задоволені
Продуктивність технічного спеціаліста	Повідомляють про середню кількість тестів, проведених за місяць одним лаборантом; ціль залежить від країни та місця

За матеріалами Глобальної лабораторної ініціативи (2017) *(20)*

Таблиця 8.2 Показники якості СНП

Показник (що аналізується щомісяця)	Опис	Ціль	Коментар
Кількість та частка зразків, які демонструють дані для цільових препаратів, які підлягають інтерпретації	Кількість зразків, які продемонстрували дані, які підлягають інтерпретації, поділена на загальну кількість досліджених зразків	> 90 %	Стратифікація цього показника за препаратами може мати проблеми з окремими генами-мішенями або препаратами
Кількість та частка зразків, досліджених за допомогою СНП, які не пройшли КЯ на будь-якому етапі процесу СНП	Кількість зразків, які не відповідають критеріям КЯ, поділена на загальну кількість оброблених зразків	< 10 %	Розподіл за етапами протоколу, на якому виникла помилка
Кількість та частка зразків із неузгодженими результатами, при порівнянні ТМЧ на основі СНП з фенотиповим ТМЧ[a]	Кількість зразків, у яких результат ТМЧ на основі СНП відрізняється від результату фенотипового ТМЧ, поділена на кількість зразків, досліджених за допомогою СНП та фенотипового ТМЧ	Змінюється залежно від препарату та популяції; цілі, які необхідно встановити для кожного досліджуваного препарату (наприклад, для рифампіцину < 5 %) *(15)*	Стратифікувати за препаратами та методом фенотипового ТМЧ

ТМЧ – тестування медикаментозної чутливості; СНП – секвенування наступного покоління; КЯ – контроль якості.

[a] В алгоритмі 2 на рис. 2.1 (у розділі 2) зразки регулярно досліджуються за допомогою СНП та фенотипового ТМЧ. В алгоритмах, які не включають рутинне тестування другим методом, рекомендується повторне тестування 10 % зразків, досліджених за допомогою СНП другим методом (наприклад, фенотипове ТМЧ) в рамках КЯ.

Структура показників якості включає інструменти збору даних. Країни повинні переглянути доступні інструменти, щоб визначити, які дані вже збираються, а які доступні інструменти можна переглянути для збору необхідних даних. У деяких випадках можуть знадобитися додаткові інструменти збору даних. Див. список даних та показників якості ТМЧ на основі СНП в Додатку 12.

Частота збору даних для цих показників має визначатися з урахуванням необхідних ресурсів та графіком зустрічей, під час яких ці дані можуть бути переглянуті. Частий перегляд показників має важливе значення для своєчасного усунення будь-яких невідповідностей або підвищення прогресу в досягненні цільових індикаторів та внесення операційних змін.

Програми повинні встановити вихідний рівень для всіх показників, що для деяких показників можливе лише після розробки та впровадження нових інструментів збору даних. Цілі повинні бути встановлені для кожного показника; цільовим індикатором може бути абсолютна кількість або частка об’єктів, які відповідають певному критерію. На національному рівні необхідно періодично переглядати прогрес досягнення цілей. Крім того, програма має критично оцінювати причини недосягнення цілей, вживати коригувальні заходи та переглядати цілі або терміни, за необхідності.

Див. допоміжні ресурси для цього розділу в Додатках 10-12.

9. Реєстрація та звітування

9.1 Переглянути форми збору даних та заявок на тестування

9.2 Створити та переглянути форми звітування про тестування медикаментозної чутливості на основі технології СНП

9.3 Переглянути лабораторні реєстри та реєстри епідеміологічного нагляду

9.4 Додати послідовності МБТК до бази даних про секвенування туберкульозу ВООЗ

9.1 Переглянути форми збору даних та направлень на тестування

Залежно від поточного формату інструментів збору даних у країні та форм направлень на тестування, що використовуються для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ, може знадобитися перегляд з метою впровадження СНП.

Оскільки дані пацієнтів (також відомі як метадані) мають важливе значення для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ та правильної інтерпретації результатів СНП, програми повинні реєструвати цю інформацію у формах збору даних та направленнях на дослідження. У багатьох країнах поля для заповнення таких даних вже представлені у формах, але ці поля заповнені неповністю або неправильно. Під час навчання клінічного персоналу та лабораторії необхідно переконатися, що форми заповнюються правильно та повністю. Країни повинні визначити найефективніший спосіб оновлення форм відповідно до власної ситуації.

В усіх формах та в усіх базах даних необхідно використовувати унікальний ідентифікаційний номер. Кожен ідентифікаційний номер має бути пов’язаний лише з однією особою, а кожному учаснику має бути присвоєний лише один номер.

9.2 Створити та переглянути форми звітування про тестування медикаментозної чутливості на основі технології СНП

Важливим першим етапом ТРГ буде визначення інформації, яка буде надаватися системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ. Тип інформації може залежати від прогнозування фенотипічної стійкості (аналогічно тому, що міститься у звіті про фенотипове ТМЧ (лікарсько-чутливий або лікарсько-стійкий ТБ)) у переліку виявлених конкретних мутацій (наприклад, для моніторингу тенденцій у мутаціях, що демонструють резистентність, виявлення низькочастотних варіантів або оцінки розподілу мінімальних інгібуючих концентрацій [МІК]), у вичерпному переліку щодо молекулярно-епідеміологічної інформації (для моніторингу кластеризації та динаміки передачі). У формах, що використовуються для звітування про результати ТМЧ на основі СНП, необхідно узгодити необхідність передачі великого обсягу інформації, отриманої за допомогою СНП, та інформації, яка є важливою для інтерпретації та використання результатів у системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ.

Рішення про включення інформації до форми звітування про СНП має бути засноване на результатах аналізів, визначених у протоколі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ. Для задоволення потреб в інформації, шаблон звітування може включати розділи, що містять таку інформацію (Додаток 13):

- Підхід до секвенування:
  - тип секвенування (ПГС або цСНП);
  - платформа секвенування;
  - біоінформаційне програмне забезпечення, інтрумент та версія, що використовуються для аналізу;
  - інформація про якість результатів СНП (наприклад, середня глибина охоплення або показник якості).
- Досліджувані препарати та гени, виявлені мутації:
  - досліджувані препарати, включені до профілю лікарської стійкості;
  - відомий гени-мішені, з якими асоційована лікарська стійкість, та виявлення відповідних локусів;
  - виявлені мутації, в т.ч.:
    - частка (%) алелей резистентності в досліджуваних локусах (для виявлення змішаних інфекцій, за наявності);
    - тип мутації (наприклад, зміна амінокислоти, мутація промотора, інсерція або делеція);
    - ефект кодування (заміни синонімічні, несинонімічні або зсув рамки);
    - зміни амінокислот (у разі несинонімічних замін).
- Прогнозування фенотипічної стійкості:
  - оцінка достовірності виявлених мутацій (наприклад, пов'язаних з резистентністю, не пов'язаних з резистентністю або невизначеного значення);
  - профіль лікарської стійкості (остаточна класифікація на лікарсько-чутливий або лікарсько-стійкий);
  - прогнозування низького або високого рівня резистентності, за можливості.
- Генотип штаму:
  - інформація про філогенетичну лінію, сублінію або локальний штам;
  - виявлена геномна кластеризація (за наявності).
- Коментарі (наприклад, щодо спірних або невизначених мутацій).

З метою ЛС-ТБ дослідження детальну інформацію (наприклад, процес секвенування або секвеновані гени) буде визначено в протоколі дослідження, та, можливо, не доведеться відображати її в кожному звіті.

ТРГ може провести семінар із програмними, лабораторними та клінічними фахівцями, щоб стандартизувати форму звітування відповідно до потреб системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ. Форма звітування та база даних епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ повинні містити унікальний ідентифікаційний номер пацієнта, статистичні показники якості (наприклад, ширину та глибину охоплення) та віднесення до лінії для кожного зразка. Для кожного досліджуваного препарату форма звітування та база даних повинні включати інформацію про проаналізовані гени, будь-які виявлені мутації та відповідну оцінку надійності та профіль лікарської стійкості для кожного препарату.

На глобальному консорціумі *(15, 28)* раніше розглядався процес узгодження стандартизації формулювань для звітування про результати ТМЧ на основі NGS та створення загальної форми звітування про результати ТМЧ на основі

СНП (Додаток 13). Незважаючи на те, що консенсусні форми були призначені для звітування клініцистам про результати ТМЧ на основі СНП, вони можуть служити прикладами для розробки форм звітування про інформацію для системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ.

9.3 Переглянути лабораторні реєстри та реєстри епідеміологічного нагляду

Поточні лабораторні та реєстри епідеміологічного нагляду, які базуються системі звітності ВООЗ *(29)* (нову версію буде опубліковано в 2023 році), потрібно буде змінити, щоб реєструвати результати ТМЧ на основі СНП. Країни повинні запровадити стандартизований підхід до реєстрації результатів СНП у лабораторних реєстрах та реєстрах епідеміологічного нагляду в усіх місцях ролведення тестування та клінічних закладах.

Форми для лабораторних журналів також можуть бути змінені. Характер робочого процесу СНП передбачає, що методи, прилади, реактиви та біоінформаційний інстумент, що використовуються для тестування кожного зразка пацієнта, були однаковими та їх можна було б відстежувати.

9.4 Додати послідовності МБТК до бази даних про секвенування туберкульозу ВООЗ

Країнам рекомендується подавати дані про послідовності та відповідні метадані до бази даних ВООЗ щодо секвенування ТБ *(15)*. Для цього можуть знадобитися договори про обмін даних та нормаивно-правова база.

База даних є архівом послідовностей МБТК, який використовується для постійного оновлення каталогу ВООЗ щодо мутацій, з якими асоціюють резистентність *(15)*, відповідає за розробку правил інтерпретації результатів СНП, формує уявлення про стійкість до протитуберкульозних препаратів та повідомляє про вдосконалення існуючих молекулярних тестів та розробку майбутніх діагностичних тестів.

10. Людські ресурси та підготовка

10.1 Створити коло повноважень та посадові інструкції

10.2 Розробити програми підготовки для ключового персоналу

10.3 Проводити підготовку

10.4 Оцінити компетентність

10.5 Забезпечити наставництво та підтримку після підготовки

10.1 Створити коло повноважень та посадові інструкції

Успішне впровадження СНП залежатиме від компетентності, підготовки та досвіду залученого персоналу лабораторії. Необхідно оцінити наявних співробітників на предмет досвіду в галузі молекулярної біології (для виявлення та усунення проблем щодо СНП) та біоінформатики (для аналізу послідовностей).

Посадові інструкції мають чітко визначати фукнції та обов'язки, а також необхідні компетенції та навички, необхідні для співробітників, задіяних у проведенні СНП. Вони необхідні для лаборантів, які проводять секвенування (включаючи виділення ДНК, підготовку бібліотеки та етапи секвенування); співробітників, які проводять аналіз даних (у т.ч. фахівців з біоінформатики); та старшого дослідника або завідуючого лабораторією для нагляду за повним процесом СНП, аналізу результатів та їх інтерпретації, а також дозволу на оприлюднення результатів та передачу їх до системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ (див. приклади кола повноважень в Додатку 14).

10.2 Розробити програми підготовки для ключового персоналу

Основна увага в начанні буде зосереджена на співробітниках лабораторії та фахівцях з біоінформатики, які проводять процедури СНП та аналізують дані. Однак успішне впровадження ТМЧ на основі СНП також вимагатиме підготовки інших співробітників лабораторії, програмного та клінічного персоналу щодо усіх аспектів цього шляху, від відбору пацієнтів для проведення ТМЧ на основі СНП до використання даних СНП для досягнення цілей системи епідеміологічного нагляду.

СНП є передовими технологіями з багатьма аспектами, які будуть незнайомі фахівцям з мікобактеріології, які пройшли підготовку щодо методів класичної мікробіології. Необхідна підготовка або досвід в області молекулярної біології, щоб дозволити фахівцям виявляти та усувати проблеми лабораторних методів СНП. Програма підготовки щодо СНП для співробітників лабораторії може включати (Додаток 15):

- основи молекулярної біології та комп'ютерна грамотність;
- молекулярні основи лікарської стійкості МБТК;

- теорія та наукові основи СНП;
- діагностичний каскад та алгоритми тестування;
- СОПи;
- практичний досвід роботи з лабораторними процесами (наприклад, підготовка зразків, виділення ДНК, підготовка бібліотеки фрагментів ДНК та секвенування);
- використання та оцінка КЯ та перевірки якості;
- програми ЗОЯ;
- основи аналізу даних, включаючи оцінку якості секвенування, визначення профілю лікарської стійкості для всіх досліджуваних препаратів та виявлення родоводів штамів;
- використання лабораторних форм та реєстрів, реєстрація зразків, реєстрація та звіти про результати;
- Належна лабораторна практика, включаючи технічне обслуговування та очищення обладнання, зберігання реактивів, утилізацію відходів, хімічну та біологічну безпеку; та
- виявлення та усунення помилок та проблем.

Програми підготовки для фахівців з біоінформатики та ІТ:

- молекулярні основи лікарської стійкості МБТК;
- теорія та наукові основи СНП;
- вимоги до обчислювальних ресурсів (апаратного та програмного забезпечення), підключення до Інтернету та мережі та зберігання даних;
- процедури та варіанти отримання, обробки, передачі та зберігання даних;
- теорія підходів до аналізу даних СНП та наявних аналітичних інструментів;
- практичні заняття з аналітичними інструментамив; та
- безпека та конфіденційність даних пацієнтів.

Для програмного персоналу, залученого до використання та аналізу результатів СНР для епідеміологічного нагляду, навчальні програми можуть включати

- молекулярні основи лікарської стійкості МБТК;
- теорія та наукові основи СНП;
- діагностичний каскад та алгоритми тестування;
- принципи відбору пацієнтів для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ на основі СНП;
- використання форм збору даних, форм направлення на тестування та реєстрів;
- реєстрація та звітування про результати, включаючи форму про результати ТМЧ на основі СНП; та
- настанови щодо інтерпретації езультатів ТМЧ на основі СНП для епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ.

10.3 Проводити підготовку

Навчання необхідно планувати задовго до впровадження СНП. Воно має включати підготовку співробітників усіх закладів, які відбиратимуть пацієнтів для включення в ТМЧ на основі СНП.

Часто виробники приладів для СНП або уповноважені постачальники послуг проводять навчання щодо технічних аспектів приладів та технологій СНП. Однак така підготовка не включатиме інших суттєвих аспектів (наприклад, національного алгоритму тестування, забору зразків, перенаправлення зразків, реєстрації та звітування про результати, форм та реєстрів), які залишаються відповідальністю НПТ та НРЛДТ.

10.4 Оцінити компетентність

Оцінка компетентності повинна проводитися відразу після навчання та періодично після нього (наприклад, щорічно). Оцінка компетентності повинна включати оцінку знань та навичок для виконання завдань, пов'язаних з аналізом СНП, у т.ч.:

- підготовку обладнання та реактивів;
- доступ до зразка та введення даних;
- обробку зразків;
- виділення ДНК;
- підготовку бібліотеки фрагментів ДНК;
- секвенування;
- обробку, аналіз та інтерпретацію даних; та
- Належну лабораторну практику, включаючи технічне обслуговування та очищення обладнання, зберігання реактивів, утилізацію відходів та безпеку.

Оцінювання має проводити досвідчений користувач СНП або тренер і включати спостереження за учасником, який самостійно виконує необхідні завдання. Див. шаблон оцінки компетентності для СНП у Додатку 16. Як і під час перевірки компетентності, обробки трьох зразків від виділення ДНК до інтерпретації результатів має бути достатньо для оцінки компетентності.

10.5 Забезпечити наставництво та підтримку після підготовки

Наставництво та підтримка після тенінгу, засновані на початковій підготовці, допоможуть у впровадженні СНП та враховуватимуть останні досягнення у цій галузі, що швидко розвивається. Програма підтримки також сприятиме процесу виявлення та усунення помилок та проблем під час впровадження будь-якої нової технології. Можливі джерела наставництва та підтримки:

Декілька компаній-постачальників СНП та їхні дистриб'ютори пропонують сервісні договори на послуги технічної підтримку щодо встановлення, експлуатації та технічного обслуговування приладів; щодо процедур виділення ДНК та наборів для підготовки бібліотек; а також щодо виявлення та усунення проблем в усіх аспектах робочого процесу СНП.

- Мережа ССНРЛДТ ВООЗ надає підтримку НРЛДТ у впровадженні нових методів та інструментів для діагностики та епідеміологічного нагляду за ТБ (у т.ч. СНП), а також в оцінці якості впроваджених (молекулярних) методів.
- Загальнодоступні онлайн-форуми та спільноти щодо СНП[1] можуть допомогти користувачам у розробці та проведенні експериментів щодо цільового СНП, а також в інтерпретації результатів та виявленні та усуненні проблем.
- У деяких країнах співробітники інших програм або дослідницьких лабораторій, які використовують технології СНП, можуть допомагати у використанні СНП та виявленні та усуненні проблем.

11. Моніторинг і оцінка

11.1 Контролювати впровадження технології СНП

11.2 Контролювати та оцінювати вплив технології СНП

11.1 Контролювати впровадження технології СНП

На початковому етапі планування країни повинні визначити низку контрольних показників, які можна застосовувати для моніторингу процесу впровадження. Контрольний список щодо оцінки готовності, представлений в Додатку 3, може допомогти у виборі етапів та індикаторів. За допомогою інформації, наведеної в попередніх розділах, необхідно розробити показники для моніторингу таких аспектів:

- розробка плану із розрахунком вартості впровадження;
- отримання необхідних фінансових ресурсів для впровадження та поточних витрат;
- вирішення будь-яких регуляторних, аспектів імпортування та етичних питань;
- підготовка лабораторії для проведення СНП:
  - модернізація матеріально-технічної бази (наприклад, кількість приміщень, електропостачання та екологічний контроль);
  - придбання та встановлення обладнання;
  - біоінформаційна підтримка;
  - закупівля витратних матеріалів та реактивів;
- розробка СОПів для всіх етапів діагностичного процесу (наприклад, відбір пацієнтів, забір зразків, транспортування зразків, СНП, а також реєстрація та звітування);
- розробка або придбання належних потужностей для зберігання даних та необхідних біоінформаційних та аналітичних інструментів та оцінки;
- розробка та впровадження систем КЯ та ЗОЯ;
- розробка та розповсюдження необхідних форм (наприклад, форми направлення на тестування, лабораторні та клінічні реєстри та форми звітності);
- розвиток людських ресурсів, включаючи підготовку та оцінку компетентності лабораторного та клінічного персоналу з необхідними навичками;
- розробка плану моніторингу впровадження; та
- розробка плану моніторингу та оцінки впливу СНП.

Після впровадження послуги СНП у системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ можна відстежувати шляхом оцінки:

- кількості тестів СНП, проведених у рамках системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ; та
- кількості пацієнтів, для яких результати ТМЧ на основі СНП були передані системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ,

Якість послуг СНП можна оцінювати за допомогою моніторингу перевірок якості та показників якості, описаних у розділі 8.

11.2 Контролювати та оцінювати вплив технології СНП

Сиситема МіО впливу СНП відіграє важливу роль у прийнятті рішень. ТМЧ на основі СНП може покращити процес ТМЧ, особливо для препаратів, для яких немає надійного фенотипового методу ТМЧ, та в лабораторіях, які не мають обладнання та технічного досвіду проведення технічно складних фенотипових методів ТМЧ. Система епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ має вплинути на кількість та частку хворих на ТБ, для яких результати ТМЧ реєструються в системі, а також кількість та частку препаратів, рекомендованих ВООЗ, для яких результати ТМЧ реєструються в системі.

ТРГ має визначити цілі включення ТМЧ на основі СНП у систему епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ, чи то для безперервного епідеміологічного нагляду, чи то для періодичного дослідження. Для кожної цілі ТРГ має розробити підсумкові показники для оцінки впливу. Для кожного підсумкового показника ТРГ має визначити мету, ціль, завдання, елементи даних, джерела даних, спосіб його розрахунку, індикатори процесу та відповідні елементи даних, які впливають на його отримання. Показники, як правило, аналізують щоквартально або щорічно, а також визначають та досліджують тенденції. Вихідним рівнем для кожного показника можуть бути результати використання попереднього алгоритму лабораторного тестування (наприклад, фенотипового ТМЧ). Впровадження ТМЧ на основі СНП у систему епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ може призвести до збільшення кожного з показників.

Як правило, основна мета впровадження ТМЧ на основі СНП – покращити повноту результатів ТМЧ, зареєстрованих у системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ. Див. можливі підсумкові показники для оцінки цієї мети у Таблиці 11.1. У Додатку 17 наведено приклад підсумкового індикатора, у якому описано мету, завдання, елементи даних, джерела даних, обчислення, показники процесу та відповідні елементи даних, які впливають на показник. Поглиблений аналіз показників процесу може допомогти у дослідженнях для подальшого виявлення впливу ТМЧ на основі СНП на результат та визначення варіантів втручання для посилення впливу.

Можуть бути розроблені додаткові цілі та показники для оцінки впливу на виявлення хворих на ЛС-ТБ, своєчасність передачі результатів ТМЧ до системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ або виявлення кластерів штамів чи спалахів. Наприклад, ТМЧ на основі СНП може покращити своєчасність звітування про результати ТМЧ (зокрема, якщо використовується цСНП зразків мокротиння), що, у свою чергу, може допомогти швидше виявляти зміни у тенденціях ЛС-ТБ або виявляти кластери, які свідчать про спалахи ЛС-ТБ.

Таблиця 11.1 Приклади заходів впливу та підсумкових показників

Мета: покращити повноту епідеміологічного нагляду за лікарсько-стійким ТБ	
Підсумковий показник 1	Кількість та частка випадків, зареєстрованих у системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ із результатами ТМЧ (стратифіковано за препаратами)
Підсумковий показник 2	Кількість та частка випадків, визначених як ЛС-ТБ (стратифіковано за препаратами)
Підсумковий показник 3	Кількість та частка випадків з повними результатами ТМЧ, тобто, з результатами, введеними для кожного з препаратів, включених до системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ (та порівняно зі переліком препаратів, рекомендованих ВООЗ, для оцінки повноти ТМЧ)
Показники процесу для оцінки впливу ТМЧ на основі СНП на підсумкові показники	
Показник процесу 1	Кількість та частка випадків з результатами ТМЧ (будь-яким методом), для яких результати ТМЧ на основі СНП були зареєстровані в системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ
Показник процесу 2	Кількість та частка випадків, визначених як ЛС-ТБ відповідно до результатів ТМЧ на основі СНП (стратифіковано за препаратами)
Показник процесу 3	Кількість та частка випадків із результатами ТМЧ на основі СНП, зареєстрованих у системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ, стратифікованих за 1) окремим препаратом, 2) повнотою результатів ТМЧ

В рамках демонстрації впливу СНП для допомоги у майбутньому плануванні та розробці політики країни повинні розглянути оцінку вартості, економічну ефективність та готовність кінцевого користувача до впровадження ТМЧ на основі СНП у систему епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ через 1 рік після впровадження, та на регулярній основі після цього.

Список літератури

1 The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/274443).

2 Guidance for the surveillance of drug resistance in tuberculosis: sixth edition. Geneva: World Health Organization; 2012 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240018020).

3 Zignol M, Cabibbe AM, Dean AS, Glaziou P, Alikhanova N, Ama C et al. Genetic sequencing for surveillance of drug resistance in tuberculosis in highly endemic countries: a multi-country population-based surveillance study. Lancet Infect Dis. 2018;18:675-83. doi: https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30073-2.

4 Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022).

5 Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131).

6 Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2017;17:223-34. doi: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30407-8.

7 Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/275469).

8 WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389).

9 Pankhurst LJ, del Ojo Elias C, Votintseva AA, Walker TM, Cole K, Davies J et al. Rapid, comprehensive, and affordable mycobacterial diagnosis with whole-genome sequencing: a prospective study. Lancet Respir Med. 2016;04:49–58. doi: https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00466-x.

10 Kayomo MK, Mbula VN, Aloni M, Andre 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. 2020;10:10786. doi: https://doi.org/10.1038/s41598-020-67479-4.

11 Tagliani E, Hassan MO, Waberi Y, De Filippo MR, Falzon D, Dean A et al. Culture and next-generation sequencing-based drug susceptibility testing unveil high levels of drug-resistant-TB in Djibouti: results from the frst national survey. Sci Rep. 2017;7:17672. doi: https://doi.org/10.1038/s41598-017-17705-3.

12 Mesfn AB, Araia ZZ, Beyene HN, Mebrahtu AH, Suud NN, Berhane YM et al. First molecular-based anti-TB drug resistance survey in Eritrea. Int J Tuberc Lung Dis. 2021;25:43-51. doi: 10.5588/ijtld.20.0558.

13 Meehan CJ, Goig GA, Kohl TA, Verboven L, Dippenaar A, Ezewudo M et al. Whole genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis: current standards and open issues. Nat Rev Microbiol. 2019;17:533-45. doi: https://doi.org/10.1038/s41579-019-0214-5.

14 Miotto P, Tessema B, Tagliani E, Chindelevitch L, Starks Angela M, Emerson C et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. Eur Respir J. 2017;50:1701354. doi: https://doi.org/10.1183/13993003.01354-2017.

15 Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Женева: World Health Organization; 2021 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173).

16 Ezewudo M, Borens A, Chiner-Oms Á, Miotto P, Chindelevitch L, Starks AM et al. Integrating standardized whole genome sequence analysis with a global Mycobacterium tuberculosis antibiotic resistance knowledgebase. Sci Rep. 2018;8:15382. doi: https://doi.org/10.1038/s41598-018-33731-1.

17 Webinar series 2019: next-generation sequencing for DR-TB [website]. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www.tbonline.info/posts/2019/1/25/webinar-series-2019-next-generation-sequencing-dr-/)

18 Choosing the right NGS sequencing instrument for your study [website]. Austin, USA: Genohub; 2018 (https://genohub.com/ngs-instrument-guide/).

19 WHO guidelines on ethical issues in public health surveillance. Geneva: World Health Organization; 2017 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255721/9789241512657-eng.pdf?sequence=1).

20 GLI guide to TB specimen referral systems and integrated networks. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2017 (https://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_Guide_specimens_web_ready.pdf).

21 Tuberculosis laboratory biosafety manual. Geneva: World Health Organization; 2012 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77949/9789241504638_eng.pdf).

22 ISO 15189:2012. Medical laboratories — requirements for quality and competence. Geneva: International Organization for Standardization; 2012 (https://www.iso.org/standard/56115.html#:~:text=ISO%2015189%3A2012%20can%20be,regulating%20authorities%20and%20accreditation%20bodies.).

23 Gargis AS, Kalman L, Berry MW, Bick DP, Dimmock DP, Hambuch T et al. Assuring the quality of next-generation sequencing in clinical laboratory practice. Nat Biotechnol. 2012;30:1033-6. doi: https://doi.org/10.1038/nbt.2403.

24 Besser J, Carleton HA, Gerner-Smidt P, Lindsey RL, Trees E. Next-generation sequencing technologies and their application to the study and control of bacterial infections. Clin Microbiol Infect. 2018;24:335-41. doi: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.10.013.

25 Kohl TA, Utpatel C, Schleusener V, De Filippo MR, Beckert P, Cirillo DM et al. MTBseq: a comprehensive pipeline for whole genome sequence analysis of Mycobacterium tuberculosis complex isolates. PeerJ. 2018;6:e5895. doi: https://doi.org/10.7717/peerj.5895.

26 Roy S, Coldren C, Karunamurthy A, Kip NS, Klee EW, Lincoln SE et al. Standards and guidelines for validating next-generation sequencing bioinformatics pipelines. J Mol Diagn. 2018;20:4-27. doi: https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.11.003.

27 GLI practical guide to TB laboratory strengthening. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2015 (https://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_practical_guide.pdf).

28 Tornheim JA, Starks AM, Rodwell TC, Gardy JL, Walker TM, Cirillo DM et al. Building the framework for standardized clinical laboratory reporting of next-generation sequencing data for resistance-associated mutations in Mycobacterium tuberculosis complex. Clin Infect Dis. 2019;69:1631-3. doi: https://doi.org/10.1093/cid/ciz219.

29 Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://stoptb.org/wg/gli/assets/html/GLI5/Revised%20WHO%20 defnitions%20and%20reporting%20framework%20for%20TB%2017%20April%202013_DF.pdf).

Додаток 1

Шаблон діаграми Ґанта для ілюстрації плану-графіку

Етапи	Час проведення											
Політика та планування												
Встановлення та визначення ролі та відповідальності ТРГ												
Перегляд технічного керівництва ВООЗ/FIND та міркування щодо впровадження												
Визначення поточних та майбутніх цілей СНП												
Оновлення відповідних національних стратегічних планів з діагностики ТБ, діагностичних алгоритмів та керівництва												
Вибір лабораторій, які виконуватимуть СНП												
Проведення програмної оцінки готовності												
Оцінка готовності центру тестування до СНП – лабораторне обладнання												
Оцінка готовності центру тестування до СНП – IT/дані												
Створення оперативного плану із розрахунком вартості												
Нормативний аспект												
Визначення вимог до імпорту												
Проведення верифікації у країні, якщо необхідно												
Завершення національної діяльністі з регулювання												
Обладнання												
Проведення необхідної модернізації центру тестування												
Вибір обладнання												
Встановлення та налаштування обладнання												
Витратні матеріали												
Перегляд процедур прогнозування, замовлення та розподілу												
Розробка процедур моніторингу якості та терміну зберігання реактивів												
Процедури												
Розробка стандартних операційних процедур												

Дані												
Розробка відповідного рішення для зберігання даних, включаючи зв'язок з іншими релевантними базами даних												
Придбання та встановлення обраного рішення для зберігання даних												
Обрання аналітичних інструментів												
Придбання аналітичних інструментів, навчання та їх впровадження												
Перевірка продуктивності біоінформаційного інструменту												
Розробка політики та процедур спільного використання даних												
Забезпечення якості												
Впровадження або посилення програм забезпечення якості в лабораторіях СНП												
Розробка політики та процедур контролю якості СНП												
Розробка та впровадження програми ЗОЯ												
Розробка інструментів та системи рутинного моніторингу показників якості												
Реєстрація та звітування												
Перегляд та розповсюдження форми заявок на оцінку												
За необхідності, перегляд та розповсюдження форми заявок на тестування, реєстрацію та звітування												
Внесення змін та розповсюдження лабораторних та клінічних реєстрів												
Людські ресурси та підготовка												
Створення кола повноважень та посадових інструкцій для ключового персоналу												
Розробка програми підготовки для персоналу												
Проведення підготовку												
Проведення оцінки компетентності після підготовки та періодично після неї												
Створення системи наставництва та підтримки після підготовки												
Моніторинг і оцінка												
Розробка ключових показників або етапи впровадження												
Впровадження моніторингу												
Розробка структури моніторингу та оцінки впливу												
Контроль та оцінка впливу												

ЗОЯ – зовнішня оцінка якості; FIND – Фонд інноваційної діагностики; СНП – секвенування наступного покоління; ТБ – туберкульоз; ТРГ – технічна робоча група; ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров’я.

Додаток 2

Високорівневий контрольний список щодо впровадження технології секвенування наступного покоління

1. Політика та планування

- Чи чітко визначені ролі та відповідальність за координацію впровадження секвенування наступного покоління (СНП)?

- Чи включають цілі національної системи епідеміологічного нагляду або протокол планового опитування про лікарсько-стійкий туберкульоз (ЛС-ТБ) використання тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) на основі СНП?

- Чи залучені інвестиції та чи узгоджуються терміни та бюджет на впровадження СНП з термінами та бюджетом на епідеміологічний нагляд за ЛС-ТБ?

- Чи здійснено процес визначення кола зацікавлених сторін, включаючи всіх ключових внутрішніх зацікавлених сторін (в межах уряду) та зовнішніх зацікавлених сторін (місцевих та міжнародних)?

- Як партнери можуть підтримати процес впровадження?

- Чи визначене призначення СНП? Чи прогнозована кількість досліджуваних зразків на рік або у центрі тестування? Чи дотримувалися вимоги керівництва Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо планування опитування та оцінки розміру вибірки?

- Чи розроблено план із розрахунком вартості впровадження?

- Чи забезпечені достатні фінансові ресурси щодо капіталовкладень, впровадження та прогнозованих поточних витрат?

2. Нормативний аспект

- Які вимоги до імпорту приладів, реактивів та витратних матеріалів для СНП?

- Який регуляторний процес необхідний для СНП?

- Чи необхідна верифікація СНП для офіційного дозволу використання в епідеміологічному нагляді за ЛС-ТБ? Якщо так, то який тип протоколу, кількість зразків, графік та місце проведення дослідження верифікації?

- Чи співпрацює призначений орган (національна програма з боротьби з туберкульозом [НПТ], закупівельна організація або партнери) з виробниками для підтримки регуляторних процесів?

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

3. Готовність центру тестування

- Чи доступне належне лабораторне обладнання, приміщення та інфраструктура?

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

- Чи відповідають приміщення, обладнання, політика та практика стандартам біологічної безпеки щодо ТБ?

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

- Чи доступні безпечні приміщення для культивування мікобактерій туберкульозного комплексу (МБТК), за необхідності?

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

- Чи підготовлений та уповноважений персонал до проведення СНП та біоінформаційного аналізу?

- Які ІТ-ресурси доступні, а які ще знадобляться?

- Який прилад для СНП був обраний та які вимоги до його встановлення та технічного обслуговування?

- Чи доступні відповідні системи для перенаправлення зразків та звітування про результати?

4. Закупівля та ланцюжок постачання

- Які партнери підтримують СНП у країні та яка сфера їхньої діяльності (тобто, як вони можуть сприяти переходу)?

- Які партнери закуповують прилади та витратні матеріали?

- Чи визначено виробників або дистриб'юторів, які можуть підтримувати впровадження, технічне обслуговування обладнання (гарантії або договори на сервісне обслуговування) та товари?

- Чи доступна система закупівель для забезпечення наявності реактивів та витратних матеріалів, які враховують терміни закупівель, норми споживання та термін придатності реактивів?

- Які закупівлі заплановані МОЗ та партнерами на цей рік?

5. Процедури

- Які стандартні операційні процедури (СОП) та форми необхідно буде оновити або розробити?

6. Дані

- Які рішення для зберігання даних доступні у центрі тестування?

- Які модернізації систем даних знадобляться?

- Які інструменти аналізу даних обрані?

- Хто проводитиме біоінформаційний аналіз?

- Чи достатньо досвіду проведення біоінформаційного аналізу у лабораторії, де проводитиметься тестування?

- Яку підтримку можуть надати партнери щодо проведення біоінформаційного аналізу та аналізу даних?

- Чи існують процедури щодо визначення протоколів спільного використання даних та забезпечення конфіденційності?

- Чи існують процедури щодо зв'язку даних про СНП з лабораторними інформаційними системами, електронними реєстрами тощо?

7. Забезпечення якості

- Чи існують необхідні елементи системи забезпечення якості у центрі тестування?

- Чи існують протоколи для проведення та документування перевірок якості на кожному етапі процесу СНП, а також для забезпечення використання позитивного та негативного контролю?

- Чи існує програма зовнішньої оцінки якості?

- Які партнери можуть допомогти з перевіркою кваліфікації, контрольними відвідуваннями та повторною перевіркою зразків?

- Чи були визначені показники якості (ефективності) та розроблені відповідні інструменти збору даних?

8. Реєстрація та звітування

- Чи потрібні перегляди поточної форми збору даних та форми заявок на лабораторне тестування для впровадження СНП у процес епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ?

- Чи потрібен перегляд:
  - форм звітування про результати лабораторних тестувань до програми епідеміологічного нагляду;
  - лабораторних, клінічних реєстрів або реєстрів епідеміологічного нагляду; або
  - форм, що використовуються для лабораторних журналів, щоб забезпечити відстежуваність методів, реактивів, приладів, біоінформаційного інструменту тощо.

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

- Якщо використовується електронна лабораторна інформаційна система (ЛІС), які оновлення знадобляться?

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

- За наявності системи електронної реєстрації та представлення звітів, які оновлення знадобляться?

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

9. Підготовка

- Чи створено коло повноважень та посадові інструкції відповідно до рівня підготовки для ключового персоналу (наприклад, лаборантів, фахівців з біоінформатики та клініцистів)?

- Чи затверджена національна програма підготовки?

- Хто відповідає за оновлення навчальних матеріалів для співробітників лабораторії, клінічного та програмного персоналу, та яким є процес оновлення матеріалів?

- Чи використовується затверджена програма підготовки для всього процесу підготовки, у т.ч. з підготовкою, що проводиться партнерами?

- Чи використовуються стандартні процедури щодо оцінки та документування компетентності всіх співробітників, задіяних у СНП?

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

10. Моніторинг переходу

- Які зміни в інструментах та процесах моніторингу і оцінки (МіО) знадобляться, щоб забезпечити моніторинг додаткових показників (тобто, показників прогресу та лабораторних показників)?

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

- Яку підтримку можуть надати партнери в моніторингу нових алгоритмів та дотримання керівництв у центрах тестування?

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

Додаток 3

Контрольні списки щодо ситуаційного аналізу

Необхідно провести ситуаційний аналіз, щоб визначити, яка діяльність, пов'язана з СНП, впроваджується на національному рівні та на рівні центру тестування, а також виявити прогалини та перешкоди для створення якісних даних про СНП. Ситуаційний аналіз необхідно використовувати для отримання рекомендацій щодо впровадження діяльності, пов'язаної з СНП, та для розробки плану-графіку та графіку впровадження СНП.

У Частині А оцінюються аспекти СНП для лабораторної системи на національному рівні, необхідні для проведення ТМЧ на основі СНП для допомоги в діагностиці та лікуванні ТБ. У Частині В оцінюється діяльність, пов'язана з СНП, у центрі тестування. Частину В також можна використовувати як окремий контрольний список для оцінки готовності лабораторії проводити ТМЧ на основі СНП ТБ.

Зверніть увагу, що цей контрольний список не стосується багатьох загальних аспектів мережі діагностики ТБ (наприклад, перенаправлення зразків, розвиток робочої сили, покриття мережі тощо). Інструмент TB-NET можна використовувати для проведення комплексної оцінки мережі діагностики ТБ.

Частина А. Контрольний список щодо ситуаційного аналізу СНП на національному рівні

На національному рівні ключова діяльність, пов'язана з СНП, включає планування, складання бюджету, розподіл ресурсів, розробку політики, стандартизацію процедур та форм, сприяння дотриманню нормативних вимог та закупівлю обладнання та витратних матеріалів. Національна програма також відповідає за відповідність усіх лабораторій, які проводять тестування для СНП ТБ, вимогам політики та процедур. Однак, принаймні на початку, у багатьох країнах може бути лише одна лабораторія, яка проводить тестування для СНП ТБ. У такому випадку відповідальність за деякі види діяльності на національному рівні (наприклад, розробка СОП, підготовка, закупівлі тощо) може бути передана лабораторії СНП, а вона може відповісти на багато запитань у цьому контрольному списку. Запитання, які безпосередньо стосуються відповідальності на національному рівні (наприклад, національна політика та керівництва), позначені «□» у колонці «символ».

На більшість запитань необхідно відповісти «Так» (досягнуто), «Ні» (не досягнуто) або «Частково» (частково досягнуто). На деякі запитання (наприклад, скільки приладів...?) будуть надані відповіді у цифрах, а на деякі (наприклад, хто відповідає за…?) – текстові відповіді. Для відповідей на кожне запитання передбачено місце для коментарів.

Для кожного запитання надається запропонований підхід до оцінки.

Символ	Підхід
📖	Ознайомитись з відповідними документами, наприклад політиками, СОП, керівництвами та даними
?	Запитати співробітників або клієнтів про їхні погляди або рівень розуміння
😐	Об'єктивні спостереження або висновок
🔍	Перевірити працездатність обладнання або системи
□	Запитання, яке розглядає національна програма

Країна:
Ім’я та прізвище оцінювача:
Контактні дані оцінювача:
Дата оцінки:

Основні положення	
Скільки центрів тестування проводять або проводитимуть тестування для СНП ТБ?	
Скільки приладів для СНП було представлено у країні:	
• для діагностики ТБ?	
• для діагностики інших захворювань? Вказати захворювання.	
• для дослідження на наявність ТБ?	
• для дослідження на наявність ТБ або інших організмів? Вказати захворювання або організми.	
Чи планується використання додаткових приладів для СНП для лікування ТБ, і якщо так, то скільки?	
Де розташовані поточні прилади для СНП, які використовуються для лікування ТБ, та чи призначені вони для лікування лише ТБ або різних захворювань?	

Окрім примітки про наявність документації, оцінювачі повинні зібрати, за можливості, копію політики, документа, СОП або форми.

		Так	Ні	Частково	Коментарі
1. Політика, управління, стратегічне планування та ресурси					
a. Чи існують (тобто, затверджені, доступні та впроваджені) вказані нижче національні керівництва та політики?	☺, ? □	Так	Ні	Частково	
• Національний стратегічний план	🕮	Так	Ні	Частково	
• Національний стратегічний план з подолання ТБ	🕮	Так	Ні	Частково	
• Національний стратегічний план з діагностики ТБ	🕮	Так	Ні	Частково	
• План з впровадження СНП	🕮	Так	Ні	Частково	
b. Чи діє національна політика щодо таких аспектів СНП:	🕮, ?, □	Так	Ні	Частково	
• Чи встановлено призначення СНП (наприклад, ТМЧ на основі СНП для догляду за пацієнтами з ТБ)?		Так	Ні	Частково	
• Чи обираються лабораторії, які проводитимуть увесь або частину (наприклад, біоінформаційний аналіз) процесу СНП?		Так	Ні	Частково	
• Чи проводиться валідація усіх методів СНП, у т.ч. процесів вологої хімічної обробки та конвеєра аналізу даних?		Так	Ні	Частково	
• Чи впроваджується та документується модернізації біоінформаційного інструменту та процесів вологої хімічної обробки (наприклад, приладів або інструментів аналізу даних)?		Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
• Чи використовуються стандартизовані процедури, документи, записи та форми у центрах тестування для СНП, схвалені на національному рівні?		Так	Ні	Частково	
• Чи тлумачаться варіанти послідовності відповідно до міжнародних стандартів, як зазначено в «Каталозі мутацій у мікобактеріях туберкульозного комплексу та їхнього зв'язку з лікарською стійкістю»[a]?		Так	Ні	Частково	
• Чи повідомляються результати послідовності, не пов'язані з метою СНП (наприклад, виявлення факторів вірулентності під час проведення ТМЧ на основі СНП)?		Так	Ні	Частково	
• Чи існують показання та процедури для підтверджувального тестування?		Так	Ні	Частково	
• Чи впроваджується відстеження методів, приладів та реактивів, що використовуються для тестування кожного зразка пацієнта?		Так	Ні	Частково	
• Чи документуються невідповідності та винятки в процесі тестування зразка пацієнта?		Так	Ні	Частково	
• Чи дотримуються принципи конфіденційності та безпеки даних про СНП та інформації про пацієнтів?		Так	Ні	Частково	
• Чи проводиться технічне та сервісне обслуговування та верифікація приладів для СНП?		Так	Ні	Частково	
• Чи проводиться підготовка та оцінка компетентності?		Так	Ні	Частково	
• Чи здійснюється участь у програмі перевірки кваліфікації в рамках СНП?		Так	Ні	Частково	
• Чи закуповуються та постачаються діагностичні реактиви для СНП?		Так	Ні	Частково	
• Чи проводяться моніторинг і оцінка?		Так	Ні	Частково	
c. Чи була створена національна структура управління для ТМЧ на основі СНП? Якщо так,	😐, ?	Так	Ні	Частково	
• Чи існує національний орган регулювання, який схвалює діагностику на основі СНП?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
• Чи існує технічна робоча група, яка відповідає за впровадження ТМЧ на основі СНП?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
• Чи є координаційна особа з СНП або аналогічна особа з нагляду за впровадженням ТМЧ на основі СНП?	😐, ?	Так	Ні	Частково	

[a] Каталог ВООЗ щодо мутацій у мікобактеріях туберкульозного комплексу та їхнього зв'язку з лікарською стійкістю. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2021 р. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173

		Так	Ні	Частково	Коментарі
d. Чи проводився процес стратегічного планування ТМЧ на основі СНП ТБ? Якщо так, чи включав він:	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• залучення ключових партнерів (наприклад, ВООЗ, партнерів-виконавців тощо) у розробку політики щодо тестування на ТБ?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• залучення інших програм з діагностики захворювань, у яких використовується СНП для розробки політики тестування на ТБ?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• процес визначення кола зацікавлених сторін, включаючи всіх ключових внутрішніх зацікавлених сторін (в межах уряду) та зовнішніх зацікавлених сторін (місцевих та міжнародних)?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• визначення ролей та відповідальності за координування процесу переходу?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• визначення призначення СНП? Якщо так, яким є призначення?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
e. Які партнери підтримують СНП у країні та яка сфера їхньої діяльності (тобто, як вони можуть сприяти переходу)?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
f. Чи існує поточний національний план із розрахунком вартості впровадження СНП?	🕮	Так	Ні	Частково	
g. Чи прогнозована кількість досліджуваних зразків на рік або у центрі тестування?	🕮	Так	Ні	Частково	
h. Чи є на національному рівні ресурси (наприклад, фінансування, персонал, лабораторна інфраструктура тощо) для підтримки:	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• діяльності з впровадження СНП?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• покращення інфраструктури?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• капіталовкладень?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• закупівель, встановлення та технічного обслуговування обладнання?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• підготовки відповідно до національного плану на поточний рік?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• виїзних контрольованих відвідувань?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• діяльності, пов’язаної з перевіркою кваліфікації?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• діяльності, пов’язаної з моніторингом і оцінкою?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• аналізу показників якості та ефективності?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• діяльності, пов’язаної із закупівлями? • прогнозованих поточних витрат?	☺, ?	Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
2. Нормативний аспект					
a. Які вимоги до імпорту приладів, реактивів та витратних матеріалів для ТМЧ на основі СНП?	☹, ?	Так	Ні	Частково	
b. Який регуляторний процес необхідний для ТМЧ на основі СНП?	☹, ?	Так	Ні	Частково	
c. Чи потрібна верифікація ТМЧ на основі СНП у країні для отримання офіційного дозволу? Якщо так,	☹, ?	Так	Ні	Частково	
• Який тип протоколу та кількість зразків необхідні?					
• Де проводитимуться дослідження верифікації?					
• Яким є графік досліджень?					
d. Чи співпрацює призначений орган (НПТ, НРЛДТ, закупівельна організація або партнери) з виробниками для підтримки регуляторних процесів?	☹, ?	Так	Ні	Частково	
3. Безпечний і функціональний центр тестування					
a. Чи існують національні вимоги до лабораторної інфраструктури, необхідної для ТМЧ на основі СНП ТБ?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
b. Чи існує механізм оцінки готовності кожного центру тестування для СНП?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
• Якщо так, чи використовується стандартизований контрольний список?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
d. Чи існує механізм оновлення обладнання, якщо це необхідно, для створення безпечного функціонального робочого середовища?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
e. Чи є партнери та визначені джерела фінансування для підтримки модернізацій? Якщо так, то хто?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
4. Обладнання та витратні матеріали					
4.1 Сервісне та технічне обслуговування обладнання					
a. Чи обрано прилад для СНП? Якщо так,	☹, ?	Так	Ні	Частково	
• який прилад?					
• у разі більше одного центру ТМЧ на основі СНП, чи використовуватиметься той самий прилад? Якщо ні, то чому?					
b. Чи доступний список затвердженого допоміжного обладнання для СНП (наприклад, прилад для виділення ДНК, флуорометр або спектрофотометр, аналізатор фрагментів ДНК, термоциклер)?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
c. Чи є в країні партнери, які можуть підтримати впровадження, встановлення та постійне використання приладів для СНП?	☹, ?	Так	Ні	Частково	
d. Чи існує політика, яка вимагає від центрів тестування проводити технічне та сервісне обслуговування всіх приладів для СНП?	🕮	Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
e. Чи визначено виробників або дистриб'юторів, які можуть підтримувати впровадження та технічне обслуговування обладнання (гарантії або договори на сервісне обслуговування)?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
f. Чи існує механізм моніторингу здійснення у центрах тестування технічного та сервісного обслуговування всіх приладів для СНП?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
4.2 Закупівля та ланцюжок постачання					
a. Чи існує національна політика щодо закупівлі приладів та реактивів для СНП?	📖	Так	Ні	Частково	
b. Чи залучені фахівці з лабораторії з діагностики ТБ та секвенування до визначення специфікацій щодо закупівель?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
c. Чи здійснюється централізоване управління закупівлями приладів та реактивів для СНП (наприклад, НРЛДТ, Центральний медичний магазин тощо)?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
d. Чи доступна система закупівель для забезпечення наявності реактивів та витратних матеріалів для СНП, які враховують терміни закупівель, норми споживання та термін придатності реактивів?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
e. Чи існує механізм надання даних про споживання приладів для СНП для забезпечення практики закупівель?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
f. Чи є в країні партнери, які можуть підтримати закупівлю товарів для СНП?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
g. Чи існує практика перевірки якості нових партій реактивів для СНП, які надходять до країни?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
h. Які закупівлі заплановані МОЗ та партнерами на цей рік?	?				
• прилади та додаткове обладнання для СНП					
• витратні матеріали					
5. Процедури та документація					
a. Чи доступні, схвалені та актуальні наведені нижче стандартизовані документи, записи та форми (тобто, включають тестування для СНП)?	📖	Так	Ні	Частково	
• Алгоритм діагностики ТБ		Так	Ні	Частково	
• Форма заявки на ТМЧ на основі СНП		Так	Ні	Частково	
• Форми забору та транспортування зразків		Так	Ні	Частково	
• Лабораторний реєстр		Так	Ні	Частково	
• Журнал з технічного обслуговування приладів для СНП		Так	Ні	Частково	
• Кодекси звітування про СНП		Так	Ні	Частково	
• Форма звітування про показники ефективності СНП		Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
• Форма звітування про тестування для СНП		Так	Ні	Частково	
• Журнали невідповідностей, винятків та коригувальних заходів		Так	Ні	Частково	
• Форма результатів перевірки кваліфікації (ПК) на основі СНП та форма подальшого спостереження за помилками		Так	Ні	Частково	
b. Чи доступні, схвалені та актуальні стандартні операційні процедури (СОП), у яких зазначено, що усі етапи:	🕮	Так	Ні	Частково	
• процесів вологої хімічної обробки використовуються для генерування даних про СНП?		Так	Ні	Частково	
• біоінформаційного конвеєра використовуються для аналізу, тлумачення та звітування про результати СНП?		Так	Ні	Частково	
c. Чи існує механізм перегляду та оновлення стандартизованої документації?	🕮	Так	Ні	Частково	
6. Зберігання даних та інструменти аналізу					
a. Чи існують політики та процедури щодо діяльності, пов'язаної з СНП, що:	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
• визначають протоколи спільного використання даних та стратегій перенесення?		Так	Ні	Частково	
• зберігають відповідні права інтелектуальної власності?		Так	Ні	Частково	
• гарантують, що під час внутрішнього та зовнішнього зберігання та перенесення даних про секвенування зберігається конфіденційність та безпека пацієнта?		Так	Ні	Частково	
• пов'язують дані про СНП з лабораторними інформаційними системами, електронними реєстрами, інформаційними системами управління технічним обслуговуванням тощо?		Так	Ні	Частково	
• визначають, які системи даних використовуватимуться?		Так	Ні	Частково	
• вказують, чи система даних буде специфічною для ТБ, чи вона буде інтегрована для різних захворювань?		Так	Ні	Частково	
• визначають, у кого буде доступ до даних?		Так	Ні	Частково	
• визначають вимоги до зберігання вхідних, проміжних та кінцевих файлів даних, створених під час аналізу даних?		Так	Ні	Частково	
• визначають процеси валідації біоінформаційного конвеєра та повторної валідації конвеєра або його компонентів у разі внесення змін?		Так	Ні	Частково	
• контролюють, документують та впроваджують патчі, оновлення та інші модернізації біоінформаційного конвеєра?		Так	Ні	Частково	
• описують, як зберігати дані?		Так	Ні	Частково	
• визначають, як та як часто можна створювати резервні копії?		Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
• описують відповідальних за технічну підтримку, ІТ-підтримку та оновлення?		Так	Ні	Частково	
b. Чи була проведена оцінка існуючих варіантів зберігання даних, інфраструктури (наприклад, доступ до Інтернету) та аналітичних інструментів для СНП? Якщо так, чи оцінювались:	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• належність доступних варіантів зберігання даних та необхідність модернізацій?		Так	Ні	Частково	
• належність інструментів перенаправлення даних?		Так	Ні	Частково	
• необхідність модернізацій інфраструктури (наприклад, доступ до Інтернету)?		Так	Ні	Частково	
• доступність інструментів аналізу даних?		Так	Ні	Частково	
• доступність біоінформаційної оцінки?		Так	Ні	Частково	
c. Чи існує поточний план із розрахунком вартості впровадження системи даних про СНП та виконання необхідних модернізацій, замін та технічного обслуговування?	🕮	Так	Ні	Частково	
d. Якщо так, чи стосується план впровадження:	🕮	Так	Ні	Частково	
• модернізацій інфраструктури?		Так	Ні	Частково	
• встановлення та технічного обслуговування апаратного та програмного забезпечення у центрі тестування?		Так	Ні	Частково	
• налаштування систем обробки, перенаправлення та зберігання даних у центрі тестування?		Так	Ні	Частково	
• підготовки нових користувачів та перепідготовки існуючих користувачів?		Так	Ні	Частково	
• забезпечення витрат на експлуатацію системи?		Так	Ні	Частково	
• розробки та поширення СОП для доступу до системи, звітування, введення та безпеки даних, у т.ч. мета-аналізу пацієнтів, та резервного копіювання даних?		Так	Ні	Частково	
e. Чи були схвалені СОП для доступу до системи, звітування, введення та безпеки даних та резервного копіювання даних?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
f. Чи можуть партнери надати підтримку щодо проведення біоінформаційних аналізів та аналізу даних?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
7.1 Забезпечення якості					
a. Чи існують національні політики, що вимагають необхідних елементів системи забезпечення якості у центрі тестування?	☺, ? □	Так	Ні	Частково	
• СОП, підготовка та атестація		Так	Ні	Частково	
• Верифікація приладів		Так	Ні	Частково	
• Технічне обслуговування обладнання		Так	Ні	Частково	
• Валідація або верифікація методу		Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
• Контроль якості (КЯ)		Так	Ні	Частково	
• Лот тестування (також відоме як вхідний контроль якості або тестування нової серії)		Так	Ні	Частково	
• Зовнішня оцінка якості (ЗОЯ)		Так	Ні	Частково	
• Моніторинг показників якості		Так	Ні	Частково	
• Постійне покращення якості (ППЯ), включаючи виявлення та документування невідповідностей, винятків та коригувальних заходів		Так	Ні	Частково	
b. Чи охоплює політика забезпечення якості всі етапи процесів вологої хімічної обробки для СНП та біоінформаційного конвеєра?	☹, ?	Так	Ні	Частково	
7.2 Встановлення та моніторинг контролю якості					
a. Чи існують протоколи для проведення та документування перевірок якості на кожному етапі процесу ТМЧ на основі СНП, а також для забезпечення використання позитивного та негативного контролю?	☹, ?	Так	Ні	Частково	
7.3 Зовнішня оцінка якості					
a. Чи існує програма зовнішньої оцінки якості?	☹, ?	Так	Ні	Частково	
• Перевірка кваліфікації		Так	Ні	Частково	
• Повторна перевірка зразків		Так	Ні	Частково	
• Виїзні контрольовані відвідування		Так	Ні	Частково	
b. Чи визначено партнерів, які можуть надати технічну допомогу або допомогти з перевіркою кваліфікації, контрольними відвідуваннями та повторною перевіркою зразків? Якщо так, то хто?	☹, ?	Так	Ні	Частково	
c. Чи всі центри тестування для СНП наразі беруть участь у програмі перевірки кваліфікації для СНП?	☹, ?	Так	Ні	Частково	
d. Хто входить до складу комісії перевірки кваліфікації?	☹, ?				
e. Чи забезпечує НРЛДТ або уповноважена особа нагляд за програмою перевірки кваліфікації та ефективністю центрів тестування?	☹, ?	Так	Ні	Частково	
f. Чи існують механізми подальшого спостереження за центрами тестування, які дають неправильні результати перевірки кваліфікації?	☹, ?	Так	Ні	Частково	
g. Чи беруть участь лабораторії СНП у міжлабораторних порівняннях (повторній перевірці зразків)? Якщо так, то з якими лабораторіями?	☹, ?	Так	Ні	Частково	
h. Чи існує національна політика, яка вимагає виїзних контрольованих відвідувань центрів тестування для СНП?	📖	Так	Ні	Частково	
i. Чи проводяться контрольовані відвідування досвідченими керівниками?		Так	Ні	Частково	
j. Чи доступні затверджені стандартизовані контрольні списки для проведення контрольних відвідувань лабораторій СНП?	📖, ?	Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
k. Чи існує механізм надання зворотного зв'язку центрам тестування після контрольного відвідування?	?	Так	Ні	Частково	
l. Чи перевіряються результати контрольних відвідувань на центральному рівні (наприклад, НРЛДТ)?	? □	Так	Ні	Частково	
7.4 Моніторинг та аналіз показників якості					
a. Чи існує національна політика, що вимагає збору показників ефективності?	& □	Так	Ні	Частково	
b. Чи НПТ/НРЛДТ збирає, аналізує та використовує показники ефективності тестування для СНП для прийняття рішень?	☺, ? □	Так	Ні	Частково	
c. Чи розроблені та поширені відповідні інструменти збору даних?	☺, ? □	Так	Ні	Частково	
8. Реєстрація та звітування					
a. Чи потрібен перегляд поточної форми заявки на оцінку для впровадження ТМЧ на основі СНП?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
b. Чи потрібен перегляд форм звітування для впровадження ТМЧ на основі СНП?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
c. Чи містить форма звітування такий текст: «Каталог мутацій у мікобактеріях туберкульозного комплексу та їхнього зв'язку з лікарською стійкістю»[a] використовувався для тлумачення та звітування про варіанти послідовностей?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
d. Чи потрібен перегляд лабораторних або клінічних реєстрів для впровадження ТМЧ на основі СНП?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
e. Чи потрібен перегляд форм для лабораторних журналів, щоб для кожного досліджуваного зразка визначити:	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
• методи, прилад(и) та реактиви, що використовуються для обробки та секвенування?		Так	Ні	Частково	
• версію біоінформаційного інструменту, що використовується для генерування, аналізу та тлумачення даних про СНП?		Так	Ні	Частково	
• будь-які невідповідності та винятки в процесі тестування?		Так	Ні	Частково	
f. Якщо використовується електронна лабораторна інформаційна система (ЛІС), які оновлення знадобляться?	?				
g. За наявності системи електронної реєстрації та представлення звітів, які оновлення знадобляться? Якщо ні, то яка система використовуватиметься для оперативного звітування про результати ТМЧ на основі СНП?	?				

[a] Каталог ВООЗ щодо мутацій у *мікобактеріях туберкульозного* комплексу та їхнього зв'язку з лікарською стійкістю. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2021 р. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173

		Так	Ні	Частково	Коментарі
9. Підготовка та оцінка компетентності					
a. Чи створено коло повноважень для ключового персоналу, задіяного в СНП?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
• лаборанти		Так	Ні	Частково	
• фахівці з біоінформатики		Так	Ні	Частково	
• клініцисти та фахівці у сфері охорони здоров'я		Так	Ні	Частково	
b. Чи схвалено стандартизовану підготовку щодо ТМЧ на основі СНП для:	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
• лаборантів?		Так	Ні	Частково	
• фахівців з біоінформатики?		Так	Ні	Частково	
• клініцистів та фахівців у сфері охорони здоров'я?		Так	Ні	Частково	
• програмного персоналу з діагностики ТБ?		Так	Ні	Частково	
c. Чи використовується затверджена програма підготовки для всього процесу підготовки, у т.ч. з підготовкою, що проводиться партнерами?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
d. Чи використовуються стандартні процедури щодо оцінки та документування компетентності всіх співробітників, задіяних у ТМЧ на основі СНП?	🕮 😐, ?	Так	Ні	Частково	
• лаборантів?		Так	Ні	Частково	
• фахівців з біоінформатики?		Так	Ні	Частково	
• клініцистів та фахівців у сфері охорони здоров'я?		Так	Ні	Частково	
• програмного персоналу з діагностики ТБ?		Так	Ні	Частково	
e. Чи проводиться оцінка компетентності користувачів СНП принаймні раз на рік?	🕮	Так	Ні	Частково	
f. Чи ведуться журнали підготовки на центральному рівні?	🕮	Так	Ні	Частково	
g. Чи існує національний щорічний план підготовки?	🕮 □	Так	Ні	Частково	
10.1 Моніторинг і оцінка впровадження тестування для СНП					
a. Чи існують національні політики та плани з моніторингу та оцінки впровадження тестування для СНП?	🕮 □	Так	Ні	Частково	
b. Чи встановлені ключові показники та етапи моніторингу процесу впровадження?	😐, ? □	Так	Ні	Частково	
c. Чи національна програма здійснює моніторинг та аналіз вказаних нижче показників впровадження принаймні раз на рік?	😐, ? □	Так	Ні	Частково	
• Загальна кількість проведених тестів для СНП (стратифіковано за популяцією, наприклад, ВІЛ-інфіковані, діти, вразливі групи населення, хворі на позалегеневий ТБ)		Так	Ні		
• Кількість та частка центрів тестування для СНП щодо прогнозованого споживання		Так	Ні		
• Кількість та частка клінічних центрів, які мають доступ до тестування для СНП у центрі або через функціональну мережу перенаправлень		Так	Ні		
d. Чи є партнери, які можуть допомогти з моніторингом впровадження СНП?	😐, ?	Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
10.2 Моніторинг і оцінка впливу ТМЧ на основі СНП					
a. Чи існують національні політики та плани з моніторингу та оцінки впровадження ТМЧ на основі СНП?	🕮 □	Так	Ні	Частково	
b. Чи національна програма здійснює моніторинг та аналіз вказаних нижче показників впровадження принаймні раз на рік?	☺, ? □	Так	Ні	Частково	
• Кількість та частка випадків, зареєстрованих у системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ із результатами ТМЧ (стратифіковано за препаратами)		Так	Ні		
• Кількість та частка випадків, визначених як ЛС-ТБ (стратифіковано за препаратами)		Так	Ні		
• Кількість та частка випадків з кінцевими результатами ТМЧ, тобто, з результатами, введеними для кожного з препаратів, включених до системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ (та порівняно зі списком препаратів, рекомендованих ВООЗ, для оцінки повноти ТМЧ), рекомендованих препаратів першої та другої лінії		Так	Ні		
• Кількість та частка випадків з результатами ТМЧ (будь-яким методом), для яких результати ТМЧ на основі СНП були зареєстровані в системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ		Так	Ні		
• Кількість та частка випадків, визначених як ЛС-ТБ відповідно до результатів ТМЧ на основі СНП (стратифіковано за препаратами)		Так	Ні		
• Кількість та частка випадків із результатами ТМЧ на основі СНП, зареєстрованих у системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ, стратифікованих за 1) окремим препаратом, 2) повнотою результатів ТМЧ					
c. Чи є партнери, які можуть допомогти з моніторингом впливу ТМЧ на основі СНП?	☺, ?	Так	Ні	Частково	

Частина B. Контрольний список щодо ситуаційного аналізу СНП на рівні центру тестування

Цей контрольний список використовується для оцінки готовності лабораторії проводити ТМЧ на основі СНП ТБ. Нумерація розділів у цьому контрольному списку відповідає нумерації розділів у керівництві з впровадження. На більшість запитань необхідно відповісти «Так» (досягнуто), «Ні» (не досягнуто) або «Частково» (частково досягнуто). На деякі запитання (наприклад, скільки приладів...?) будуть надані відповіді у цифрах, а на деякі (наприклад, хто відповідає за…?) – текстові відповіді. Для відповідей на кожне запитання передбачено місце для коментарів. Для кожного запитання надається запропонований підхід до оцінки.

Символ	Підхід
🕮	Ознайомитись з відповідними документами, наприклад політиками, СОП, керівництвами та даними
?	Запитати співробітників або клієнтів про їхні погляди або рівень розуміння
😐	Об'єктивні спостереження або висновок
🔧	Перевірити працездатність обладнання або системи

Країна:

Район:

Центр тестування:

Ім'я та прізвище оцінювача:

Контактні дані оцінювача:

Дата оцінки:

Окрім примітки про наявність документації, оцінювачі повинні зібрати, за можливості, копію політики, документа, СОП або форми.

		Так	Ні	Частково	Коментарі
1. Політика, управління, стратегічне планування та ресурси					
a. Чи представлені у центрі тестування вказані нижче національні керівництва, політики та плани?	🕮	Так	Ні	Частково	
• Використання стандартизованих документів, записів та форм, пов'язаних з СНП		Так	Ні	Частково	
• Технічне та сервісне обслуговування та верифікація приладів для СНП		Так	Ні	Частково	
• Чи проводиться підготовка та оцінка компетентності?		Так	Ні	Частково	
• Забезпечення якості та зовнішня оцінка якості		Так	Ні	Частково	
• Закупівля та постачання реактивів для ТМЧ на основі СНП		Так	Ні	Частково	
• Моніторинг і оцінка		Так	Ні	Частково	
• Національний стратегічний план з впровадження СНП		Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
b. Чи був призначений співробітник (на неповний або повний робочий день), відповідальний за нагляд за впровадженням СНП?	☹, ?	Так	Ні	Частково	
c. Чи розроблено окремий лабораторний план з впровадження тестування для СНП? Якщо так, чи включає він:	🕮	Так	Ні	Частково	
• призначення СНП?		Так	Ні	Частково	
• процеси, що проводитимуться у лабораторії та, за наявності, перенаправлятимуться до інших постачальників послуг (наприклад, для біоінформаційного аналізу)?		Так	Ні	Частково	
• план-графік, графік та етапи впровадження?		Так	Ні	Частково	
d. Які партнери підтримують СНП у країні та як вони можуть сприяти впровадженню СНП?	?				
e. Чи існує поточний план із розрахунком вартості впровадження СНП у лабораторії?	🕮	Так	Ні	Частково	
f. Чи достатньо ресурсів (наприклад, фінансування, персонал, лабораторна інфраструктура тощо) для підтримки діяльності з впровадження СНП, включаючи:	☹, ?	Так	Ні	Частково	
• модернізацію інфраструктури?		Так	Ні	Частково	
• закупівлю (або оренду) та встановлення обладнання?		Так	Ні	Частково	
• закупівлю та встановлення варіантів збору даних?		Так	Ні	Частково	
• придбання інструментів аналізу даних?		Так	Ні	Частково	
• підготовку та оцінку компетентності співробітників лабораторії?		Так	Ні	Частково	
• підготовку клініцистів та фахівців у сфері охорони здоров'я?		Так	Ні	Частково	
• діяльність з документування результатів СНП?		Так	Ні	Частково	
g. Чи достатньо ресурсів (наприклад, фінансування, персонал, лабораторна інфраструктура тощо) для підтримки поточних витрат на діагностику СНП, включаючи:	☹, ?	Так	Ні	Частково	
• договори на технічне та сервісне обслуговування обладнання?		Так	Ні	Частково	
• витрати на зберігання даних?		Так	Ні	Частково	
• аналітичні інструменти (наприклад, абонентська плата або плата за Інтернет)?		Так	Ні	Частково	
• рекомендовані послуги (наприклад, біоінформаційний аналіз), за наявності?		Так	Ні	Частково	
• поточну підготовку та оцінку компетентності?		Так	Ні	Частково	
• забезпечення якості (перевірку кваліфікації, моніторинг показників тощо)?		Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
• прогнозовані поточні витрати на діагностики ТБ (персонал, реактиви, витратні матеріали тощо)		Так	Ні	Частково	
h. Чи достатньо кваліфікованого персоналу для діагностики для СНП?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
• Лаборанти		Так	Ні	Частково	
• Фахівці з біоінформатики		Так	Ні	Частково	
2. Нормативний аспект					
a. Чи проводитиме лабораторія дослідження верифікації ТМЧ на основі СНП? Якщо так,	😐, ?	Так	Ні	Частково	
• Який тип протоколу та кількість зразків необхідні?					
• Яким є графік досліджень?					
3.1 Безпечний і функціональний центр тестування для СНП					
a. Чи матеріально-технічна база має достатній простір та дизайн, щоб забезпечити правила техніки безпеки СНП?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
• Чи відповідає простір для обробки зразків або культур вимогам біологічної безпеки?		Так	Ні	Частково	
• Чи є окреме приміщення для доампліфікаційних процедур?		Так	Ні	Частково	
• Чи є окреме приміщення для підготовки зразків та виділення ДНК?		Так	Ні	Частково	
• Чи є окреме приміщення для ампліфікаційних та доампліфікаційних процедур?		Так	Ні	Частково	
• Чи технічні характеристики меблів відповідають вимогам, щоб витримати розмір та вагу приладу СНП, допоміжне обладнання та для загальних методів молекулярної біології?		Так	Ні	Частково	
• Чи є в наявності відповідне безпечне приміщення для проведення біоінформаційного аналізу?		Так	Ні	Частково	
b. Чи розміщено прилад для СНП на спеціальній поверхні з малим рівнем вібрації?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
c. Чи захищені прилад для СНП та комп'ютер від крадіжки?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
d. Чи робочі станції для СНП чисті, не засмічені та організовані для ефективної роботи?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
e. Чи доступне належне електрообслуговування, що відповідає специфікаціям живлення та заходам безпеки, необхідним для приладу для СНП?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
f. Чи використовується джерело безперебійного живлення (ДБЖ)?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
g. Чи є належний, безпечний та організований простір для зберігання наборів реактивів та витратних матеріалів?	😐, ?	Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
h. Чи проводиться моніторинг та перевірка температури навколишнього середовища в зонах тестування та зберігання?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
i. Чи використовуються у центрі тестування відповідні дезінфікуючі засоби та чи правильно з ними поводяться?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
j. Чи підтримується у центрі тестування оптимальна робоча температура (19-25 °C)?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
k. Чи контролюється рівень вологості (30-75 %)?					
l. Чи проводяться у центрі тестування регулярні оцінки ризику?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
m. Чи підтримується у центрі тестування достатня вентиляція для процедур тестування для СНП?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
n. Чи представлені у центрі тестування відповідні засоби індивідуального захисту (ЗІЗ) та чи вміє персонал правильно з ними поводитись?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
o. Чи здійснюється у центрі тестування сортування та утилізація відходів шляхом спалювання або відповідно до національних положень або керівництв?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
4. Обладнання та витратні матеріали					
4.1 Сервісне та технічне обслуговування					
a. Чи встановлено в лабораторії прилад для СНП та інше обладнання?	🕮	Так	Ні	Частково	
b. Чи був прилад для СНП перевірений на місці перед рутинним використанням для тестування пацієнтів?	☺, ?				
c. Чи всі прилади для СНП обслуговуються та знаходяться в належному робочому стані?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• Секвенатор (наприклад, Illumina MiSeq)		Так	Ні	Частково	
• Автоматизований прилад для виділення нуклеїнових кислот		Так	Ні	Частково	
• Флуорометр/спектрофотометр		Так	Ні	Частково	
• Аналізатор для фрагментів ДНК (наприклад, Bioanalyzer)		Так	Ні	Частково	
• Термоциклер		Так	Ні	Частково	
• Автоматизована система для дозування рідин					
d. Чи проводиться у центрі тестування та документується відповідне профілактичне обслуговування всіх приладів для СНП?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
e. Чи проводяться та реєструються процедури планового технічного обслуговування (щоденного, щотижневого та щомісячного) для всіх приладів для СНП?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
f. Чи перевіряються журнали технічного обслуговування приладів для СНП на регулярній основі (принаймні щомісяця) керівником або уповноваженою особою з аналізом першопричин після виявлення несправності обладнання та чи вживаються коригувальні заходи?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
g. Чи існує СОП щодо ремонту або обслуговування всіх приладів для СНП?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
h. Чи наявні всі гарантії та сервісні договори на обладнання приладів для СНП?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
4.2 Закупівля та ланцюжок постачання					
a. Чи існує національна система закупівель та розподілу реактивів та витратних матеріалів для СНП?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
b. Чи контролює центр тестування споживання витратних матеріалів для СНП?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
c. Чи доступні витратні матеріали для СНП у центрі тестування, чи чинні вони, чи позначені вони датою отримання, чи упорядковані та чи зберігаються вони за рекомендованих умов?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
d. Чи проводиться тестування контролю якості (КЯ) на нових партіях або реактивах для СНП перед їхнім використанням для тестування зразків пацієнтів, щоб переконатися, що вони працюють як слід?	📖, ?	Так	Ні	Частково	
e. Чи проводиться інвентаризація витратних матеріалів для СНП (підрахунок фізичних одиниць) принаймні раз на місяць?	📖, ?	Так	Ні	Частково	
f. Чи потрібен холодовий ланцюг для транспортування реактивів?					
g. Чи належним чином зберігаються реактиви для СНП у центрі тестування?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
h. Чи є уповноважена особа у центрі тестування, яка відповідає за прогнозування та закупівлі?	?	Так	Ні	Частково	
• Якщо так, то хто є відповідальним у центрі тестування?					
• Якщо ні, то хто або яка організація є відповідальною? • Хто контролює бюджет?					
5. Процедури та документація					
a. Чи всі необхідні стандартизовані документи, записи та форми, пов'язані з тестуванням для СНП, є легкодоступними для всього персоналу?	📖	Так	Ні	Частково	
• Алгоритм діагностики ТБ		Так	Ні	Частково	
• Форма заявки на ТМЧ на основі СНП		Так	Ні	Частково	
• Форми забору та транспортування зразків		Так	Ні	Частково	
• Лабораторний реєстр		Так	Ні	Частково	
• Журнал з технічного обслуговування приладів для СНП		Так	Ні	Частково	
• Картки обліку		Так	Ні	Частково	
• Журнали температурного моніторингу		Так	Ні	Частково	
• Журнал невідповідностей та коригувальних заходів		Так	Ні	Частково	
• Форми записів про підготовку		Так	Ні	Частково	
• Форми звітності про СНП		Так	Ні	Частково	
• Форма звітування про показники ефективності СНП		Так	Ні	Частково	
• Форма звітування про тестування для СНП		Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
• Форма результатів перевірки кваліфікації на основі СНП та форма відстеження помилок		Так	Ні	Частково	
b. Чи наведені нижче стандартні операційні процедури (СОП), пов'язані з СНП, затверджені та доступні у центрі тестування?	🕮	Так	Ні	Частково	
• Заявка на ТМЧ на основі СНП		Так	Ні	Частково	
• Забір зразків		Так	Ні	Частково	
• Обробка та зберігання зразків		Так	Ні	Частково	
• Перенаправлення зразків		Так	Ні	Частково	
• Отримання та реєстрація зразків		Так	Ні	Частково	
• Обробка зразків для виділення ДНК		Так	Ні	Частково	
• Виділення ДНК		Так	Ні	Частково	
• Підготовка бібліотеки фрагментів ДНК		Так	Ні	Частково	
• Секвенування наступного покоління		Так	Ні	Частково	
• Аналіз даних		Так	Ні	Частково	
• Підтверджувальне тестування – показання та процедури		Так	Ні	Частково	
• Реєстрація та звітування		Так	Ні	Частково	
• Зовнішня оцінка якості (перевірка кваліфікації)		Так	Ні	Частково	
• Моніторинг показників якості та аналіз даних		Так	Ні	Частково	
• Управління відходами		Так	Ні	Частково	
• Виявлення та ліквідація аварійних ситуацій		Так	Ні	Частково	
c. Чи проводиться у центрі тестування щорічна перевірка всіх СОП, документів та форм?	🕮	Так	Ні	Частково	
d. Чи є докази того, що персонал ознайомився з усіма СОП, документами та формами?	🕮	Так	Ні	Частково	
6. Зберігання даних та аналітичні інструменти					
a. Чи схвалені СОП для кожного етапу в біоінформаційному інструменті, що використовується для аналізу, тлумачення та звітування про результати СНП?	🕮	Так	Ні	Частково	
b. Чи схвалені СОП:	🕮	Так	Ні	Частково	
• визначають протоколи спільного використання даних?		Так	Ні	Частково	
• забезпечують конфіденційність даних та інформації про пацієнта (наприклад, заходи щодо псевдонімізації)?		Так	Ні	Частково	
• гарантують, що під час внутрішнього та зовнішнього зберігання та перенесення даних про секвенування зберігається конфіденційність та безпека?		Так	Ні	Частково	
• пов'язують дані про СНП з лабораторними інформаційними системами, електронними реєстрами, інформаційними системами управління технічним обслуговуванням тощо?		Так	Ні	Частково	
• визначають, у кого буде доступ до даних?		Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
• визначають вимоги до зберігання вхідних, проміжних та кінцевих файлів даних, створених під час аналізу даних?		Так	Ні	Частково	
• визначають процес валідації або повторної валідації біоінформаційного інструменту та опису змін, коли вони вносяться до всього інструменту або компонентів інструменту?		Так	Ні	Частково	
• визначають процеси моніторингу, документування та впровадження патчів, оновлень та інших модернізацій біоінформаційного інструменту?		Так	Ні	Частково	
• описують, як зберігати дані?		Так	Ні	Частково	
• визначають, як та як часто можна створювати резервні копії?		Так	Ні	Частково	
• описують відповідальних за технічну підтримку, IT-підтримку та оновлення?		Так	Ні	Частково	
c. Чи існують процедури, які забезпечують конфіденційність інформації про пацієнта та отримання інформованої згоди, за необхідності?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
d. Чи існує безпечне сховище для стиснених файлів послідовності FASTQ? Якщо так, то який варіант використовується.	😐, ?	Так	Ні	Частково	
• Зовнішні жорсткі диски Описати ємність.	😐, ?	Так	Ні	Частково	
• Локальні сервери Описати ємність.	😐, ?	Так	Ні	Частково	
• Хмарне сховище Описати ємність.	😐, ?	Так	Ні	Частково	
e. Чи буде проведено аналіз даних послідовності у центрі тестування? Якщо так,	😐, ?	Так	Ні	Частково	
• чи доступні необхідні аналітичні інструменти у центрі тестування?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
– Якщо так, описати інструменти					
– Якщо ні, описати план отримання інструментів					
• Чи доступний відповідний настільний або портативний ПК для аналізу даних послідовності? Рекомендовані специфікації: – 64-бітний процесор, принаймні чотириядерний – ≥ 16 Гб оперативної пам’яті (рекомендовано ≥ 32 Гб) – Жорсткий диск: ≥ 2 Тб (рекомендовано 2 твердотільні/жорсткі диски RAID по 1 Тб) – Операційна система: Unix-подібна або Ubuntu	😐, ?	Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
f. Чи буде проведено аналіз даних послідовності? Якщо так, описати плани виконання	😐, ?	Так	Ні	Частково	
g. Чи відповідатиме тлумачення варіантів послідовності міжнародним рекомендаціям, як зазначено в: «Каталозі мутацій у мікобактеріях туберкульозного комплексу та їхнього зв'язку з лікарською стійкістю»[a])?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
h. Чи достатньо досвіду проведення біоінформаційного аналізу?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
i. Чи можуть партнери надати підтримку щодо проведення біоінформаційного аналізу та аналізу даних?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
j. Чи існує поточний план із розрахунком вартості впровадження системи даних про СНП та виконання необхідних модернізацій?	📖	Так	Ні	Частково	
k. Якщо так, чи стосується план впровадження:	📖	Так	Ні	Частково	
• модернізацій інфраструктури?		Так	Ні	Частково	
• встановлення та технічного обслуговування апаратного та програмного забезпечення у центрі тестування?		Так	Ні	Частково	
• налаштування системи даних у центрі тестування?		Так	Ні	Частково	
• підготовки нових користувачів та перепідготовки існуючих користувачів?		Так	Ні	Частково	
• забезпечення витрат на експлуатацію системи?		Так	Ні	Частково	
• розробки та поширення СОП для доступу до системи, звітності, звітування, безпеки даних та резервного копіювання даних?		Так	Ні	Частково	
l. Чи достатньо ресурсів для прогнозованих поточних витрат на зберігання та аналіз даних?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
7.1 Забезпечення якості					
a. Чи існують необхідні елементи системи забезпечення якості?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
• СОП, підготовка та атестація		Так	Ні	Частково	
• Верифікація приладів		Так	Ні	Частково	
• Технічне обслуговування обладнання		Так	Ні	Частково	
• Валідація або верифікація методу		Так	Ні	Частково	
• Контроль якості (КЯ)		Так	Ні	Частково	
• Лот тестування (також відоме як вхідний контроль якості або тестування нової серії)		Так	Ні	Частково	
• Зовнішня оцінка якості (ЗОЯ)		Так	Ні	Частково	
• Моніторинг показників якості		Так	Ні	Частково	

[a] Каталог ВООЗ щодо мутацій у *мікобактеріях туберкульозного* комплексу та їхнього зв'язку з лікарською стійкістю. Geneva: World Health Organization; 2021. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173

		Так	Ні	Частково	Коментарі
• Постійне покращення якості (ППЯ), включаючи виявлення та документування невідповідностей, винятків та коригувальних заходів		Так	Ні	Частково	
7.2 Встановлення та моніторинг контролю якості					
a. Чи існують протоколи для проведення та документування перевірок якості на кожному етапі процесу ТМЧ на основі СНП?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
b. Чи існують протоколи для забезпечення використання позитивного та негативного контролю?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
7.3 Зовнішня оцінка якості					
a. Чи існує програма зовнішньої оцінки якості?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
• Перевірка кваліфікації		Так	Ні	Частково	
• Повторна перевірка зразків		Так	Ні	Частково	
• Виїзні контрольовані відвідування		Так	Ні	Частково	
b. Чи визначено партнерів, які можуть допомогти з перевіркою кваліфікації, контрольними відвідуваннями та повторною перевіркою зразків? Якщо так, то хто?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
c. Чи центр тестування для СНП наразі бере участь у програмі перевірки кваліфікації для СНП? Якщо так,	😐, ?	Так	Ні	Частково	
• хто входить до складу комісії перевірки кваліфікації?					
• хто здійснює нагляд за програмою перевірки кваліфікації та надає зворотній зв'язок щодо продуктивності центру тестування?					
d. Чи бере участь лабораторія СНП у міжлабораторних порівняннях (повторній перевірці зразків)? Якщо так, то з якими лабораторіями?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
e. Чи проводить лабораторія виїзні контрольовані відвідування? Якщо так,	📖	Так	Ні	Частково	
• Хто проводить контрольовані відвідування?					
• Чи надається зворотній зв'язок до центру тестування після контрольного відвідування?	📖, ?	Так	Ні	Частково	
• Коли було здійснено останнє контрольне відвідування та яким був зворотній зв'язок?					
7.4 Моніторинг та аналіз показників якості					
a. Чи доступні відповідні інструменти збору даних для показників якості СНП?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
b. Чи контролюються та аналізуються у центрі тестування для СНП та чи проводиться звітування про такі показники якості тестування для СНП:	😐, ?	Так	Ні	Частково	
• Кількість зразків, досліджених за допомогою СНП (ВІЛ-статус, ризик МЛС, позалегеневий ТБ, діти)		Так	Ні	Частково	
• Кількість та частка аналізів для СНП, що не дали результатів		Так	Ні	Частково	
• Кількість та частка аналізів для СНП, які не відповідали критеріям КЯ		Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
• Кількість та частка зразків, що було досліджено за допомогою СНП, результати яких були повідомлені протягом цільового часу обробки (тобто, час від отримання зразка до звітування про результати)		Так	Ні	Частково	
• Кількість та частка зразків із неузгодженими результатами, при порівнянні ТМЧ на основі СНП з фенотиповим ТМЧ		Так	Ні	Частково	
• Кількість та частка зразків із неузгодженими результатами, при порівнянні ТМЧ на основі СНП з іншими молекулярними тестами (наприклад, Xpert MTB/RIF або аналіз олігонуклеотидними зондами)		Так	Ні	Частково	
8. Реєстрація та звітування					
a. Чи доступна схвалена форма заявки на ТМЧ на основі СНП?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
b. Чи доступна схвалена форма звітування про результати ТМЧ на основі СНП?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
c. Чи містить форма звітування такий текст: «Каталог мутацій у мікобактеріях туберкульозного комплексу та їхнього зв'язку з лікарською стійкістю»[a] використовувався для тлумачення та звітування про варіанти послідовностей?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
d. Чи повідомляються у СОП результати послідовності, не пов'язані з метою СНП (наприклад, виявлення факторів вірулентності під час проведення ТМЧ на основі СНП)?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
e. Чи підходять лабораторні та клінічні реєстри для реєстрації результатів ТМЧ на основі СНП?	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
f. Для кожного зразка визначити	🕮, ?	Так	Ні	Частково	
• методи, прилад(и) та реактиви, що використовуються для обробки та секвенування		Так	Ні	Частково	
• версію біоінформаційного інструменту, що використовується для генерування, аналізу та тлумачення даних про СНП		Так	Ні	Частково	
• будь-які невідповідності та винятки в процесі тестування		Так	Ні	Частково	
g. У разі електронної лабораторної інформаційної системи (ЛІС), чи можна вводити в неї результати ТМЧ на основі СНП?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
h. У разі електронної системи реєстрації та звітування, чи можна за допомогою неї реєструвати та звітувати про результати ТМЧ на основі СНП?	😐, ?	Так	Ні	Частково	

[a] Каталог ВООЗ щодо мутацій у *мікобактеріях туберкульозного* комплексу та їхнього зв'язку з лікарською стійкістю. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2021 р. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173

		Так	Ні	Частково	Коментарі
9. Підготовка та оцінка компетентності					
a. Чи доступно коло повноважень та посадові інструкції на основі компетенції для ключового персоналу, залученого до СНП?	🕮,?	Так	Ні	Частково	
• лаборанти		Так	Ні	Частково	
• фахівці з біоінформатики		Так	Ні	Частково	
b. Чи доступні записи, що підтверджують, що усі співробітники пройшли підготовку щодо призначених робочих процесів, процедур та завдань?	🕮,?	Так	Ні	Частково	
c. Чи використовуються стандартні процедури щодо оцінки та документування компетентності всіх співробітників, задіяних у ТМЧ на основі СНП?	🕮	Так	Ні	Частково	
• лаборанти		Так	Ні	Частково	
• фахівці з біоінформатики		Так	Ні	Частково	
d. Чи проводиться оцінка компетентності користувачів СНП принаймні раз на рік?	🕮	Так	Ні	Частково	
e. Чи доступні записи, що підтверджують, що всі користувачі СНП пройшли оцінку компетентності?	🕮	Так	Ні	Частково	
f. Чи проводить центр тестування для СНП для клініцистів та фахівців у сфері охорони здоров'я підготовку щодо:	🕮	Так	Ні	Частково	
• діагностичного алгоритму включення СНП?		Так	Ні	Частково	
• призначення тестів для СНП?		Так	Ні	Частково	
• вимог до зразків для тестування для СНП?		Так	Ні	Частково	
• транспортування зразків?		Так	Ні	Частково	
• тлумачення результатів тестування для СНП?		Так	Ні	Частково	
10.1 Моніторинг і оцінка впровадження тестування для СНП					
a. Чи реєструються в національній програмі результати досягнення ключових показників та етапів впровадження СНП?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
b. Чи національна програма звітує про вказані нижче показники впровадження принаймні раз на рік?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• Загальна кількість проведених тестів для СНП (стратифіковано за популяцією, наприклад, ВІЛ-інфіковані, діти, вразливі групи населення, хворі на позалегеневий ТБ)		Так	Ні		
• Кількість та частка центрів тестування для СНП щодо прогнозованого споживання		Так	Ні		
• Кількість та частка клінічних центрів, які мають доступ до тестування для СНП у центрі або через функціональну мережу перенаправлень		Так	Ні		
10.2 Моніторинг і оцінка впливу ТМЧ на основі СНП					
a. Чи національна програма здійснює моніторинг та звітування про вказані нижче показники принаймні раз на рік?	☺, ?	Так	Ні	Частково	
• Кількість та частка повідомлених випадків бактеріологічно підтвердженого ТБ з повідомленими результатами ТМЧ на основі СНП для чутливості до рифампіцину		Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
• Кількість та частка повідомлених випадків рифампіцин-резистентного ТБ з повідомленими результатами ТМЧ на основі СНП для стійкості до фторхінолонів		Так	Ні	Частково	
• Кількість та частка повідомлених випадків бактеріологічно підтвердженого ТБ з повідомленими результатами ТМЧ на основі СНП для препаратів першої та другої лінії, рекомендованих ВООЗ		Так	Ні	Частково	
• Кількість та частка пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим ТБ, які почали або продовжили отримувати схему лікування на основі результатів ТМЧ на основі СНП		Так	Ні	Частково	
• Кількість та частка пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим ТБ, включених до системи (опитування) епідеміологічного нагляду для усіх препаратів першої та другої лінії, рекомендованих ВООЗ		Так	Ні	Частково	
11. Система перенаправлення зразків					
a. Чи всі співробітники, які беруть участь у перенаправленні зразків, пройшли підготовку щодо забору, перенаправлення, транспортування та прийому зразків для діагностики ТБ (що визначаються як: геномна ДНК; життєздатні або інактивовані осади мокротиння/ізоляти культури)?		Так	Ні	Частково	
b. Чи використовується потрійна упаковка для всіх національних та міжнародних транспортувань зразків для діагностики ТБ?		Так	Ні	Частково	
c. Чи існують стандартизовані процедури національного та міжнародного транспортування зразків для діагностики ТБ (включаючи визначені ролі та відповідальність)?		Так	Ні	Частково	
d. Чи існують системи перенаправлення та транспортування зразків для діагностики ТБ на місцевому, регіональному та національному рівнях?		Так	Ні	Частково	
e. Чи існують договори про перенаправлення матеріалів (ДПМ), меморандуми про взаєморозуміння (МВ) та міжнародна система перенаправлення зразків для діагностики ТБ (геномна ДНК; життєздатні або інактивовані осади мокротиння/культурні ізоляти), що потребують тестування за межами країни або для імпорту в рамках оцінки та контролю якості матеріалів?		Так	Ні	Частково	

		Так	Ні	Частково	Коментарі
12. Біологічна безпека					
a. Чи є національні вимоги до лабораторних корпусів, що включають детальні стандарти для лабораторій з діагностики ТБ (що стосуються лабораторій біологічної безпеки та лабораторій молекулярної біології)?					
b. Чи вимоги до лабораторних корпусів з діагностики ТБ послідовно застосовуються до всіх лабораторних приміщень?					
c. Чи проводиться регулярне технічне обслуговування лабораторних приміщень з діагностики ТБ та чи є безперебійна доступність комунальних послуг загального призначення (вода, електроенергія, лінії зв'язку)?					
d. Чи охоплює посібник з біологічної безпеки та біологічного захисту ключові вимоги до безпечного поводження зі зразками для діагностики ТБ (зразками для тестування, ізолятами/штамами) на основі оцінки біологічного ризику? Вимоги можна розглядати в рамках національного лабораторного посібника з біологічної безпеки та біологічного захисту або в окремому посібнику з біологічної безпеки та біологічного захисту лабораторій з діагностики ТБ.					
e. Чи національний лабораторний посібник з біологічної безпеки та біологічного захисту впроваджено та включено до стандартних операційних процедур (СОП), що містять відповідну інформацію про біологічну безпеку лабораторій з діагностики ТБ?					
f. Чи в усіх лабораторіях є уповноважені фахівці з техніки безпеки? (на неповний або повний робочий день)					
g. Чи є засоби безпеки, необхідні для безпечного поводження зі зразками та ізолятами для діагностики ТБ (наприклад, ЗІЗ)?					
h. Чи доступні сертифіковані бокси біологічної безпеки (БББ) відповідно до рівня біологічної безпеки лабораторії (РББ), за необхідності?					
i. Чи базові послуги з охорони праці доступні для всіх співробітників лабораторії?					
j. Чи впроваджуються стандартизовані процедури забору, зберігання та утилізації визначених категорій відходів відповідно до національних стандартів?					
k. Які методи використовуються для безпечної утилізації інфекційних відходів?					

		Так	Ні	Частково	Коментарі
13. ТЕСТУВАННЯ ДЛЯ СНП: Етапи до проведення тестування, тестування, після проведення тестування					
a. Чи доступні у центрі тестування стандартизовані форми, реєстри, журнали або електронні файли для реєстрації інформації про пацієнта та зразки?	🕮	Так	Ні	Частково	
b. Чи доступні у центрі тестування стандартизовані форми, реєстри, журнали або електронні файли для реєстрації результатів СНП?	🕮	Так	Ні	Частково	
c. Чи всі форми, реєстри, журнали або електронні файли заповнені та містять розбірливих текст?	🕮	Так	Ні	Частково	
d. Чи всі форми/реєстри/журнали або електронні файли належним чином позначені, упорядковані та зберігаються в безпечному місці?	🕮	Так	Ні	Частково	
e. Чи доступне керівництво з експлуатації СНП та лист-вкладення з СНП у центрі тестування та для всього персоналу, що проводить тестування (у паперовому або електронному вигляді)?	🕮	Так	Ні	Частково	
f. Чи належним чином дотримуються процедури до проведення тестування (преаналітичні процедури) для СНП?	📌	Так	Ні	Частково	
g. Чи належним чином дотримуються процедури тестування (аналітичні процедури) для СНП?	📌	Так	Ні	Частково	
h. Чи належним чином дотримуються правила техніки безпеки та процедури до проведення тестування, тестування та після тестування для СНП?	📌	Так	Ні	Частково	
i. Чи контролює центр тестування проведення внутрішнього контролю якості?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
j. Чи реактиви для СНП, що використовуються для тестування пацієнтів, відповідно до терміну придатності та чи позначено новий термін придатності на момент відкриття набору?	😐, ?	Так	Ні	Частково	
k. Чи належним чином дотримуються процедури після проведення тестування (постаналітичні процедури) для СНП?	📌	Так	Ні	Частково	
l. Чи своєчасно реєструються результати СНП у відповідному реєстрі?	🕮	Так	Ні	Частково	
m. Чи вжив центр тестування заходи щодо запобігання несанкціонованому доступу до даних про тестування для СНП?		Так	Ні	Частково	
n. Чи контролює центр тестування та чи притримується він часу обробки (ЧО) цільових результатів тесту у > 80 % випадків протягом останніх 3 місяців? Яким є ЧО цільових результатів тесту центру тестування?	😐, ?	Так	Ні	Частково	

Додаток 4

Прилад оцінки готовності до технології секвенування наступного покоління – досвід Південної Африки

Наведені нижче відповіді щодо оцінки готовності до секвенування наступного покоління (СНП) туберкульозу (ТБ) надали Shaheed Vally Omar, Farzana Ismail, Центр туберкульозу, Національний інститут інфекційних захворювань (NICD), Національна лабораторна служба охорони здоров'я, Йоганнесбург, Південна Африка.

1. Політика та планування: Скільки центрів тестування проводять або проводитимуть діагностику ТБ (та інших захворювань або мікроорганізмів) на основі СНП?
   Наразі ця послуга централізована в NICD. Однак у цьому фінансовому році планується збільшити потужність 4 спеціалізованих лабораторій СНП.
2. Чи планується використання додаткових приладів для СНП для лікування ТБ?
   Ні
3. Чи проводився процес стратегічного планування тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) на основі СНП ТБ?
   Так, тривають обговорення спільно з кластером Національної програми з контролю та лікування ТБ.
4. Чи існує поточний національний план із розрахунком вартості впровадження СНП?
   Ні, національний план відсутній.
5. Чи прогнозована кількість досліджуваних зразків на рік або у центрі тестування?
   За нашими оцінками, після запровадження нових коротких режимів лікування ЛС-ТБ усі випадки РР-ТБ потребуватимуть СНП для окремих препаратів.
6. Чи є ресурси (наприклад, фінансування, персонал та лабораторна інфраструктура) для підтримки СНП на національному рівні?
   Ні
7. Нормативний аспект: Чи створена національна структура управління для тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) на основі СНП?
   Ні
8. Який регуляторний процес необхідний для ТМЧ на основі СНП?
   Національна програма з боротьби з туберкульозом узгоджується з рекомендаціями ВООЗ. Після схвалення ВООЗ це призведе до місцевого офіційного дозволу Південноафриканського органу із регулювання товарів медичного призначення (SAHPRA).

9. Чи потрібна верифікація у країні ТМЧ на основі СНП для отримання офіційного дозволу?
   Так

10. Чи існують національні вимоги до лабораторної інфраструктури, необхідної для ТМЧ на основі СНП ТБ?
    Ні

11. Чи існує механізм оцінки готовності кожного центру тестування для СНП?
    Так, НРЛДТ наразі впроваджує програми зовнішньої оцінки якості (ЗОЯ) для валідації та верифікації генотипових та фенотипових методів тестування на ТБ у країні. ПГС буде додано до списку методів тестування з використанням панелі, наданої ВООЗ. Однак необхідно розробити інструмент оцінки, щоб переконатися у наявності та ефективності необхідних навичок, процедур та обладнання для впровадження.

12. Обладнання: Який прилад для СНП обрано?
    Illumina

13. Чи є в країні партнери, які можуть підтримати впровадження, встановлення та постійне використання приладів для СНП?
    Так, NICD проводить оцінку для підтримки.

14. Чи визначено виробників або дистриб'юторів, які можуть підтримувати впровадження та технічне обслуговування обладнання (гарантії або договори на сервісне обслуговування)?
    Так

15. Чи існує механізм моніторингу здійснення у центрах тестування технічного та сервісного обслуговування приладу для СНП?
    Так, технічне обслуговування обладнання є ключовим компонентом сертифікації медичної лабораторії відповідно до стандартів ISO.

16. Витратні матеріали: Чи існує національна політика щодо закупівлі приладів та реактивів для СНП?
    Ні

17. Чи доступна система закупівель для забезпечення наявності реактивів та витратних матеріалів для СНП, які враховують терміни закупівель, норми споживання та термін придатності реактивів?
    Так

18. Лабораторні процедури: Чи доступні, схвалені та актуальні наведені нижче стандартизовані документи, записи та форми (тобто, включають тестування для СНП)? Алгоритми, форма заявки, лабораторний журнал та форма звітування.
    Ні

19. Робота з даними: Чи існують національні політики та процедури щодо діяльності, пов'язаної з СНП, що визначають протоколи спільного використання даних; забезпечують конфіденційність даних; пов'язують дані про СНП з лабораторними інформаційними системами, електронними реєстрами, інформаційними системами управління технічним обслуговуванням тощо; та описують, як дані будуть захищені? Чи була проведена оцінка існуючих варіантів зберігання даних, інфраструктури (наприклад, доступ до Інтернету) та аналітичних інструментів для СНП?
    Ні

20. Забезпечення, контроль та оцінка якості: Чи існують національні політики, що вимагають необхідних елементів системи забезпечення якості у центрі тестування?
    Так, усі центри тестування повинні відповідати стандартам ISO 15189, а ця акредитація забезпечує необхідну систему забезпечення якості для медичної діагностичної лабораторії.

21. Чи існують протоколи для проведення та документування перевірок якості на кожному етапі процесу ТМЧ на основі СНП, а також для забезпечення використання позитивного та негативного контролю?
    Ні

22. Чи існує програма ЗОЯ?
    Так, тільки для Наднаціональної референтної лабораторії з діагностики ТБ ВООЗ (ЗОЯ СНРЛДТ ВООЗ).

23. Чи існує національна політика, що вимагає збору показників ефективності?
    Ні

24. Реєстрація та звітування: Чи потрібен перегляд поточної форми заявки на оцінку для впровадження ТМЧ на основі СНП? Якщо використовується електронна лабораторна інформаційна система (ЛІС), які оновлення знадобляться?
    Так, необхідно буде переглянути поточну форму заявки. ЛІС потребуватиме розробки, яка включатиме створення тестового коду – якщо прилад/аналітичний інструмент дозволяє передавати результати до ЛІС через інтерфазу.

25. Людські ресурси та підготовка: Чи створено коло повноважень для ключового персоналу, задіяного в СНП?
    Ні

26. Чи схвалено стандартизовану підготовку щодо ТМЧ на основі СНП?
    Ні

27. Чи проводиться оцінка компетентності користувачів СНП принаймні раз на рік?
    Ні

28. Моніторинг і оцінка (МіО): Чи існують національні політики та плани з моніторингу та оцінки впровадження ТМЧ на основі СНП? Чи контролюються показники?
    Ні

Додаток 5

Бюджетні припущення щодо впровадження технології секвенування наступного покоління

	Бюджетні міркування
Політика та планування	• Семінар із залучення зацікавлених сторін та планування • Технічний семінар із оновлення керівництв та алгоритмів • Вартість оцінки готовності – людські ресурси, відрядження та створення звіту • Витрати на друк та розповсюдження переглянутих керівництв та алгоритмів
Нормативний аспект	• Витрати на заявку на реєстрацію, за необхідності • Витрати на відрядження до регуляторного органу • Дослідження верифікації – зразки, реактиви та людські ресурси
Процедури	• Семінар та людські ресурси для розробки СОП • Друк та розподіл переглянутих процедур
Лабораторія СНП	• Витрати на модернізацію лабораторних приміщень та інфраструктуру (наприклад, електроенергію та кондиціонування повітря)
Закупівля та встановлення приладу для СНП	• Закупівля (або оренда) приладу для СНП, робочої станції, джерела безперебійного живлення • Витрати на доставку та імпорт • Встановлення виробником або уповноваженим постачальником послуг • Підготовка • Розширена гарантія або договір на сервісне обслуговування
Закупівля та встановлення допоміжного обладнання	• Закупівля допоміжного обладнання • Встановлення допоміжного обладнання, за необхідності
Дослідження верифікації	• Верифікація процесу вологої хімічної обробки • Верифікація біоінформаційного конвеєра
Варіант зберігання даних	• Покупка або придбання (наприклад, абонентська плата) варіанту зберігання даних • Витрати на передачу даних (наприклад, високошвидкісний Інтернет)
Біоінформатика	• Покупка або придбання аналітичних інструментів • Встановлення та підготовка • Витрати на відвідування центрів тестування для встановлення та виявлення та усунення несправностей • Витрати на технічну допомогу від постачальника послуг або фахівців з біоінформатики • Людські ресурси
Закупівля та ланцюжок постачання	• Семінар для зацікавлених сторін, залучених у закупівлю
Забір та транспортування зразків	• Семінар та людські ресурси для оновлення форм заявок на збір даних та тестування та процедур • Витрати на друк та розповсюдження оновлених матеріалів • Встановити процедури та механізми транспортування зразків з пунктів забору до лабораторій для тестування
Реєстрація та звітування	• Семінар та людські ресурси для оновлення форм реєстрації та звітування, реєстрів • Друк та розповсюдження оновлених матеріалів

	Бюджетні міркування
Підготовка	Семінар та людські ресурси для оновлення програм підготовки для співробітників лабораторії та клінічного персоналу. Семінар з підготовки інструкторів, відрядження учасників та інструкторів, підготовки на місці та зустрічі для ознайомлення Витрати на друк та розповсюдження оновлених посібників з підготовки
Координація партнерів	Зустрічі з метою залучення зацікавлених сторін та планування (див. розділ «Політика та планування»)
Забезпечення якості	Встановити або підписатись на програму перевірки кваліфікації. Організувати міжлабораторні порівняння. Витрати на контрольні відвідування.
Моніторинг	Зустрічі з метою оновлення системи МіО та чергові засідання з метою оцінки впливу переходу та перепланування. Перепідготовка щодо МіО.
Щорічні поточні витрати на послуги з СНП[a]	Витратні матеріали. Людські ресурси. Калібрування та сервісне обслуговування обладнання. Зберігання даних та біоінформатика. Система звітування про перенаправлення зразків та результатів. Зовнішня оцінка якості.

МіО – моніторинг і оцінка; СНП – секвенування наступного покоління; СОП – стандартна операційна процедура.

[a]Для ознайомлення з аналізом витрат на ТМЧ на основі СНП мікобактерій туберкульозного комплексу див. Pankhurst et al. (2016) *(1)*.

Список літератури для Додатка 5

1 Pankhurst LJ, del Ojo Elias C, Votintseva AA, Walker TM, Cole K, Davies J et al. Rapid, comprehensive, and affordable mycobacterial diagnosis with whole-genome sequencing: a prospective study. Lancet Respir Med. 2016;04:49–58. doi: https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00466-x.

Додаток 6

Список доступних у продажу приладів для технології секвенування наступного покоління

У цьому додатку наведено список основних приладів для секвенування наступного покоління (СНП), які наразі є доступними у продажу, а також їхні характеристики; його було взято з технічного керівництва, розробленого Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) та Фондом інноваційної діагностики (FIND) *(1)*. Більш вичерпні резюме та огляди приладів для СНП див. в актуальних публікаціях *(2, 3)* та в технічному керівництві ВООЗ/FIND *(1)*.

Виробник	Прилад(и)	Тривалість циклу (годин)	Вихідні дані (гігабайт, Гб)
Illumina	Система NovaSeq HiSeq 2500 Система NextSeq MiniSeq MiSeq iSeq 100	10-55	1,2-6000
Thermo Fisher Scientific	Система Ion GeneStudio S5 Система Ion Torrent Genexus	2-24	0,03-50
MGI Tech	DNBSEQ-G50 DNBSEQ-G400 DNBSEQ-T7	10-109	150-6000
Pacific Biosciences	Система Sequel IIe Система Sequel II Система Sequel	До 20-30	20-160
Oxford Nanopore Technologies	Flongle MinION GridION PromethION	До 48	2-245

Список літератури для Додатка 6

1 The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/274443).

2 Besser J, Carleton HA, Gerner-Smidt P, Lindsey RL, Trees E. Next-generation sequencing technologies and their application to the study and control of bacterial infections. Clin Microbiol Infect. 2018;24:335-41. doi: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.10.013.

3 Next generation sequencing instrument guide [website]. Austin, USA: Genohub; 2018 (https://genohub.com/ngs-instrument-guide/).

Додаток 7

Контрольний список щодо встановлення та ресурси

Перед встановленням приладу для секвенування наступного покоління (СНП) у спеціальній лабораторії з діагностики туберкульозу (ТБ) необхідно переконатися, що всі вимоги до належного встановлення та функціонування обраних систем СНП виконані. Ці вимоги включають доставку приладу для встановлення та будь-яких інших пристроїв та реактивів, необхідних для цього процесу, вимоги до лабораторії (наприклад, розміри, розміщення, лабораторний стіл, вібрація та налаштування для молекулярних процедур), вимоги до характеристик електричних мереж, вимоги до навколишнього середовища та рекомендації щодо інтернет мережі. Усі вимоги зазначені в керівництвах з підготовки центру тестування, наданих кожним виробником СНП.

Нижче наведено приклад контрольного списку підготовки центру тестування; цей контрольний список взято з керівництва з підготовки центру тестування до інтегрованого секвенатора Ion Torrent Genexus *(1).*

Приймальні тестування (включаючи технічні, адміністративні процедури та процедури, пов'язані з продуктивністю для забезпечення безпечного впровадження нового приладу) повинні бути проведені службою (клінічної) інженерії до встановлення приладу в лабораторії.

Наведені нижче посилання пов'язані з основною супутньою документацією, наданою виробниками платформ СНП, представлених у Додатку 6. У цих документах представлено огляд та інструкції з експлуатації та технічного обслуговування секвенаторів (тобто, керівництво з експлуатації секвенатора, керівництва та протоколи, а також літературу про продукт).

- **Illumina** (http://support.illumina.com/downloads.html):
  - iSeq 100: http://support.illumina.com/downloads/iseq-100-system-guide-1000000036024. html?langsel=/it/
  - MiniSeq: http://support.illumina.com/downloads/miniseq-system-guide-1000000002695. html?langsel=/it/
  - MiSeq: https://emea.support.illumina.com/sequencing/sequencing_instruments/miseq/ documentation.html
  - NextSeq 500: http://support.illumina.com/downloads/nextseq-500-user-guide-15046563. html?langsel=/it/
  - HiSeq 2500: http://support.illumina.com/downloads/hiseq_2500_user_guide_15035786. html?langsel=/it/
  - Nova Seq 6000: http://support.illumina.com/downloads/novaseq-6000-system-guide-1000000019358. html?langsel=/it/

✓	Дата	Ініціали	Вимоги до підготовки центру тестування
☐			Переглянуто відповідальність клієнтів
☐			Між співробітниками розподілено завдання та відповідальність
☐			Зона встановлення відповідає таким вимогам:
			☐ Простір та кліренс
			☐ Екологічний контроль
			☐ Електропостачання
			☐ Мережа
			☐ З'єднання між приладом та комп'ютером
			☐ Безпека
☐			Відправлення було здійснено та перевірено таким чином:
			☐ Товари, зазначені у списку доставки, є товарами, які було замовлено на момент покупки.
			☐ Про пошкодження контейнерів для транспортування повідомили в транспортну компанію, що здійснила відправлення та вашому сервісному представнику.
			☐ У документах про перевезення товарів було зафіксовано факт пошкодження або неправильного поводження.
			☐ Усі реактиви та планшети, якщо вони постачаються разом, розпаковуються та зберігаються, як зазначено на етикетках.
☐			Місце встановлення очищене та готове до встановлення.
☐			Упаковані контейнери для транспортування переміщуються до зони встановлення.
☐			Доступні усі матеріали для встановлення, атестації та експлуатації.
☐			*Контрольний список щодо інтегрованого секвенатора* Genexus (номер публікації MAN0018466) заповнено та повернено відповідно до інструкцій з використання контрольного списку.
Підпис клієнта:			

- **Thermo Fisher Scientific** (https://www.thermofsher.com/search/results?docTypes=Manuals&persona=DocSupport&linkln=true):
  - Система Ion GeneStudio S5: https://www.thermofsher.com/order/catalog/product/A38194?SID=srch-srp-A38194#/A38194?SID=srch-srp-A38194
  - Інтегрований секвенсор Genexus: https://www.thermofsher.com/order/catalog/product/A45727?SID=srch-srp-A45727#/A45727?SID=srch-srp-A45727

- **MGI Tech** (https://en.mgi-tech.com/download/fles/):
  - DBNSEQ-G400: https://en.mgi-tech.com/download/fles/yi_id/2/type_id/1
  - DBNSEQ-T7: https://en.mgi-tech.com/download/fles/yi_id/1/type_id/1
- **Pacific Biosciences** (https://www.pacb.com/support/documentation/):
  - Системи Sequel II та Sequel IIe: https://www.pacb.com/wp-content/uploads/ Operations-Guide-Sequel-II-and-Sequel-IIe-Systems.pdf
  - Система Sequel: https://www.pacb.com/wp-content/uploads/Operations-Guide-The-SMRT-Sequencer-Sequel-System.pdf
- **Oxford Nanopore Technologies** (https://community.nanoporetech.com/technical_documents) - registration to the website required
  - Вимоги до лабораторії та IT: https://nanoporetech.com/community/lab-it-requirements
  - Flongle: https://nanoporetech.com/products/fongle
  - MinION: https://nanoporetech.com/products/minion
  - GridION: https://nanoporetech.com/products/gridion
  - PromethION: https://nanoporetech.com/products/promethion

Список літератури для Додатка 7

1 Ion Torrent site preparation guide: Genexus™ Integrated Sequencer, Publication Number MAN0017918 Revision F.0. Waltham, MA: Thermo Fisher Scientific;(https://assets.thermofsher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/MAN0017918_GenexusIntegratedSequencer_SPG.pdf).

Додаток 8

Список необхідного обладнання та реактивів, необхідних для технології секвенування наступного покоління

У цьому додатку наведено список обладнання, інфраструктури, реактивів та витратних матеріалів для секвенування наступного покоління (СНП). Він заснований на загальному робочому процесі СНП для використання з набором для підготовки бібліотеки фрагментів ДНК Illumina Nextera XT та системою MiSeq. Конкретні виробники у цьому списку вказані для інформаційних цілей; це не є прийняттям змісту.

Захід	Обладнання або інфраструктура
Основні положення[a]	• Зони: БББ 3/2+, лабораторії молекулярної біології (до та після ПЛР) • Морозильна камера (-20 °C) – усі зони • Холодильна камера (+4 °C) – усі зони • Термостат – усі зони • Вортекс-міксер – усі зони • Ексклюзивні набори одноканальних піпеток (0,5-2 мкл, 1-10 мкл, 2-20 мкл, 20-200 мкл та 100-1000 мкл) – усі зони • Ексклюзивні набори багатоканальних піпеток – усі зони • Мікроцентрифуга (13 000 об./хв) – усі зони • Штативи для мікроцентрифуги – усі зони • Контейнер для відходів – усі зони
Виділення та очищення ДНК	• Центрифуга для конічних пробірок, включаючи протиаерозольні кришки (РББ 3/2+)
	• Штативи для центрифуги (РББ 3/2+)
	• Прилад для електрофорезу
	• Спектрофотометр (наприклад, Thermo Fisher Scientific NanoDrop™ 2000/2000c)
	• Флуорометр (наприклад, Invitrogen Qubit 4 Fluorometer)
	• • Варіант автоматизованого електрофорезу (наприклад, Agilent 2100 Bioanalyzer System) (необов'язково)
	• Автоматизований прилад для виділення ДНК (необов'язково)
	• Обладнання для очищення ДНК, наприклад: – протокол CTAB (N-цетил-N,N,N-триметиламоній бромід)/NaCl – система Promega Maxwell 16 – Qiagen QIAcube Connect
Підготовка бібліотеки фрагментів ДНК	• Мініохолоджувач (4 °C)
	• Магнітний штатив для 96-лункових планшетів
	• Магнітний штатив
	• 96-лунковий термоциклер
	• Мала мікроцентрифуга для робочої станції ПЛР (наприклад, Eppendorf MiniSpin) (необов'язково)
	• Високошвидкісний шейкер для мікропланшетів
Секвенування MiSeq	• Секвенатор Illumina MiSeq
	• Жорсткі диски для зберігання даних
	• Високошвидкісне підключення до Інтернету (швидкість завантаження не менше 10 Мбіт/с для завантажень у внутрішню мережу)

Захід	Реактиви або витратні матеріали
Основні положення	• Лабораторні халати • Лабораторні серветки • Одноразові рукавички • Піпетки Пастера • Стерильні одноразові петлі • Конічні пробірки • Пробірки для (мікро)центрифуги (з гвинтовим ковпачком) • Наконечники для одно- та багатоканальних піпеток (0,5-2 мкл, 1-10 мкл, 2-20 мкл, 20-200 мкл та 100-1000 мкл) • 96-лункові планшети для зберігання • 96-лункові планшети для ПЛР • Багатоканальні ємності для реактивів • Клейові ущільнювачі Microseal • Пластикові лотки для використання з багатоканальними дозаторами • Реактиви для молекулярно-біологічного застосування: вода, етанол, фосфатно-сольовий буферний розчин, фізіологічний розчин, натрію гідроксид та Твін-20
Виділення та очищення ДНК	• Пробірки для флуорометра та спектрофотометра
	• Набори реактивів для системи очищення ДНК
Підготовка бібліотеки фрагментів ДНК	• Набір для підготовки бібліотеки фрагментів ДНК Illumina Nextera XT
	• Набір Illumina Nextera XT
	• Beckman Coulter Genomics Agencourt AMPure XP
	• Пробірки для флуорометра та спектрофотометра
Секвенування MiSeq	• Набір реактивів Illumina MiSeq
Примітки щодо належної лабораторної практики	• Кольорові рукавички для зон до та після ПЛР
	• Різнокольорові лабораторні халати для зони після ПЛР (нормалізація та об’єднання бібліотек фрагментів ДНК)
	• Очищення лабораторного столу для ДНК за допомогою 1 % гіпохрориту натрію та 70 % EtOH

РББ – рівень біологічної безпеки; ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота; EtOH – етиловий спирт; ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція; Мбіт/с – мегабіт в секунду.

[a]Доступні списки інфраструктури та обладнання для загальних лабораторних заходів *(1, 2)*.

Список літератури для Додатка 8

1 Barnard M, Parsons L, Miotto P, Cirillo D, Feldmann K, Gutierrez C et al. Molecular detection of drug resistant tuberculosis by line probe assay – laboratory manual for resource-limited settings Geneva: Foundation for Innovative New Diagnostics; 2012 (https://assets.publishing.service.gov.uk/media/57a08a68ed915d3cfd00074c/LPA_LaboratoryManual_22Mar2012.pdf).

2 GLI practical guide to TB laboratory strengthening. Geneva: Global Laboratory Initiative; 2015 (https://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_practical_guide.pdf).

Додаток 9

Приблизні потреби у базах даних на основі очікуваного навантаження на секвенування наступного покоління

Знадобляться варіанти зберігання даних послідовностей, оскільки жорсткий диск на комп'ютері, пов'язаному з робочою станцією для секвенування наступного покоління (СНП), швидко переповнюється. Наприклад, ємність жорсткого диску на платформі Illumina MiSeq становить лише 500 гігабайт (Гб) та передбачає прибл. 10 циклів секвенування. Це важливо, оскільки файли на жорсткому диску містять файли, необхідні для виявлення та усунення несправностей під час циклу та для файлів послідовності FASTQ.

Для повногеномного секвенування (ПГС) загальний розархівований розмір необроблених файлів послідовності (файли FASTQ) для кожного зразка, як правило, становить більше 350 мегабайт (Мб), щоб забезпечити мінімальну середню глибину охоплення (30-кратну), якщо більше 95 % зчитувань відображаються на еталонний геном туберкульозу (ТБ). Файли FASTQ для кожного зразка, який піддається цільовому СНП, як правило, менші, залежно від кількості зразків на цикл, кількості циклів секвенування та глибини охоплення. Для зберігання файли FASTQ, як правило, стискаються або архівуються. Для ПГС потрібен простір для зберігання приблизно 300 Мб на штам для двох файлів FASTQ на штам (парне секвенування, наприклад, Illumina).

Цикли ПГС можуть включати 24-48 зразків, а кожен цикл секвенування триває 24-48 годин. Якщо проводити секвенування два рази на тиждень, для розміщення заархівованих файлів FASTQ для 48-96 зразків, секвенованих щотижня, знадобиться 15-30 Гб пам'яті. Один цикл 24 зразків на тиждень потребує прибл. 7,5 ГБ пам'яті (лише необроблені файли FASTQ).

Зовнішні жорсткі диски ємністю 1 терабайт (Тб) можуть зберігати до 1500 секвенованих зразків (враховуючи лише необроблені файли секвенування; тобто, заархівований розмір двох файлів FASTQ на зразок – по 150 Мб). Таким чином, жорсткий диск ємністю 1 Тб може заповнитися протягом 16 тижнів, якщо лабораторія секвенує 96 зразків на тиждень, або протягом 64 тижнів, якщо лабораторія секвенує 24 зразки на тиждень. У лабораторіях, які використовують зовнішні жорсткі диски, необхідно зберігати послідовності з кожного зразка на двох окремих жорстких дисках (тобто, подвійне резервне копіювання). У цьому випадку знадобляться два жорстких диски ємністю 1 Тб для зберігання даних послідовності, згенерованих протягом прибл. 16 тижнів секвенування (96 зразків на тиждень). Однією з причин прийняття цього варіанту є пошкодження або втрата жорсткого диску.

Доступно декілька таких хмарних систем (наприклад, Illumina BaseSpace Sequence Hub, Amazon Web Services, Microsoft Azure та Google Cloud Platform) з різними цінами на сховище та політиками спільного використання або захисту, які необхідно розглянути перед впровадженням. Основне програмне забезпечення, яке пропонують ці системи, дозволяє керувати даними послідовності, аналізувати та спільно використовувати їх. Деякі варіанти зберігання даних можуть потребувати

договорів про спільне використання даних та законодавчу базу, особливо у разі зберігання даних за межами країни. Локальні або віддалені обчислювальні сервери можуть бути впроваджені у лабораторії СНП за підтримки фахівців з біоінформатики.

Як правило, потрібне стабільне та швидке підключення до Інтернету (швидкість завантаження принаймні 10 Мбіт/с для завантажень у внутрішню мережу), коли прийняті прилади для СНП та варіанти зберігання або спільного використання не працюють в автономному режимі.

Додаток 10

Показники якості та міркування щодо контролю якості для робочих процесів технології секвенування наступного покоління

Цей додаток заснований на результатах Таблиці 4 з технічного керівництва, розробленого Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) та Фондом інноваційної діагностики (FIND) *(1)*.

Етап СНП	Процес стандартизації	Показник якості	Коментар
Виділення ДНК	Якість зразка	Належна чистота зразка (з урахуванням ДНК інших організмів, ДНК людини або інгібіторів у зразку)	
	Кількість зразка	Достатня кількість вихідного матеріалу (з урахуванням призначення СНП або ПГС)	
	Якість ДНК	Належна чистота ДНК	Визначити кількість ДНК за допомогою спектрофотометра, системи виявлення флуоресценції або кПЛР
	Кількість ДНК	Достатня кількість вихідного матеріалу для підготовки бібліотеки фрагментів ДНК	Перевірити розмір та цілісність ДНК за допомогою електрофорезу в агарозному гелі або за допомогою мікрорідинних приладів
		Належний обсяг	
Підготовка бібліотеки фрагментів ДНК	Якість ДНК	Правильний розмір фрагментів	Перевірити розмір та цілісність ДНК за допомогою електрофорезу в агарозному гелі або за допомогою мікрорідинних приладів
		Належна чистота ДНК	
	Кількість ДНК	Достатня кількість вихідного матеріалу для секвенування	Визначити кількість ДНК за допомогою спектрофотометра, системи виявлення флуоресценції або кПЛР
		Належний обсяг	
Секвенування	Якість циклу	Показник якості основи	Розрахувати показник якості Phred
		Медіанна якість основи за циклом та відсоток основ вище порогу якості (з урахуванням оздоблення адаптера та вмісту GC)	
		Відсотки захоплення індексної послідовності	
	Визначення бази послідовності	Кількість зчитувань	
		Довжина зчитувань	
		Відсоток унікальних зчитувань	
		Відсоток повторних зчитувань	

Етап СНП	Процес стандартизації	Показник якості	Коментар
Складання	Еталонне складання (вирівнювання зчитування послідовності з еталонним геномом)	Відповідний еталон	
		Відсоток зчитувань, належним чином зіставлених з еталонним геномом або мішенню	
		Середнє перекриття геному або ділянки-мішені	
		Середня глибина перекриття	
		Дублювання зчитувань	
		Відображення показників якості	Розрахувати відсоток МБТК за системою таксономічної класифікації фрагментів послідовності Kraken або відсоткове відображення за вирівнюванням біологічних послідовностей (Burrows-Wheeler Aligner)
	Первинне складання (складання зчитувань на основі перекриття послідовностей за відсутності еталонного геному)	Кількість контигів	
		Довжина контига, N50	
		Кількість скафолдів (scaffolds)	
		Повне або часткове складання (розмір складання у відсотках)	
Визначення варіантів	Визначення ОНП/ виявлення варіантів	Показник якості визначення варіантів	
		Кількість та відсоток зчитувань із виявленим варіантом	
		Відсоток нових варіантів, рівень узгодженості з еталонною мішенню або послідовністю	
		Нахил ланцюга	
		Відсотки зчитування алелів (включаючи різні типи варіантів та частки та співвідношення замін основ)	
		Частота варіантних алелів (гетерозиготні та гомозиготні визначення)	

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота; МБТК – мікобактерії туберкульозного комплексу; СНП – секвенування наступного покоління; кПЛР – кількісна полімеразна ланцюгова реакція; ПГС – повногеномне секвенування.

Список літератури для Додатка 10

1 The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/274443).

Додаток 11

Розробка програми перевірки кваліфікації для технології секвенування туберкульозу наступного покоління

У цьому додатку описується розробка схеми зовнішньої оцінки якості (ЗОЯ) для повногеномного секвенування (ПГС) туберкульозу (ТБ); тобто Європейська мережа референтних лабораторій з діагностики ТБ (ERLTB-Net) *(1).* Він заснований на результатах Richard Anthony, Влада Ніколаєвського та Dick van Soolingen.

У встановлених системах генотипування (наприклад, мікобактеріальні повторювані одиниці, розсіяні по геному [MIRU] – варіабельні тандемні повтори [VNTR], споліготипування) недостатня роздільна здатність порівняно з ПГС *(2).* Використання ПГС ТБ для прогнозування резистентності у комбінації зі швидким розвитком технології геномного секвенування *(3)* призвело до швидкого впровадження ПГС у європейських національних референтних лабораторіях з діагностики туберкульозу (НРЛДТ) для генотипування *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) та виявлення резистентності. ERLTB-Net (наразі ERLTB-Net-2) впроваджує серію проєктів, що фінансуються Європейським центром профілактики та контролю захворювань (ECDC). Раніше ECDC розробив та координував схему ЗОЯ для генотипування мікобактерій на основі мультилокусного секвенування (МЛС) варіабельних ділянок (MIRU-VNTR). Враховуючи важливість ПГС у лабораторній діагностиці та епідеміологічному нагляді за ТБ, в рамках ERLTB-Net було розроблено загальноєвропейську схему ЗОЯ ПГС ТБ, розпочату у 2016 році. У 2017 та 2018 роках до схеми ЗОЯ загалом доєдналось 13 європейських лабораторій.

Першу схему було впроваджено у 2016 та 2017 роках; у 2018 році схема була доопрацьована. Більшість лабораторій дійшли до подібних висновків з метою прогнозування резистентності до препаратів першої лінії та розпізнавання епідеміологічно пов’язаних випадків, навіть при використанні незалежно розроблених конвеєрів аналізу для ПГС. Однак у лабораторіях відрізняються кількості однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП), що вимірюють генетичні відстані, а також загальне тлумачення та звітування про комплексні результати ПГС, що підкреслює нагальну потребу створити схему ЗОЯ для ПГС ТБ.

Схема включає 10 зразків ДНК класу ПГС з мікобактеріальних культур. Ці зразки ДНК готують та надсилають до європейських референтних лабораторій. Зразки включають набори екстрактів ДНК, отриманих із повторних та тісно пов’язаних зразків (тобто, ізолятів із підтверджених епідеміологічно пов’язаних випадків), а також ізолятів, що містять поширені та рідкісні мутації, пов’язані з лікарською стійкістю. Окрім 10 екстрактів ДНК, набори електронних даних з п’яти ізолятів (файли FASTQ) надаються лабораторіям-учасникам, які повідомлять про таке:

- мутації, пов’язані зі стійкістю до протитуберкульозних препаратів, та можливий зв’язок цих мутацій з високим або низьким рівнем резистентності;

- будь-які подібні ізоляти (вказують на епідеміологічну передачу або перехресну контамінацію в лабораторії); та
- генотип (філогенетична лінія) штамів.

У рамках системи оцінки, розробленої за схемою ЗОЯ, штраф у розмірі 10 % накладається за пропущені епідеміологічні зв'язки, неправильні або пропущені мутації, пов'язані зі стійкістю до препаратів першої лінії, або неправильний генотип. Штраф у розмірі 5 % надається за незначні помилки, такі як неправильний рівень резистентності (високий або низький) або відсутність згадки про низький рівень резистентності, у разі клінічного значення (оскільки вони вважаються незначними помилками), та більш складні пропущені або неправильно повідомлені характеристики панелі (описано нижче). Штраф у розмірі 25 % накладається за будь-які пропущені ізоляти ТБ із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ). Усі лабораторії-учасники отримують звіт з переліком своїх повноважень. Щоб отримати сертифікат, лабораторії мають набрати 80 %.

Панелі ЗОЯ також включають зразки, відібрані спеціально для оцінки аспектів продуктивності лабораторії. Наприклад, панелі в 2016-2018 роках містили ізолят бактерії Mycobacterium canetti, близькоспоріднену пару ізолятів, розділених більш ніж на 20, але менш ніж на 100 ОНП, та зразок, що складався з суміші двох інших ізолятів (50:50) (при цьому один містив мутацію, пов'язану з резистентністю до рифампіцину). Включення таких ізолятів дозволяє визначати області, де лабораторії працюють належним чином, та області, які потребують вдосконалення. Належне виявлення та тлумачення змішаних ізолятів та рідкісних варіантів (особливо в локусах, тісно пов'язаних із лікарською стійкістю) мають важливе значення. Швидкий розвиток аналітичних інструментів зможе надати інформацію, яка може бути використана для покращення майбутніх схем ЗОЯ та складу панелі. Результати схеми ЗОЯ на основі типізації MIRU-VNTR допоможуть усунути ці недоліки.

Важливою проблемою використання ПГС є порівняння результатів між лабораторіями. Включення файлів FASTQ в останню схему ЗОЯ дозволило оцінити здатність лабораторій порівнювати дані, отримані в їхній лабораторії, з даними з іншої лабораторії. Процес виявлення кластерів між лабораторіями наразі є складним; наприклад, він потребує спільного використання файлів FASTQ або ізолятів. Стратегії можливого виявлення включатимуть використання типових штамів або послідовностей, виявлення списків ОНП, специфічних для штаму, або стандартизовану номенклатуру з використанням МЛС *(4, 5)*. Ця проблема вирішується, наприклад, в рамках проєкту EUSeqMyTB *(6)* для МЛС-ТБ, а розробки вплинуть на майбутні панелі та заходи щодо ЗОЯ.

Таким чином, використання та стандартне тлумачення ПГС для генотипування МТВ та виявлення резистентності швидко поширюються та розробляються. Впровадження цих розробок та забезпечення їхнього переведення в надійні рутинні протоколи є складним завданням для лабораторій; однак його можна контролювати та підтримувати за допомогою визнаних на міжнародному рівні схем ЗОЯ за допомогою ретельно підібраних панелей штамів.

Список літератури для Додатка 11

1 European Reference Laboratory Network for TB (ERLTB-Net) [website]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2023 (https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30132-4).

2 Nikolayevskyy V, Niemann S, Anthony R, Van Soolingen D, Tagliani E, Ködmön C et al. Role and value of whole genome sequencing in studying tuberculosis transmission. Clin Microbiol Infect. 2019;25:1377-82. doi: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.022.

3 Miotto P, Tessema B, Tagliani E, Chindelevitch L, Starks Angela M, Emerson C et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Eur Respir J. 2017;50:1701354. doi: https://doi.org/10.1183/13993003.01354-2017.

4 Kohl TA, Harmsen D, Rothgänger J, Walker T, Diel R, Niemann S. Harmonized genome wide typing of tubercle bacilli using a web-based gene-by-gene nomenclature system. EBioMedicine. 2018;34:131-8. doi: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.07.030.

5 Schürch A, Arredondo-Alonso S, Willems R, Goering R. Whole genome sequencing options for bacterial strain typing and epidemiologic analysis based on single nucleotide polymorphism versus gene-by-gene–based approaches. Clin Microbiol Infect. 2018;24:350-4. doi: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.016.

6 Tagliani E, Cirillo DM, Ködmön C, van der Werf MJ, Anthony R, van Soolingen D et al. EUSeqMyTB to set standards and build capacity for whole genome sequencing for tuberculosis in the EU. Lancet Infect Dis. 2018;18:377. doi: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30132-4.

Додаток 12

Дані та показники якості для тестування медикаментозної чутливості на основі технології секвенування наступного покоління

Елемент даних	Змінна	Результат	Коментар
Кількість зразків, де досліджувалось ТМЧ на основі СНП	A		
Кількість зразків, де досліджувалось ТМЧ на основі СНП, які не відповідали критеріям КЯ на будь-якому етапі процесу СНП:	B		Стратифікувати за етапом протоколу, на якому виникла помилка
• Кількість зразків, які не відповідали критеріям КЯ під час забору та реєстрації зразків			
• Кількість зразків, які не відповідали критеріям КЯ під час процесу виділення ДНК			
• Кількість зразків, які не відповідали критеріям КЯ під час процесу підготовки бібліотеки фрагментів ДНК			
• Кількість зразків, які не відповідали критеріям КЯ під час процесу секвенування			
• Кількість зразків, які не відповідали критеріям КЯ під час процесу складання послідовності та аналізу			
• Кількість зразків, які не відповідали критеріям КЯ під час процесу визначення варіантів та виявлення мутацій			
Кількість аналізів для СНП, які демонструють дані для цільових препаратів, які необхідно інтерпретувати Дані слід збирати для кожного препарату, для якого в системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ використовуються дані про ТМЧ на основі СНП:	C		
• Кількість зразків з даними про рифампіцин, які необхідно інтерпретувати			
• Кількість зразків з даними про ізоніазид, які необхідно інтерпретувати			
• Кількість зразків з даними про етамбутол, які необхідно інтерпретувати			
• Кількість зразків з даними про піразинамід, які необхідно інтерпретувати			
• Кількість зразків з даними про фторхінолони, які необхідно інтерпретувати			
• Кількість зразків з даними про лінезолід, які необхідно інтерпретувати			
• Кількість зразків з даними про бедаквілін, які необхідно інтерпретувати			
• Кількість зразків з даними про клофазимін, які необхідно інтерпретувати			
• Кількість зразків з даними про циклосерин, які необхідно інтерпретувати			
• Кількість зразків з даними про амікацин, які необхідно інтерпретувати			
• Кількість зразків з даними про деламанід, які необхідно інтерпретувати			

Елемент даних	Змінна	Результат	Коментар
• Кількість зразків з даними про етіонамід, які необхідно інтерпретувати			
Кількість аналізів для СНП, які не демонструють результати або демонструють недійсні результати	D		
Кількість та частка зразків, що було досліджено за допомогою СНП, результати яких були повідомлені протягом цільового часу обробки (тобто, час від отримання зразка до звітування про результати)	E		
Дані для квартального аналізу			
Кількість хворих на ТБ, чиї зразки були досліджені методами ТМЧ на основі СНП та фенотипового ТМЧ	F		
Кількість пацієнтів із неузгодженими результатами, при порівнянні ТМЧ на основі СНП з фенотиповим ТМЧ	G		
Кількість пацієнтів, зразки яких були досліджені за допомогою ТМЧ на основі СНП та іншого молекулярного тесту (наприклад, Xpert MTB/RIF)	H		
Кількість пацієнтів із неузгодженими результатами, при порівнянні ТМЧ на основі СНП з молекулярним ТМЧ	I		Стратифікувати за чутливими та стійкими та генотипами дикого типу та мутантними генотипами

ЛС-ТБ – лікарсько-стійкий туберкульоз; ТМЧ – тестування медикаментозної чутливості; СНП – секвенування наступного покоління; КЯ – контроль якості; ТБ – туберкульоз.

Аналіз та розрахунок показників якості СНП

Показник	Формула[a]	Результат	Ціль
Частка зразків, досліджених за допомогою ТМЧ на основі СНП, які не відповідали критеріям КЯ на будь-якому етапі процесу СНП	[B/A] × 100		< 10 %
Частка зразків, які демонструють дані для усіх цільових препаратів, які необхідно інтерпретувати	[C/A] × 100		Стратифікувати за препаратами
Частка зразків, які не дали результатів	[D/A] × 100		
Частка зразків, досліджених за допомогою СНП, результати яких були повідомлені протягом цільового часу обробки	[E/A] × 100		
Частка зразків із неузгодженими результатами, при порівнянні ТМЧ на основі СНП з фенотиповим ТМЧ	[G/F] × 100		Стратифікувати за препаратами
Частка зразків із неузгодженими результатами, при порівнянні ТМЧ на основі СНП з іншими молекулярними тестами	[I/H] × 100		Стратифікувати за препаратами

ТМЧ – тестування медикаментозної чутливості; СНП – секвенування наступного покоління; КЯ – контроль якості.

[a] Літери A-I взяті з таблиці вище.

Додаток 13

Приклади форм звітування про епідеміологічний нагляд з використанням тестування медикаментозної чутливості на основі секвенування наступного покоління

Необхідно скликати робочу групу, до складу якої ввійдуть представники національної програми з боротьби з туберкульозом (НПТ), національної референтної лабораторії з діагностики ТБ (НРЛДТ), бази даних епідеміологічного нагляду за лікарсько-стійким ТБ (ЛС-ТБ) та лабораторії секвенування наступного покоління (СНП), щоб розробити шаблон звіту про тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) на основі СНП, який використовуватиметься в системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ.

Інформація, яка буде включена до звіту про результати ТМЧ на основі СНП, залежатиме від того, яку інформацію буде включено до бази даних епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ. У звіт необхідно включити як мінімум унікальний ідентифікатор учасника опитування, повні назви препаратів, категорію (тобто, стійкий або чутливий) кожного оцінюваного препарату, конкретну виявлену мутацію або мутації (тобто, зміна та положення нуклеотиду або трилітерний зміну амінокислоти) та його частоту серед зчитувань, а також інформацію про лабораторію та демографічні дані пацієнтів. Може бути включена додаткова інформація, наприклад, технічна інформація методу СНП, статистичні дані тесту для СНП (наприклад, глибина зчитувань та широта охоплення), секвеновані гені або ділянки генів, надійність тлумачення резистентності (тобто, мутації з високою та низькою надійністю) та родовід штамів. Приклад такої форми звітності наведено нижче.

Робоча група також може розглянути можливість створення форми на основі існуючих шаблонів для звітування клініцистам про результати ТМЧ на основі СНП для клінічного ведення пацієнтів, які були створені на основі рекомендацій експертної групи, до складу якої входять співробітники лабораторії, епідеміологи, клініцисти, фахівці з біоінформатики, представники правління та партнерів у сфері охорони здоров'я з різних країн *(1, 2).* Наприклад, Tornheim та співавт. *(3)* створили шаблон для односторінкового звіту, у якому містяться демографічні дані лабораторії та пацієнтів, детальна інформація про аналіз, результати для протитуберкульозних препаратів першої та другої лінії, а також резюме результатів із зазначенням мутацій, пов'язаних із резистентністю з високою надійністю, визначені за стандартизованими методами тлумачення зв'язку між мутаціями та фенотиповою лікарською резистентністю у *Mycobacterium tuberculosis (4, 5),* та більший шаблон, який включає технічну інформацію, мутації з менш чітким тлумаченням та розділ про прогнозування резистентності нових або перепрофільованих протитуберкульозних препаратів.

Звіт про *Mycobacterium tuberculosis* для епідеміологічного нагляду за лікарською стійкістю за допомогою тестування медикаментозної чутливості на основі секвенування наступного покоління.

Ім'я та прізвище пацієнта:	ІН пацієнтів:
Дата народження:	Місце:
Тип зразка:	Дата забору зразка:
ІН зразка:	Дата отримання зразка:
Запитано:	Секвеновано з: ☐ культури ☐ зразка
Контактні дані ініціатора запиту:	Дата звіту:

Детальна інформація про аналіз

Секвенатор:	Метод: ☐ ПГС ☐ цСНП
Біоінформаційний інструмент:	Еталонна послідовність: ☐ H37RvD .....

Родовід

Родовід *Mycobacterium tuberculosis*:

Стійкий до:

Профіль резистентності:
☐ Мутацій не виявлено[a]
☐ Очікується множинна лікарська стійкість
☐ Очікується широка лікарська стійкість

[a] Відсутність мутацій не виключає можливість резистентності.

	Локус	Кількість відображених зчитувань	Широта охоплення	Мутація(ї): кодон, зміна амінокислоти, алель (%)	Прогнозо-ваний фенотип (стійкий або чутливий)	Надійність зв'язку з резистентністю	Коментар
Рифампіцин	*rpoB*						
Ізоніазид	*katG*						
	inhA						
Етамбутол	*embA*						
	embB						
Піразинамід	*pncA*						
Фторхінолон (LFX або MFX)	*gyrA*						
	gyrB						
Бедаквілін, клофазимін	*atpE* *mmpL5*						
Лінезолід	*rplC*						
Деламанід	*ddn*						
Амікацин	*rrs*						
	eis						

Я відредагував (-ла) цю назву для нижнього колонтитула. Дайте мені альтернативну, якщо вона не підходить.

Препарат	Локус	Кількість відображених зчитувань	Широта охоплення	Мутація(ї): кодон, зміна амінокислоти, алель (%)	Прогнозо-ваний фенотип (стійкий або чутливий)	Надійність зв'язку з резистентністю	Коментар
Стрептоміцин	*rpsL*						
	rrs						
	gid						
Етіонамід	*inhA*						
	ethA						

Затверджено

Ім'я та прізвище:	Посада:
Підпис:	Дата:
Звітуюча лабораторія:	Контактна інформація:

ІН – ідентифікаційний номер; СНП – секвенування наступного покоління; цСНП – цільове СНП; ПГС – повногеномне секвенування.

Список літератури для Додатка 13

1 Crisan A, McKee G, Munzner T, Gardy JL. Evidence-based design and evaluation of a whole genome sequencing clinical report for the reference microbiology laboratory. PeerJ. 2018;6:e4218. doi: https://doi.org/10.7717/peerj.4218.

2 Roy S, Coldren C, Karunamurthy A, Kip NS, Klee EW, Lincoln SE et al. Standards and guidelines for validating next-generation sequencing bioinformatics pipelines. J Mol Diagn. 2018;20:4-27. doi: https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.11.003.

3 Tornheim JA, Starks AM, Rodwell TC, Gardy JL, Walker TM, Cirillo DM et al. Building the framework for standardized clinical laboratory reporting of next-generation sequencing data for resistance-associated mutations in Mycobacterium tuberculosis complex. Clin Infect Dis. 2019;69:1631-3. doi: https://doi.org/10.1093/cid/ciz219.

4 Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173).

5 Ezewudo M, Borens A, Chiner-Oms Á, Miotto P, Chindelevitch L, Starks AM et al. Integrating standardized whole genome sequence analysis with a global *Mycobacterium tuberculosis* antibiotic resistance knowledgebase. Sci Rep. 2018;8:15382. doi: https://doi.org/10.1038/s41598-018-33731-1.

Додаток 14

Приклад кола повноважень старшого наукового дослідника з технології секвенування наступного покоління, молекулярного біолога та фахівця з біоінформатики

У цьому додатку наведено запропоноване коло повноважень (КП) для старшого персоналу, який займається секвенуванням наступного покоління (СНП).

КП старшого наукового дослідника з СНП:

- контролювати та керувати робочим процесом СНП та біонформаційним інструментом;
- гарантувати забезпечення якості та контроль якості процесу СНП;
- переглядати та тлумачити результати СНП;
- переглядати та оприлюднювати результати СНП;
- виконувати функції контактної особи між співробітниками лабораторії СНП та персоналом системи епідеміологічного нагляду за лікарсько-стійким туберкульозом (ЛС-ТБ).

КП молекулярного біолога (лаборанта):

- ознайомитись з принципами, основами та лабораторним процесом технології СНП;
- дотримуватись всіх протоколів лабораторного процесу СНП (наприклад, підготовка зразків, підготовка бібліотеки фрагментів ДНК та реакція секвенування) відповідно до інструкцій виробника та відповідних стандартних операційних процедур (СОП), включаючи етапи контролю якості на різних етапах робочого процесу;
- розуміти складності лабораторних процедур СНП та займатись виявленням та усуненням несправностей;
- переглядати процеси після секвенування щодо вилучення та перетворення файлів необроблених даних секвенатора у формат FASTQ для подальшого аналізу та використання зручних інструментів аналізу даних про СНП.

КП фахівця з біоінформатики:

- ознайомитись з основами аналізу та тлумачення даних про СНП (зокрема для бактерій);
- навчитись використовувати текстовий інтерфейс командного рядка операційних систем UNIX або Linux та програмне забезпечення, яке, як правило, використовується для СНП;
- використовувати існуючі біоінформаційні інструменти для аналізу даних послідовності СНП ізолятів мікобактерій туберкульозного комплексу (МБТК) та зручні інструменти аналізу даних про СНП та адаптувати їх до місцевих потреб;
- визначати та використовувати найкращі інструменти обчислення та аналітичні методи для керування даними про секвенування (обробка, зберігання);
- розуміти складності аналізу даних про СНП та займатись виявленням та усуненням несправностей.

Додаток 15

Запропонований план програм підготовки щодо технології секвенування наступного покоління

Програма підготовки щодо секвенування наступного покоління (СНП) включатиме:

- огляд та принципи технологій СНП для цільового СНП та повногеномного секвенування (ПГС);
- огляд стандартних операційних процедур (СОП) та протоколів;
- практичний досвід роботи з процесами вологої лабораторії (наприклад, підготовка зразків, виділення ДНК, підготовка бібліотеки фрагментів ДНК та секвенування);
- ознайомлення з використанням та оцінкою контролю якості та перевірки якості;
- основні навички аналізу даних для оцінки якості циклу секвенування (FASTQC); та
- (необов'язково) базове розуміння біоінформаційних інструментів для аналізу даних про СНП для визначення профілю стійкості до усіх досліджуваних препаратів та визначення родоводів штамів.

День	Зміст
1	• (Теорія та лекції) • Вступ до СНП та його призначення • СОП для робочого процесу СНП • Основи КЯ – маркування та введення даних • Виявлення та усунення можливих проблем СНП
2	• Процедури виділення геномної ДНК з різних джерел зразків (теорія) • Виділення геномної ДНК (демонстрації від інструкторів та практика учасників)
3	• Процедури підготовки бібліотеки фрагментів ДНК: – теорія – демонстрації від інструкторів та практика учасників • Налаштування циклу СНП на приладі (волога лабораторія)
4	• Моніторинг циклу секвенування (суха лабораторія) • Оцінка якості циклу та КЯ секвенування (дані про зразок, теорія)
5	• Аналіз даних (дані про зразок, суха лабораторія) • Програма наставництва та підтримки після підготовки • Підбиття підсумків
6 (необов'язково)	• Біоінформаційні та зручні інструменти для аналізу готовності до СНП та лікарської стійкості
7 (необов'язково)	• Робочий процес СНП виконується самостійно учасниками за підтримки інструкторів • Програма наставництва та підтримки після підготовки

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота; СНП – секвенування наступного покоління; КЯ – контроль якості; СОП – стандартна операційна процедура.

Розрахунковий період підготовки представлений у таблиці нижче.

Зміст	Розрахунковий період
Лекції та теорія	8 годин
Практика у вологій лабораторії	16 годин (плюс 8 годин протягом додаткового дня 7)
Практика у сухій лабораторії	8 годин (плюс 8 годин протягом додаткового дня 6)
Демонстрації	4 годин
Відповіді на запитання (обговорення)	4 годин
Усього	**40 годин** (плюс 16 годин протягом додаткових днів)

Виробники СНП пропонують широкий спектр персоналізованих курсів підготовки (на місцевому рівні, у компанії або онлайн) та семінарів, які охоплюють, наприклад, підготовку зразків, підготовку бібліотеки фрагментів ДНК, секвенування та компоненти аналізу. Основні виробники:

- Illumina (https://support.illumina.com/training.html);
- Thermo Fisher Scientific (https://www.thermofsher.com/it/en/home/products-and-services/ services/training-services/application-instrument-train ing-courses.htm l);
- MGI & BGI Tech (https://en.mgi-tech.com/Resource/video/category_id/7);
- Pacific Biosciences (https://www.pacb.com/support/training/); and
- Oxford Nanopore Technologies (https://store.nanoporetech.com/training/).

Додаток 16

Оцінка компетентності

У цьому додатку наведені різні критерії ефективності, які використовуються для оцінки компетентності персоналу у використанні секвенування наступного покоління (СНП).

1. Підготовка обладнання та реактивів
   1. Налаштування обладнання та приладів, необхідних для проведення тесту
   2. Здійснення перевірок перед використанням (калібрування), після використання та перевірок безпеки
   3. Вибір, зберігання та використання відповідних реактивів
   4. Підготовка належних обсягів та відповідне маркування реактивів, необхідних для тесту
2. Обробка зразків та виділення ДНК
   1. Підготовка таблиць та визначення зразків
   2. Використання відповідних методів виділення та дотримання стандартних операційних процедур (СОП)
   3. Проведення перевірок якості
   4. Зберігання зразків або ДНК відповідно до вимог
   5. Підтримка безперервного контролю всього персоналу та всіх зразків
3. Підготовка бібліотеки фрагментів ДНК та секвенування
   1. Оцінка якості та кількості ДНК
   2. Використання правильних реактивів та наборів
   3. Використання належних контролів та еталонних стандартів
   4. Дотримання СОП для підготовки бібліотеки фрагментів ДНК
   5. Запобігання перехресній контамінації
4. Секвенування
   1. Налаштування приладу для секвенування
   2. Дотримання СОП для введення інформації про зразки, завантаження зразків та проведення циклу секвенування
   3. Проведення перевірок якості
   4. Експорт даних у програми біоінформатики та зберігання файлів FASTQ
   5. Очищення та технічне обслуговування обладнання після запуску

5. Обробка даних
1. Забезпечення відповідності результатів вимогам та еталонним стандартам (перевірки якості)
2. Звітування про нетипові результати
3. Реєстрація та звітування про результати відповідно до параметрів тесту
4. Тлумачення тенденцій даних або результатів та звітування

5. Процедури виявлення та усунення несправностей, включаючи вирішення проблем, пов'язаних з реактивами або обладнанням
6. Вимоги до зберігання даних та політика управління та зберігання даних

6. Безпечне робоче середовище
1. Дотримання правил техніки безпеки та використання відповідних засобів індивідуального захисту (ЗІЗ)
2. Мінімізація утворення відходів
3. Зберігання обладнання та реактивів
4. Належне очищення обладнання та безпечне використання реактивів
5. Профілактичне обслуговування обладнання
6. Безпечна утилізація відходів, включаючи небезпечні відходи та досліджувані зразки

Додаток 17

Показники впливу

Успішне впровадження тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) на основі секвенування наступного покоління (СНП) для опитувань про лікарсько-стійкий туберкульоз (ЛС-ТБ) має підвищити повноту епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ. Цільові показники впливу та оцінки результатів залежатимуть від країни та місця, алгоритму тестування та використання СНП та інших діагностичних тестів. Загалом необхідно відстежувати та переглядати тенденції в показниках.

Високорівневі підсумкові показники:

- кількість та частка учасників, зареєстрованих у системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ із результатами ТМЧ (стратифіковано за препаратами);
- кількість та частка випадків, визначених як ЛС-ТБ (стратифіковано за препаратами);
- кількість та частка учасників із повними результатами ТМЧ (тобто, з результатами, введеними для кожного з препаратів, включених до системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ);
- кількість та частка учасників із комплексними результатами ТМЧ (тобто, з результатами, введеними для кожного препарату, рекомендованого Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), стратифікованого за групами А, В та С; та
- кількість та частка препаратів, рекомендованих ВООЗ, для яких результати ТМЧ включені в систему епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ, стратифіковані за препаратами групи А, В та С.

Вихідним рівнем для кожного показника є результати використання попереднього алгоритму лабораторного тестування (наприклад, фенотипового ТМЧ). Впровадження ТМЧ на основі СНП у систему епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ може призвести до збільшення кожного з показників.

Щоб оцінити вплив ТМЧ на основі СНП на підсумкові показники, необхідно оцінити такі показники процесу:

- кількість та частка учасників з результатами ТМЧ (будь-яким методом), для яких результати ТМЧ на основі СНП були зареєстровані в системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ;
- кількість та частка учасників, для яких результати ТМЧ на основі СНП були зареєстровані в системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ:
  - стратифіковано за конкретним препаратом;
  - стратифіковано за «повними результатами ТМЧ» (тобто, результатами, введеними для кожного з препаратів, включених до системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ);
  - стратифіковано за «комплексними результатами ТМЧ» (тобто, результатами, введеними для кожного препарату, рекомендованого ВООЗ, стратифікованого за групами А, В та С);

- кількість та частка препаратів, рекомендованих ВООЗ, включених до системи епідеміологічного нагляду, для яких були зареєстровані результати ТМЧ на основі СНП; та
- кількість та частка випадків, визначених як ЛС-ТБ відповідно до результатів ТМЧ на основі СНП (стратифіковано за препаратами).

У таблиці нижче наведено приклад детальної інформації про підсумковий показник.

Мета: покращити повноту епідеміологічного нагляду за лікарсько-стійким ТБ	
Підсумковий показник 1	Кількість та частка учасників, зареєстрованих у системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ із результатами ТМЧ (стратифіковано за препаратами)
Мета	Оцінити компетентність результатів ТМЧ у системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ Показники процесу будуть корисними для оцінки впливу ТМЧ на основі СНП на покращення компетентності результатів ТМЧ
Ціль	Ціль залежить від країни та місця; кількість та частка повинні збільшуватися з часом
Чисельник	Кількість учасників, включених до системи епідеміологічного нагляду за лікарською стійкістю, для яких були зареєстровані результати ТМЧ (будь-який метод)
Знаменник	Кількість учасників, включених до системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ
Моніторинг	Щорічний моніторинг в межах національної програми
Джерела даних	База даних про повідомлені випадки ТБ, база даних про систему епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ
Показники процесу	1.1 Кількість та частка учасників, включених до системи епідеміологічного нагляду за лікарською стійкістю, для яких були зареєстровані результати ТМЧ на основі СНП. 1.2 Кількість та частка учасників, включених до системи епідеміологічного нагляду за лікарською стійкістю. 1.3 Кількість та частка учасників, включених до системи епідеміологічного нагляду за лікарською стійкістю, для яких були зареєстровані результати ТМЧ (будь-який метод).
Елементи даних	• Кількість бактеріологічно підтверджених випадків ТБ, повідомлених до НПТ. • Кількість пацієнтів із бактеріологічно підтвердженими випадками ТБ, повідомлених до НПТ, включених до системи епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ. • Кількість учасників, включених до системи епідеміологічного нагляду за лікарською стійкістю, для яких були зареєстровані результати ТМЧ (будь-який метод). • Кількість та частка учасників, включених до системи епідеміологічного нагляду за лікарською стійкістю, для яких були зареєстровані результати ТМЧ на основі СНП.
Примітки	• Країни можуть аналізувати цей показник впливу на основі всіх препаратів, рекомендованих ВООЗ, або препаратів, представлених у країні. • Результати необхідно стратифікувати за препаратами (вплив ТМЧ на основі СНП може залежати від препарату, причому найбільший вплив спостерігається для препаратів без надійного фенотипового методу ТМЧ).

ЛС-ТБ – лікарсько-стійкий туберкульоз; ТМЧ – тестування медикаментозної чутливості; СНП – секвенування наступного покоління; НПТ – Національна програма боротьби з туберкульозом; ТБ – туберкульоз; ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я.

У таблиці нижче наведено приклад детальної інформації про показник процесу.

Показник процесу 1.1: Кількість та частка пацієнтів, для яких результати ТМЧ на основі СНП були зареєстровані в системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ	
Мета	Оцінити використання ТМЧ на основі СНП у системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ; оцінити використання тестування для СНП, виявити прогалини та допомогти з плануванням
Ціль	Ціль залежить від країни та місця; кількість має збільшуватися з часом
Чисельник	Кількість учасників, для яких результати ТМЧ на основі СНП були зареєстровані в системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ
Знаменник	Кількість учасників, для яких результати ТМЧ (будь-який метод) були зареєстровані в системі епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ
Моніторинг	Щоквартальний моніторинг
Джерело даних	База даних епідеміологічного нагляду за ЛС-ТБ
Примітки	• За необхідності, стратифікувати за лабораторією для тестування для СНП. • Стратифікувати за регіоном або пунктом реєстрації учасників; так можна виявити проблеми, пов'язані з впровадженням нового алгоритму тестування або перенаправленням зразків.

ЛС-ТБ – лікарсько-стійкий туберкульоз; ТМЧ – тестування медикаментозної чутливості; СНП – секвенування наступного покоління; ТБ – туберкульоз.

За додатковою інформацією звертайтесь:
Всесвітня програма боротьби з ТБ
Всесвітньої організації охорони здоров'я
20, Avenue Appia
CH-1211 Geneva 27
Switzerland
Веб-сайт: www.who.int/tb

9789240078079