

М. М. Карнаухова, І. В. Дубровіна, О. Е. Хейло

Проект USAID «Посилення контролю за туберкульозом в Україні»

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА УРОКИ ПІЛОТНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗПОВСЮДЖЕННЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТБ В УКРАЇНІ

У 2011 році на замовлення Міністерства охорони здоров'я України група експертів ВООЗ розробила Протокол дослідження стійкості до протитуберкульозних препаратів (надалі – Дослідження) в Україні. У 2013 році розпочалася робота з проведення Дослідження. Перед проведенням Дослідження в Україні, на території Харківської та Херсонської областей Проектом USAID «Посилення контролю за туберкульозом в Україні» було організовано й проведено пілотування Дослідження (надалі – Пілот). Головною метою Пілоту була адаптація протоколу Дослідження до особливостей України, ідентифікація проблемних питань та розробка рекомендацій щодо їх вирішення.

В роботі представлені критерії та порядок набору пацієнтів в Дослідження, дані моніторингу клінічного та лабораторного компонентів Пілотного дослідження, основні помилки, виявлені при оцінці обох компонентів, а також рекомендації щодо їх усунення. Отримані в ході Пілоту дані були використані при проведенні повномасштабного Дослідження й допомогли запобігти помилкам під час його проведення.

Ключові слова: туберкульоз, резистентність.

В 2005–2006 роках з ініціативи ВООЗ в Донецькій області України було проведено дослідження поширеності хіміорезистентного туберкульозу (ТБ). Протягом наступних шести років дані цього дослідження були єдиними, що характеризували ситуацію з розповсюдження мультрезистентного туберкульозу в Україні.

У 2011 році на замовлення Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України група експертів ВООЗ розробила Протокол дослідження стійкості до протитуберкульозних препаратів (надалі – Дослідження) в Україні. У 2013 році розпочалася робота з проведення Дослідження.

Дослідження стало спільним проектом, для виконання якого було залучено декілька організацій:

- Представництво ВООЗ в Україні очолює та координує Дослідження.

- Загальнодержавна програма протидії захворюванню на туберкульоз надає державну підтримку при проведенні Дослідження, здійснює моніторинг роботи фтизіатричної служби та первинної ланки медичної допомоги під час його проведення, а також проводить аналітичну роботу щодо збирання та реєстрації даних.

- Центральна референт-лабораторія (надалі – ЦРЛ) координує роботу п'яти лабораторій третього рівня (надалі – зональні лабораторії), що визначають резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів в рамках Дослідження, забезпечує зовнішній контроль якості у лабораторіях країни та співпрацює з Супранаціональною референт-

лабораторією (надалі – СРЛ) на міжнародному рівні.

- Проект USAID «Посилення контролю за туберкульозом в Україні» проводить пілотування Дослідження (надалі – Пілот)

Пілотування Дослідження, головною метою якого була адаптація протоколу Дослідження до особливостей України, ідентифікація проблемних питань та розробка рекомендацій щодо їх вирішення, було організовано на території двох регіонів – в Харківській та Херсонській областях.

Проведенню Пілоту передувала **підготовча фаза**, яка складалася з двох головних заходів:

- Оцінка клінічних та лабораторних підрозділів закладів, які прийматимуть участь в Дослідженні, здійснювалася міжнародними та національними експертами. За результатами оцінки в подальшому було зроблено висновок про готовність медичних закладів до здійснення Дослідження.

- Тренінги для лабораторних та клінічних спеціалістів закладів, які включені до Пілоту, та робоча зустріч фахівців з організаторами Дослідження, а також міжнародними та національними експертами.

За результатами цих заходів були надані наступні рекомендації:

- розробити обласні накази з проведення Дослідження,

- провести додаткове навчання лабораторних та клінічних фахівців первинної та вторинної ланок медико-санітарної допомоги,

- внести зміни до анкети пацієнта (клінічна

та лабораторна форма),

– використати Дослідження в якості інструменту зовнішнього контролю якості тестів медикаментозної чутливості в країні.

Набір пацієнтів в Пілот розпочався 1 червня 2013 року та тривав два місяці. Критерії включення до Пілоту та виключення із пілотного Дослідження повністю відповідали критеріям включення пацієнтів в Дослідження та виключення із нього. Згідно Протоколу, в Пілот включалися пацієнти з уперше виявленим туберкульозом легень з позитивним мазком мокротиння (з градацією не нижче 1+). Також у дослідження включалися усі випадки повторного лікування ТБ легень з позитивним мазком мокротиння (не нижче 1+), які зареєстровані за період набору пацієнтів. Включення пацієнтів в Пілот відбувалося тільки за умови їх письмової згоди.

До Пілоту не включалися пацієнти, хворі на позалегеневий ТБ, хронічні випадки захворювання, пацієнти з негативним мазком або з позитивним мазком з градацією менше, ніж 1+, а також хворі, які відмовлялися брати участь у Пілотному дослідженні.

Основні цілі Пілотного Дослідження

1. Виявлення проблемних питань щодо:

- критеріїв відбору пацієнтів
- реєстрації пацієнтів до дослідження
- організації набору пацієнтів
- організації лабораторної діагностики ТБ
- реєстрації лабораторних досліджень
- верифікації даних дослідження
- моніторингу дослідження
- змісту та якості заповнення форми пацієнта
- адміністрування та контролю виконання Дослідження.

2. Надання рекомендацій для попередження виникнення проблем та їх скорішого усунення в ході проведення Дослідження на території України.

Пілотне дослідження проводилось в Харківській області (кластери № 32, 33, 34 згідно протоколу Дослідження) та Херсонській області (кластер № 35 згідно протоколу Дослідження).

Кластер – це група лікувальних закладів, пацієнти яких включаються до Дослідження.

Набір пацієнтів тривав два місяці, пацієнти включалися до Пілотного дослідження згідно названих вище критеріїв.

У ході Пілоту мокротиння від пацієнтів у рутинному режимі досліджувалося в лабораторіях III рівня, а також проводилась підготовка та транспортування культур МБТ з лабораторії III рівня до зональної лабораторії (згідно протоколу Дослідження). В ході Пілоту не проводилось дослідження медикаментозної стійкості виділених культур в зональній лабораторії.

Порядок набору пацієнтів до Пілотного дослідження

Пацієнти з характерними скаргами направлялися лікарями центрів первинної медико-санітарної допомоги до пунктів збору мокротиння. Мокротиння доставлялось до центрів мікроскопії з метою виконання дослідження на КСБ. У разі виявлення КСБ не менш ніж на 1(+), пацієнти були госпіталізовані до протитуберкульозних закладів. Лікарі, які направляли пацієнтів на лабораторне дослідження, інформували керівників кластерів про ці випадки. В лабораторіях протитуберкульозних закладів проводилось повторне тестування мокротиння на КСБ (нова порція мокротиння). У разі виявлення КСБ на 1(+) та більше, пацієнт включався до Пілоту.

Пацієнти, що були включені у Пілотне дослідження, в основному були сконцентровані в обласних протитуберкульозних диспансерах. Декілька пацієнтів були госпіталізовані до районних протитуберкульозних диспансерів з причин їх відмови через віддаленість обласних закладів або тяжкий стан здоров'я.

Первинна інформація про хід Пілоту надавалась до аналітичного центру два рази на тиждень.

Всього в Пілотне дослідження було зараховано 57 пацієнтів з нових випадків туберкульозу та випадків повторного лікування.

Під час передачі інформації до аналітичного центру Пілотного дослідження було виявлено наступні найбільш типові проблеми: недотримання графіку передачі інформації до аналітичного центру Пілоту; технічні збої під час передачі інформації через відповідні проблеми у регіонах; отримання неповної інформації про пацієнта через проблеми із засобами зв'язку у медичних закладах, а також через неможливість отримати всі дані при анкетуванні через тяжкий або нетверезий стан пацієнтів.

Моніторинг клінічного та лабораторного компонентів Пілотного дослідження

Наприкінці Дослідження групою національних експертів був проведений аналіз обґрунтування включення пацієнтів до Пілоту, правильності класифікації випадків, а також повноти та якості заповнення форм пацієнтів. Анкети 57 хворих, що включені у Пілотне дослідження, були перевірені членами робочої групи. Інформація з форм пацієнтів порівнювалась з інформацією з медичної документації: формами ТБ03, ТБ01, історіями хвороби пацієнтів, журналом ЦЛКК та електронним реєстром.

Згідно протоколу усі пацієнти з ризиком мультирезистентності або з встановленою мультирезистентністю були повторно опитані. При повторному анкетуванні використовувались не-

заповнені форми пацієнтів з метою уникнення упередженості при опитуванні.

Під час оцінки лабораторного компоненту звертали увагу на якість процедур збору мокротиння на рівні кластерів, оцінювали систему рутинного моніторингу контролю якості мікроскопії в районних лабораторіях, перевіряли правильність реєстрації матеріалу в лабораторних журналах і формах та дотримання алгоритму лабораторних досліджень.

Помилки, виявлені під час оцінки клінічного компоненту

1. Розбіжності у відповідях пацієнтів при порівнянні результатів первинного та повторного анкетування було виявлено приблизно у 50% випадків.

2. Помилки, знайдені при порівнянні анкет пацієнтів з даними медичної документації:

– Іноді відбір пацієнтів базувався на даних мікроскопії в лабораторіях 1 рівня та на даті ЦЛКК. Таким чином, до Пілоту потрапляли пацієнти, які були виявлені ДО ПОЧАТКУ Пілотного дослідження та не включені пацієнти, які виявлені у період проведення Пілоту, але представлених на ЦЛКК ПІСЛЯ закінчення термінів Пілотного дослідження.

– Декількох пацієнтів, які відповідали критеріям включення до Пілоту, не було включено лише тому, що у другому зразку мокротиння у лабораторії III рівня було знайдено КСБ з потрібною градацією, в той час, як у центрах мікроскопії не було знайдено КСБ або було знайдено у градації менш ніж 1(+).

– Декілька пацієнтів не були взяті у Пілотне дослідження внаслідок протиріч між Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на туберкульоз (надалі – Уніфікований протокол), в якому зазначено, що термін забору мокротиння не повинен перевищувати 7 днів від початку лікування, та Протоколом Дослідження, яким передбачено, що зразок може бути взятий не пізніше, аніж за 10 днів від початку лікування.

– Через незнання критеріїв включення до Дослідження, декілька пацієнтів з випадками повторного лікування не було включено до Пілоту, а також помилково був включений пацієнт, в якого КСБ (+) було виявлено у промивних водах бронхів.

– Розділ анкети «Інформація з медичної документації» в 30% випадків заповнювався зі слів пацієнтів. (Заповнення цього розділу в переважній кількості випадків було неможливим через давність випадку захворювання та відсутність даних про нього в медичній документації).

3. У 30% випадків, які були кваліфіковані в Пілоті, як випадки повторного лікування, мала

місце неправильна класифікація випадку. *Неправильна класифікація випадків може призвести до зниження достовірності результатів Дослідження.*

Помилки, виявлені при оцінці лабораторного компоненту:

1. Не завжди реєструвалися дані тестів ідентифікації МБТ.

2. Не завжди код пацієнтів, включених в дослідження, у лабораторному журналі ТБ04/2 виділявся «яскравим жовтим кольором», як це передбачено протоколом Дослідження.

Рекомендації Пілотного дослідження

За результатами пілотного дослідження рекомендовано посилити контроль за дотриманням алгоритму дій щодо потоку інформації при проведенні Дослідження в Україні, включаючи наступне:

– Лікар первинної медико-санітарної допомоги або районний фтизіатр повинен інформувати про випадок, що підлягає включенню у Дослідження, керівника кластеру та направляє пацієнта з медичною документацією до ТБ диспансеру.

– Керівник кластеру повинен інформувати в свою чергу керівника лабораторії III рівня про надходження зразків.

– Анкетування пацієнта має бути проведене після його адаптації, через 7–10 днів від початку лікування.

– Лікар протитуберкульозного закладу, до якого направлений пацієнт, або керівник кластеру, бере у пацієнта письмову згоду на участь у Дослідженні безпосередньо перед проведенням анкетування.

– Тільки отримавши згоду від пацієнта, лікар або керівник кластеру заповнює клінічну частину форми пацієнта; також керівник кластеру реєструє пацієнта в журналі Дослідження та сповіщає про це його лікаря.

– У разі відмови пацієнта, він не включається до Дослідження.

– Якщо анкетування пацієнта проводив його лікар, керівник кластеру, як відповідальний за Дослідження, повинен перевірити форму пацієнта. Повторне анкетування пацієнта керівником кластеру здійснюється на 3–4 тижні.

– По мірі отримання даних, в тому числі результатів лабораторних досліджень та тесту на ВІЛ, керівник кластеру повинен доповнити форму пацієнта.

– **Оригінали** заповнених форм пацієнтів зберігаються у керівника кластеру.

– Після отримання культур МБТ у лабораторії III рівня, керівник лабораторії має підготувати відправку культур до зональної лабораторії разом із **копіями** форм пацієнтів, отриманими від

керівника кластеру.

– **Копії** форм пацієнтів разом із культурами направляються до зональної лабораторії два рази на місяць.

– Зональна лабораторія, після отримання результатів ТМЧ, має заповнити відповідну лабораторну форму (частину повної форми пацієнта, що надійшла з лабораторії III рівня) та зробити одну копію цієї форми.

– Зональна лабораторія реєструє результати досліджень (ТМЧ) в окремому журналі із зазначенням номеру пацієнта в Дослідженні.

– Із зональної лабораторії повна форма пацієнта має бути направлена до аналітичного центру, а лабораторна частина форми з результатом ТМЧ направляється до відповідної лабораторії III рівня (звідки було отримано матеріал), для подальшої передачі керівнику кластера.

– На зональну лабораторію покладається функція підготовки культур МБТ та супровідної документації, згідно протоколу Дослідження, до транспортування у ЦРЛ з метою проведення контролю якості та подальшого направлення в СРЛ для визначення резистентності до препаратів другого ряду. Тільки лабораторні частини форм пацієнтів (результати ТМЧ та форми контролю якості) мають бути направлені до ЦРЛ разом із культурами.

З метою запобігання помилкам в клінічному розділі Дослідження, рекомендовано:

До початку Дослідження провести тренінг для керівників кластерів, на якому звернути увагу на наступні питання:

– Обговорити на тренінгах для медичного персоналу усі питання анкети та незрозумілі визначення. Забезпечити, щоб усі учасники Дослідження досконало розуміли значення кожного питання анкети.

– Висновки щодо визначення випадку лікар повинен робити виключно на підставі опитування пацієнта.

– Існуючі реєстри пацієнтів Керівник кластеру обов'язково має перевірити з метою з'ясування, чи не був цей пацієнт зареєстрований раніше.

– Під час Дослідження використовувати нові форми, скориговані під час моніторингових візитів та узгоджені рекомендації на рівні Європейського бюро Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я.

При заповненні розділу «Основні соціальні детермінанти та фактори ризику» ретельно з'ясувати з пацієнтом усі питання анкети та обов'язково вибрати тільки запропонований в анкеті варіант відповіді. Не допускається дописування інших відповідей.

– Для отримання більш достовірних даних слід опитувати хворого після певного періоду його адаптації, приблизно через 7–10 днів після

включення пацієнта до Дослідження.

– Зважаючи на те, що частина пацієнтів надає точніші дані в більш пізні терміни (особливо щодо питань, що стосуються хімічних залежностей, перебування у місцях позбавлення волі, тощо), треба проводити повторне опитування пацієнта, перед відправкою форми пацієнта до аналітичного центру.

Досвід Пілотного дослідження:

Як відмічали лікарі та самі пацієнти, під час повторного анкетування їх фізичний та моральний стан дещо покращувався, і тому їх відповіді були більш виваженими, відвертими, поширеними, ніж при першому анкетуванні.

– Під час тренінгів для лабораторних фахівців слід детально обговорювати критерії відбору пацієнтів до Дослідження та необхідність їх дотримання:

– Основним критерієм відбору пацієнтів вважати позитивний мазок з градацією 1(+) та вище, що зроблені (або підтверджені) лабораторіями протитуберкульозної служби у пацієнтів: з ВДТБ, РТБ (після 1-го курсу лікування), невдачею лікування (після 1-го курсу лікування), лікуванням після перерви (1-ша перерва по категорії 1).

– Виявлення КСБ в промивних водах бронхів є критерієм виключення.

– Звертати увагу на ступінь мазку – не менше 1(+) та культури – не менше 10 колоній.

– Дата включення до дослідження – це дата результату мікроскопії в ТБ службі.

– Дата підтвердження випадку ТБ на ЦЛКК та дата реєстрації в ТБ03 не повинна вважатися датою включення до Дослідження, але повинна бути вказана в анкеті.

– Необхідно внести зміни в протокол Дослідження, щоб він відповідав існуючий в країні системі, та обмежити до 7 днів від початку лікування допустимий термін збирання матеріалу від хворого для включення його в Дослідження.

– У тренінгах для кластерних координаторів звертати особливу увагу на критерії виключення.

– При реєстрації пацієнтів до Дослідження звертати увагу на наступне:

– Детально збирати анамнез пацієнта, а також перевіряти медичну документацію.

– Для забезпечення достовірності даних керівник кластеру повинен періодично перевіряти якість, повноту та чіткість ведення всіх форм медичної документації (ТБ03, ТБ01, журнал ЦЛКК).

– З метою запобігання некоректного визначення випадків туберкульозу (особливо випадків повторного лікування), дані про пацієнтів обов'язково повинні бути введені до електронного реєстру хворих на туберкульоз та перевірені на наявність попередніх випадків лікування

для кожного пацієнта, що включається у Дослідження.

– Усі анкети перед відправленням повинні ще раз переглядатись групою керівників кластерів та обласним керівником Дослідження (частіше головним фтизіатром області) на предмет повноти та якості даних. Також рішення про включення або виключення пацієнтів з Дослідження приймається на рівні області групою фахівців. Усі рішення повинні бути обґрунтовані та записані до кластерного журналу.

– Кожен кластер повинен набрати 34 нових випадки легеневого ТБ, що відповідає критеріям, та у яких є наявний позитивний результат бактеріологічного дослідження. Тому у разі виключення якогось випадку ВДТБ з позитивним мазком мокротиння з Дослідження (з будь-якої причини), його слід замінити першим наступним випадком ВДТБ, позитивним за мазком, задля досягнення повного числа (34) випадків ВДТБ в кластері.

– Виключені випадки слід залишати в журналі та базі даних Дослідження та враховувати при аналізі даних. Форми пацієнтів, що виключені з Дослідження, мають зберігатися на рівні кластеру, а їх копії – відправлятися до аналітичного центру з приміткою «виключений»

– На тренінгах звертати увагу на необхідність внесення запису до журналу кластера одразу після виявлення пацієнта. Збирати інформовану згоду та опитувати пацієнта слід через деякий час.

– Під час моніторингу лікування моніторингова команда Дослідження повинна оцінити якість і доступність лікування та надати рекомендації керівництву області для прийняття управлінських рішень.

– Для забезпечення якісного лікування усіх пацієнтів, у тому числі і включених у Дослідження, на центральному рівні слід завершити розробку положення про МЛУ ТБ консиліум.

– Для поліпшення організації набору пацієн-

тів необхідно звернути увагу на налагодження зворотного зв'язку між закладами первинної медико-санітарної допомоги та ТБ службою.

З метою підвищення якості лабораторної діагностики ТБ при проведенні Дослідження, слід зробити наступне:

– Сконцентрувати бактеріологічні тести на твердому середовищі у лабораторіях III рівня кожного регіону з метою забезпечення вимог Уніфікованого протоколу та протоколу Дослідження, отримання більш якісних результатів бактеріологічних досліджень, забезпечення виконання тестів з одного зразку матеріалу, забезпечення ідентифікації культур, а також для оптимізації транспортування біологічного матеріалу в межах області.

Культура, що отримана в лабораторії III рівня, буде спрямована до зональної лабораторії.

– Налагодити контроль за збором мокротиння та ретельно відслідковувати якість та кількість біологічного матеріалу впродовж усього Дослідження.

– У випадках, якщо неможливо з певних об'єктивних причин забезпечити достатню кількість першої порції мокротиння від пацієнтів, включених у Дослідження, слід проводити бактеріоскопію та посів на щільні середовища з другої порції мокротиння за умов:

– якщо між першою та другою порціями мокротиння є невеликий часовий проміжок та пацієнт ще не почав лікування,

– ТМЧ (в цьому конкретному випадку) повинен проводитись з культури МБТ, яка була отримана саме з другої порції мокротиння,

– той самий ізолят (культура МБТ) повинен бути направлений до зональної лабораторії.

– Номери зразків, включених до Дослідження, в лабораторному журналі необхідно відмічати яскравим жовтим кольором.

Стаття надійшла до редакції 26.05.2014 р.

М. Н. Карнаухова, И. В. Дубровина, Е. Э. Хейло
Проект USAID «Усиление контроля за туберкулезом в Украине»

ОРГАНІЗАЦІЯ І УРОКИ ПІЛОТНОГО ІССЛЕДОВАНИЯ О РАСПРОСТРАНЕНИИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТБ В УКРАИНЕ

В 2011 году по заказу Министерства здравоохранения Украины группа экспертов ВОЗ разработала Протокол надзора над лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам (далее – Исследование) в Украине. В 2013 году началась работа по проведению Исследования. Перед проведением Исследования в Украине, на территории Харьковской и Херсонской областей Проектом USAID «Усиление контроля за туберкулезом в Украине» было организовано и проведено пилотирование исследования (далее – Пилот). Главной целью Пилота была адаптация протокола Исследования к особенностям Украины, идентификация проблемных вопросов и разработка рекомендаций по их решению.

В работе представлены критерии порядок набора пациентов в Исследование, данные мониторинга клинического и лабораторного компонентов пилотного исследования, основные ошибки, выявленные при оценке обоих компонентов, а также рекомендации по их устранению. Полученные в ходе Пилота данные были использованы при проведении полномасштабного Исследования и помогли предупредить ошибки во время его проведения.

Ключевые слова: туберкулез, резистентность.

M. N. Karnauhova, I. V. Dubrovina, E. A. Haylo
USAID “Strengthening TB control in Ukraine”

ORGANIZATION AND LESSONS OF PILOT RESEARCH OF PREVALENCE OF MULTI-DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN UKRAINE

In 2011, the Ministry of Health of Ukraine commissioned a group of WHO experts to develop a protocol for surveillance of drug-resistance in TB drugs in Ukraine (hereinafter – DRS). In 2013, the work on conducting DRS commenced. Prior to DRS roll-out in Ukraine, the USAID Strengthening Tuberculosis Control in Ukraine Project arranged for and conducted pilot DRS (hereinafter – the Pilot) in Kharkiv and Kherson oblasts. The Pilot aimed to adjust the DRS Protocol to specificity of Ukraine, identify problematic issues and develop recommendations on how to address them.

This paper includes criteria and procedure for patient enrollment in DRS, monitoring data of clinical and laboratory components of the pilot survey, major drawbacks identified during evaluation of both components, as well as recommendations on how to eliminate them. The Pilot data was used during full-scale DRS roll-out and allowed to avoid mistakes during its implementation.

Keywords: tuberculosis, resistance.