

Каталог мутацій бактерій комплексу
Mycobacterium tuberculosis
зі стійкістю до лікарських засобів

Друге видання



World Health
Organization

European Region

Каталог мутацій бактерій комплексу
Mycobacterium tuberculosis
зі стійкістю до лікарських засобів

Друге видання



World Health
Organization

European Region

Каталог мутацій бактерій комплексу *Mycobacterium tuberculosis* та їх зв'язку зі стійкістю до лікарських засобів, друге видання

XXX (PDF)

XXX (друкована версія)

© World Health Organization 2023

Деякі права захищені. Ця публікація доступна 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>).

Зазначена ліцензія дозволяє копіювання, розповсюдження й адаптацію публікації для некомерційних цілей за умови належного зазначення бібліографічного посилання на неї згідно з наведеним нижче зразком. Під час будь-якого використання цієї публікації не має бути жодних припущень щодо того, що ВООЗ підтримує будь-які конкретні організацію, продукти чи послуги. Використання логотипу ВООЗ не дозволяється. Адаптація цієї публікації вимагає ліцензування адаптованого документа на умовах такої самої чи еквівалентної ліцензії Creative Commons. Якщо ви робите переклад цієї публікації, вам слід додати такий дисклеймер разом із запропонованим бібліографічним посиланням: «Цей переклад не був виконаний Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). ВООЗ не несе відповідальності за зміст і точність цього перекладу. Справжнім і автентичним текстом є оригінальне видання англійською мовою: *Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance, second edition*. Geneva: World Health Organization; 2023.».

Будь-яке врегулювання спорів, що виникають через ліцензійні умови, проводиться відповідно до правил врегулювання спорів Всесвітньої організації інтелектуальної власності (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>).

Зразок бібліографічного посилання. Каталог мутацій бактерій комплексу *Mycobacterium tuberculosis* та їх зв'язку зі стійкістю до лікарських засобів, друге видання. Копенгаген: Європейське регіональне бюро ВООЗ; 2023. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Дані для каталогів перед опублікуванням (CIP). Дані для CIP доступні за посиланням: <http://apps.who.int/iris>.

Придбання, права та ліцензування. Щоб придбати публікації ВООЗ, див.: <http://apps.who.int/bookorders>. Щоб подати заяву на комерційне використання та запит щодо прав і ліцензування, див.: <http://www.who.int/about/licensing>.

Матеріали третіх сторін. Користувач, який бажає використовувати матеріали з цієї публікації, що належать третій стороні, такі як таблиці, рисунки або зображення, повинен визначити, чи потрібен для цього дозвіл власника авторського права і, за необхідності, отримати такий дозвіл. Ризик висування претензій внаслідок порушення прав на будь-які компоненти цієї публікації, що належать третій стороні, несе виключно користувач.

Загальні застереження. Позначення, що використані, та матеріали, що наведені в цій публікації, не означають вираження з боку ВООЗ будь-якої думки щодо правового статусу тієї чи іншої країни, території, міста або району, або їхніх органів влади, або щодо розмежування їхніх кордонів. Пунктирні лінії на картах позначають приблизні кордони, щодо яких повної згоди поки ще може бути не досягнуто.

Згадування конкретних компаній або продуктів певних виробників не означає, що вони схвалені або рекомендовані ВООЗ на противагу іншим аналогічним компаніям та продуктам, які не були згадані в тексті. Назви запатентованих продуктів, окрім тих випадків, коли допущено помилку чи упущення, виділяються початковими великими літерами.

ВООЗ вжила всіх розумних запобіжних заходів для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. При цьому опубліковані матеріали поширюються без будь-яких — прямих чи опосередкованих — гарантій. Відповідальність за тлумачення і використання матеріалів покладається на користувачів. ВООЗ за жодних обставин не може нести відповідальності за збитки, пов'язані з використанням цих матеріалів.

Дизайн: Inis Communication

Зміст

Подяки	v
Скорочення й аббревіатури	vii
1 Вступ.....	1
2 Огляд другого видання	3
2.1 Розуміння та використання каталогу.....	3
2.2 Основні зміни порівняно з першим виданням	5
2.3 Огляд джерел клінічних зразків і типів даних фТМЧ	7
2.4 Ефективність мутацій, включених до другого видання, у прогнозуванні фенотипової стійкості.....	10
3 Результати для окремих препаратів	13
3.1 Інструкції щодо читання таблиць мутацій.....	13
3.2 Рифампіцин і рифапентин	17
3.3 Ізоніазид	24
3.4 Етамбутол	31
3.5 Піразинамід	34
3.6 Левофлоксацин і моксифлоксацин	46
3.7 Бедаквілін і клофазимін	50
3.8 Лінезолід.....	58
3.9 Деламанід і претоманід	60
3.10 Амікацин	62
3.11 Стрептоміцин	67
3.12 Етіонамід і протіонамід.....	70



4 Пріоритети для майбутніх досліджень	75
Типи даних для аналізу	75
Критерії класифікації	76
Біоінформатичний конвеєр	76
5 Методи.....	79
5.1 Огляд	79
5.2 Переглянута обчислювальна архітектура	80
5.3 Джерела даних	80
5.4 Підбір даних фТМЧ	81
5.5 Пріоритизація результатів фТМЧ	83
5.6 Аналіз варіантів.....	85
5.7 Дослідження зв'язків.....	90
5.8 Класифікація за рівнем довіри	95
Загальні принципи підходу до класифікації та представлення таблиць мутацій.....	97
Критерії для початкової класифікації за рівнем довіри	98
Додаткові правила класифікації, застосовані для остаточної класифікації за рівнем довіри.....	99
6 Надавачі даних.....	101
Список використаних джерел	106
Додаток 1. Додаткова інформація	117
Додаток 2. Оцінювання конфліктів інтересів учасників консультацій із експертами ВООЗ для оновлення каталогу мутацій ТБ	123

Подяки

Розробкою цього документа керували Nazir Ahmed Ismail, Carl-Michael Nathanson і Alexei Korobitsyn за підтримки Matteo Zignol та під загальним керівництвом Tereza Kasaeva, директорки Глобальної програми боротьби з ТБ ВООЗ. Документ ґрунтується на систематичному аналізі великої бази даних повногеномного секвенування ВООЗ та даних фенотипового тестування медикаментозної чутливості, отриманих у результаті аналізу клінічних ізолятів комплексу *Mycobacterium tuberculosis*, зібраних партнерами в усьому світі. Основна команда, відповідальна за підбір даних, аналіз, розробку і проведення алгоритмів для розробки каталогу та підготовку звіту: Timothy Rodwell, FIND, Женева, Швейцарія, та Каліфорнійський університет, Сан-Дієго (штат Каліфорнія), Сполучені Штати Америки (США); Paolo Miotto, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; Claudio Köser, Кембриджський університет, Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії (Сполучене Королівство); Timothy Walker, Оксфордський університет, Сполучене Королівство; Leonid Chindelevitch, Імперський коледж, Лондон, Сполучене Королівство; Sacha Laurent, FIND, Женева, Швейцарія; та Maha Farhat, Гарвардська медична школа, Бостон (штат Массачусетс), США. Додаткову підтримку надавали: Daniela M. Cirillo, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; Iñaki Comas, Інститут біомедицини Валенсії, Іспанія; Jamie Posey, Центри з контролю та профілактики захворювань США, Атланта (штат Джорджія), США; Shaheed V. Omar, Національний інститут інфекційних захворювань, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка (ПАР); та Leen Rigouts, Інститут тропічної медицини, Антверпен, Бельгія. Рецензування та редагування проєктів забезпечували Anita Suresh, Swarna Uplekar, Rebecca Colman та Sophia Georghiou, FIND, Женева, Швейцарія. Ця публікація була профінансована грантами Unitaid та Агентства США з міжнародного розвитку.

ВООЗ висловлює подяку за участь у селекційних експериментах, перегляд їх результатів або надання зворотного зв'язку щодо генів стійкості:

Emmanuel André, Левенський католицький університет, Бельгія; Sönke Andres, Науково-дослідний центр Борстеля, Німеччина; Richard Anthony, Національний інститут громадського здоров'я та довкілля, Більтховен, Нідерланди (Королівство); Ivan Barilar, Науково-дослідний центр Борстеля, Німеччина; Patrick Beckert, Науково-дослідний центр Борстеля, Німеччина; Chen-Yi Cheung, Університет Отаго, Данідін, Нова Зеландія; Daniela M. Cirillo, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; Gregory Cook, Університет Отаго, Данідін, Нова Зеландія; Teresa Cortes, Інститут біомедицини Валенсії, Іспанія; Federico Di Marco, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; Sebastien Gagneux, Швейцарський інститут тропічної медицини та громадського здоров'я, Альшвіль, Швейцарія; Qian Gao, Університет Фудань, Шанхай, Китай; Doris Hillemann, Науково-дослідний центр Борстеля, Німеччина; Hairong Huang, Пекінська лікарня для лікування захворювань грудної клітки, Китай; Nabila Ismail, Центр дослідження туберкульозу Південноафриканської ради медичних досліджень, Стелленбоський університет, Кейптаун, ПАР; Jongseok Lee, Міжнародний центр дослідження туберкульозу, Чханвон, Республіка Корея; Jie Lu, Пекінська дитяча лікарня, Столичний медичний університет, Національний центр охорони здоров'я дітей, Китай; Marisa Klorper, Центр дослідження туберкульозу Південноафриканської ради медичних досліджень, Стелленбоський університет, Кейптаун, ПАР; Matthew McNeil, Університет Отаго, Данідін, Нова Зеландія; Matthias Merker, Науково-дослідний центр Борстеля, Німеччина; Satoshi Mitarai, Інститут дослідження туберкульозу, Кійосе, Японія; Stefan Niemann, Науково-дослідний центр Борстеля, Німеччина; Shaheed V. Omar, Національний інститут інфекційних захворювань, Йоганнесбург, ПАР; Christian Otum, Центр дослідження туберкульозу Південноафриканської ради медичних досліджень,

Стелленбоський університет, Кейптаун, ПАР; Rui Pi, Університет Фудань, Шанхай, Китай; Paola M.V. Rancoita, Університет Віта-Салюте Сан-Рафаель, Мілан, Італія; Leen Rigouts, Інститут тропічної медицини, Антверпен, Бельгія; Emmanuel Rivière, Антверпенський університет, Бельгія; Camilla Rodrigues, Лікарня та медичний дослідницький центр П. Д. Хіндуджа, Мумбай, Індія; Max Salfinger, Університет Південної Флориди, Тампа (штат Флориди), США; Jin Shi, Пекінська лікарня для лікування захворювань грудної клітки, Столичний медичний університет, Китай; Jihad Snobre, Інститут тропічної медицини, Антверпен, Бельгія; Lindsay Sonnenkalb, Науково-дослідний центр Борстеля, Німеччина; Philip Supply, Інститут Пастера в Ліллі, Франція; Akiko Takaki, Інститут дослідження туберкульозу, Кійосе, Японія; Annelies Van Rie, Антверпенський університет, Бельгія; Natalie Waller, Університет Отаго, Данідін, Нова Зеландія.

ВООЗ висловлює подяку за додатковий технічний внесок:

Heidi Albert, FIND, Кейптаун, ПАР; Uladzimir Antonenka, Відділ досліджень, освіти і розвитку Інституту мікробіології та лабораторної медицини (IML red GmbH), Гаутінг, Німеччина; Arnold Bainomugisa, Департамент охорони здоров'я Квінсленду, Брисбен, Австралія; Francesc Coll, Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Сполучене Королівство; Sarah Cook-Scalise, Центри з контролю та профілактики захворювань США, Атланта (штат Джорджія), США; Chris Coulter, Департамент охорони здоров'я Квінсленду, Брисбен, Австралія; Alan Cristoffels, Університет Західної Капської провінції, Бальвіль, ПАР; James Dawson, Центри з контролю та профілактики захворювань США, Атланта (штат Джорджія), США; Anna Dean, ВООЗ, Женева, Швейцарія; Dennis Falzon, ВООЗ, Женева, Швейцарія; Philip Fowler, Оксфордський університет, Сполучене Королівство; Patricia Hall, Центри з контролю та профілактики захворювань США, Атланта (штат Джорджія), США; Zahra Hasan, Університет Ага Хана, Карачі, Пакистан; Harald Hoffmann, Інститут мікробіології та лабораторної медицини, Гаутінг, Німеччина; Zamin Iqbal, Європейський інститут біоінформатики, Гінкстон, Сполучене Королівство; Moses Joloba, Національна референс-лабораторія Національної програми протидії ТБ і проказі, Кампала, Уганда; George Kasule, Національна референс-лабораторія Національної програми протидії ТБ і проказі, Кампала, Уганда; Alexei Korobitsyn, ВООЗ, Женева, Швейцарія; Sanjana Kulkarni, Гарвардська медична школа, Бостон (штат Массачусетс), США; Marguerite Massinga Loembé, Африканське товариство лабораторної медицини, Лібревіль, Габон; Alberto Mendoza, Міністерство охорони здоров'я, Ліма, Перу; Matthias Merker, Науково-дослідний центр Борстеля, Німеччина; Cecily Miller, ВООЗ, Женева, Швейцарія; Satoshi Mitarai, Інститут дослідження туберкульозу, Токіо, Японія; Stefan Niemann, Науково-дослідний центр Борстеля, Німеччина; Amy Piatek, Агентство США з міжнародного розвитку, Вашингтон, США; Camilla Rodrigues, Національна лікарня та медичний дослідницький центр П. Д. Хіндуджа, Мумбай, Індія; Samuel Schumacher, ВООЗ, Женева, Швейцарія; Wayne van Gemert, партнерство «Зупинимо туберкульоз», Женева, Швейцарія; Zhao Yanlin, Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Центр із контролю та профілактики захворювань Китаю, Пекін, Китай; Matteo Zignol, ВООЗ, Женева, Швейцарія; Danila Zimenkov, Інститут молекулярної біології імені В. А. Енгельгардта, Москва, Російська Федерація.

Усі фахівці, які забезпечували технічні внески, повинні були розкрити будь-які потенційні конфлікти інтересів, що включають як фінансові, так і нефінансові інтереси. До «суттєвих» конфліктів інтересів належали: «інтелектуальна упередженість», участь у дослідженнях або публікації матеріалів, пов'язаних із питаннями, що розглядаються; та фінансовий інтерес, що становить понад 5 000 дол. США. За результатами перевірки не було виявлено суттєвих конфліктів інтересів.

Скорочення й аббревіатури

Додаткові скорочення й аббревіатури, використані в документі, наведені в таблицях 4–5.

аН	алгоритмічно невизначені
аС	алгоритмічно стійкі
аЧ	алгоритмічно чутливі
ВМ	верхня межа
ВФ	втрата функції
гТМЧ	генотипове тестування медикаментозної чутливості
ДІ	точний довірчий інтервал біноміального розподілу
індел	інсерція/делеція
КК	критична концентрація
Комплекс МБТ	комплекс мікобактерій туберкульозу (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
МБ	мікророзведення в бульйоні (метод)
МІК	мінімальна інгібуюча концентрація
Набір даних «ВООЗ»	набір даних зі схваленими ВООЗ результатами фенотипового тестування медикаментозної чутливості
Набір даних «УСІ»	набір даних з усіма прийнятними результатами фенотипового тестування медикаментозної чутливості
НМ	нижня межа
НПзС — проміжна	не пов'язані зі стійкістю — проміжна група
НПзС	не пов'язані зі стійкістю
один.	одинична (мутація)
п. о.	пари основ
ПзС — проміжна	пов'язані зі стійкістю — проміжна група
ПзС	пов'язані зі стійкістю
С	стійкий або стійкість
ТБ	туберкульоз
ТМЧ	тестування медикаментозної чутливості
ТФ-знач.	значущий за результатами точного критерію Фішера
фТМЧ	фенотипове тестування медикаментозної чутливості
Ч	чутливий або чутливість

7H10	агар Міддлбука 7H10
7H11	агар Міддлбука 7H11
AMK	амікацин
BDQ	бедаквілін
CAP	капреоміцин
CFZ	клофазимін
DLM	деламанід
EMB	етамбутол
ETO	етіонамід
FQ	фторхінолон
HGVS	Товариство варіацій геному людини
INH	ізоніазид
KAN	канаміцин
LFX	левофлоксацин
LJ	Левенштейн-Єнсен
LZD	лінезолід
MXF	моксифлоксацин
MGIT	індикаторна пробірка для виявлення росту мікобактерій BACTEC™ Mycobacterial Growth Indicator Tube™ 960
MODS	аналіз медикаментозної чутливості методом мікроскопічного дослідження
OFX	офлоксацин
OR	відношення шансів
PMD	претоманід
PPV	прогностична значущість позитивного результату
PTO	протіонамід
PZA	піразинамід
RIF	рифампіцин
RPT	рифапентин
RRDR	ділянка, що визначає стійкість до рифампіцину
STM	стрептоміцин
WGS	повногеномне секвенування

1 Вступ

Загалом у 2021 р. від туберкульозу (ТБ) померли 1,6 мільйона людей. Приблизно у 10,6 мільйонів людей розвинулася активна форма ТБ, спричинена бактеріями комплексу *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). З 10,6 мільйонів нових випадків приблизно 450 000 людей мали стійкий до рифампіцину (RIF) ТБ, для початку відповідного лікування якого потрібне швидке, точне виявлення та охарактеризування (1).

Виявлення стійкості до RIF значно покращилось із впровадженням інструментів швидкої молекулярної діагностики, які вимагають менш складної інфраструктури та є простішими у виконанні порівняно зі звичайними фенотиповими методами (2). У 2012 р. в усьому світі лише 7% людей із бактеріологічно підтвердженим ТБ пройшли тестування на стійкість до RIF (3); до 2021 р. ця частка становила 71% (1). За той самий період кількість людей, які почали лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю або зі стійкістю до RIF, зростає більше ніж удвічі з 77 321 до 161 746, що підкреслює центральну роль діагностики в реагуванні на ТБ (1, 3). Молекулярною основою стійкості до RIF у ізолятів комплексу МБТ є майже виключно мутації в ділянці, що визначає стійкість до RIF (RRDR), — фрагменті з 81 пари основ гена *rpoB* (4). Ці знання та розробка молекулярних інструментів, націлених на RRDR, були критично важливими для забезпечення нових діагностичних рішень протягом останнього десятиліття (5).

ВООЗ рекомендує рутинне тестування всіх хворих на ТБ на стійкість до RIF та ізоніазиду (INH); тестування на стійкість до фторхінолонів (FQ) проводять лише у випадках, коли відомо, що ізоляти є стійкими до RIF або INH (5). Механізми стійкості комплексу МБТ до INH та FQ добре вивчені, і на ринку доступні молекулярні інструменти для виявлення мутацій, пов'язаних із фенотиповою стійкістю до таких препаратів у критичній концентрації (КК), схваленій ВООЗ (6). Після тривалого періоду стагнації в інноваціях у сфері лікування ТБ впровадження нових препаратів і перепрофілювання наявних протимікробних препаратів для лікування ТБ значно підвищили потенціал для вдосконалення лікування ТБ. Проте, оскільки в громаді поступово зростає рівень стійкості до нових і перепрофілюваних препаратів, виникло занепокоєння щодо відсутності варіантів для швидкого виявлення стійкості до таких нових і перепрофілюваних препаратів (7–9). Нещодавня рекомендація ВООЗ щодо кількох цільових аналізів методом секвенування нового покоління для діагностики лікарсько-стійкого ТБ без проведення культурального дослідження є важливим кроком до покращення ландшафту варіантів діагностики (10). Такі аналізи забезпечують отримання послідовностей безпосередньо з мокротиння та дослідження набагато більшої частини геному комплексу МБТ, пов'язаного зі стійкістю до препаратів, ніж традиційні аналізи для генотипового тестування медикаментозної чутливості (ГТМЧ) (2). Вони були рекомендовані для виявлення стійкості до 10 антибіотиків одночасно з використанням безпосередньо клінічних зразків, але їхня чутливість у прогнозуванні стійкості до деяких препаратів залишається обмеженою через неповне розуміння молекулярної основи стійкості (10).

Хоча експерименти з обміном алелів є еталонним стандартом для підтвердження того, що конкретна мутація є необхідною та достатньою для забезпечення фенотипової стійкості, такі підходи є дорогими, повільними та технічно складними (11). З огляду на це, дослідження зв'язків на основі повногеномного секвенування (WGS) і стандартизованого фенотипового тестування медикаментозної чутливості (фТМЧ) великої кількості різноманітних ізолятів комплексу МБТ є незамінними елементами комплексних досліджень генетичної основи стійкості, особливо в неосновних генах, сотні мутацій втрати функції (ВФ) у яких можуть призвести до фенотипової стійкості до препарату при клінічно значущій КК, схваленій ВООЗ (12, 13).

Значною перешкодою для розробки та діагностичної корисності технологій на основі секвенування й засобів молекулярної діагностики нового покоління для ГТМЧ була відсутність стандартизованого, вичерпного каталогу мутацій та їх зв'язку з фенотиповою стійкістю до препаратів. У 2021 р. ВООЗ опублікувала перший каталог мутацій, який складається з високоякісного вичерпного переліку генетичних маркерів фенотипової стійкості комплексу МБТ з класифікацією за рівнем довіри (14). Метою такого каталогу було надання ресурсу, який можна було б використовувати для розрізнення клінічно значущих стійких варіантів (тобто варіантів, статистично пов'язаних зі стійким результатом фТМЧ при КК, схваленій ВООЗ), варіантів, які не пов'язані зі стійкістю, та варіантів, щодо яких недостатньо даних для встановлення значущого зв'язку. Хоча такий каталог допоміг знизити рівень поточної технічної невизначеності щодо кількості, ідентифікації та клінічного тлумачення ділянок геному, що визначають стійкість до розроблених раніше препаратів, дані про класифікацію мутацій, пов'язану з новими та перепрофільованими препаратами, були дуже обмеженими, як і представлення деяких географічних регіонів (14).

Основною причиною перегляду документа *Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance* [Каталог мутацій комплексу *Mycobacterium tuberculosis* та їх зв'язку зі стійкістю до лікарських засобів], опублікованого у 2021 р. (перше видання (14)), був намір додати достатню кількість нових даних про клінічні ізоляти комплексу МБТ з глобальних джерел до бази даних генотипів і фенотипів ВООЗ для ідентифікації нових геномних варіантів, пов'язаних із фенотиповою стійкістю до нових і перепрофільованих протитуберкульозних препаратів, а також покращення виявлення варіантів, пов'язаних зі стійкістю до всіх протитуберкульозних препаратів, та покращення географічного представлення даних у каталозі.

28 лютого, 1 березня і 9 березня 2023 р. ВООЗ провела консультації з експертами. Усі фахівці, які забезпечували технічні внески, повинні були розкрити будь-які потенційні конфлікти інтересів, що включають як фінансові, так і нефінансові інтереси. За результатами перевірки не було виявлено суттєвих конфліктів інтересів. Заяви учасників були узагальнені ВООЗ на початку зустрічі (див. резюме у додатку 1).

Для аналізу, представленого в цьому документі, були зібрані дані WGS та фТМЧ щодо найбільшої на сьогоднішній день міжнародної колекції ізолятів комплексу МБТ (~52 000 ізолятів порівняно з ~38 000 ізолятів, проаналізованих у 2021 р.); за його результатами було створене *друге видання Каталогу мутацій комплексу Mycobacterium tuberculosis та їх зв'язку зі стійкістю до лікарських засобів*. Друге видання має стати загальним, стандартизованим довідковим документом для тлумачення даних щодо стійкості до всіх препаратів першого ряду (RIF, INH, етамбутол [EMB] і піразинамід [PZA]), а також до препаратів другого ряду групи А (левофлоксацин [LFX], моксифлоксацин [MFX], бедаквілін [BDQ] і лінезолід [LZD]), групи В (клофазимін [CFZ]) і групи С (деламанід [DLM], амікацин [AMK], стрептоміцин [STM], етіонамід [ETO] і протіонамід [PTO]). Хоча ВООЗ більше не рекомендує канаміцин (KAN) і капреоміцин (CAP) для лікування МЛС-ТБ, вони включені в цей аналіз для надання історичного контексту та з огляду на те, що інформація про мутації, пов'язані зі стійкістю до KAN, є корисною для тлумачення деяких мутацій, які забезпечують стійкість до AMK (15, 16). Хоча ВООЗ іще не встановила КК для претоманіду (PMD), це друге видання містить деякі ранні настанови щодо тлумачення мутацій ВФ у шести генах, необхідних для активації цих проліків (17, 18). Також цей документ містить настанови щодо рифапентину (RPT) (4). У цьому звіті про друге видання описані перегляд методів, використаних для створення каталогу, ідентифіковані мутації та резюме ключових висновків для кожного препарату. Також окреслені нові напрямки для майбутніх досліджень. Звіт призначений для надання інформації для розробки нових і вдосконалених молекулярних аналізів на основі секвенування або інших методів для комплексного виявлення стійкості до протитуберкульозних препаратів.

2 Огляд другого видання

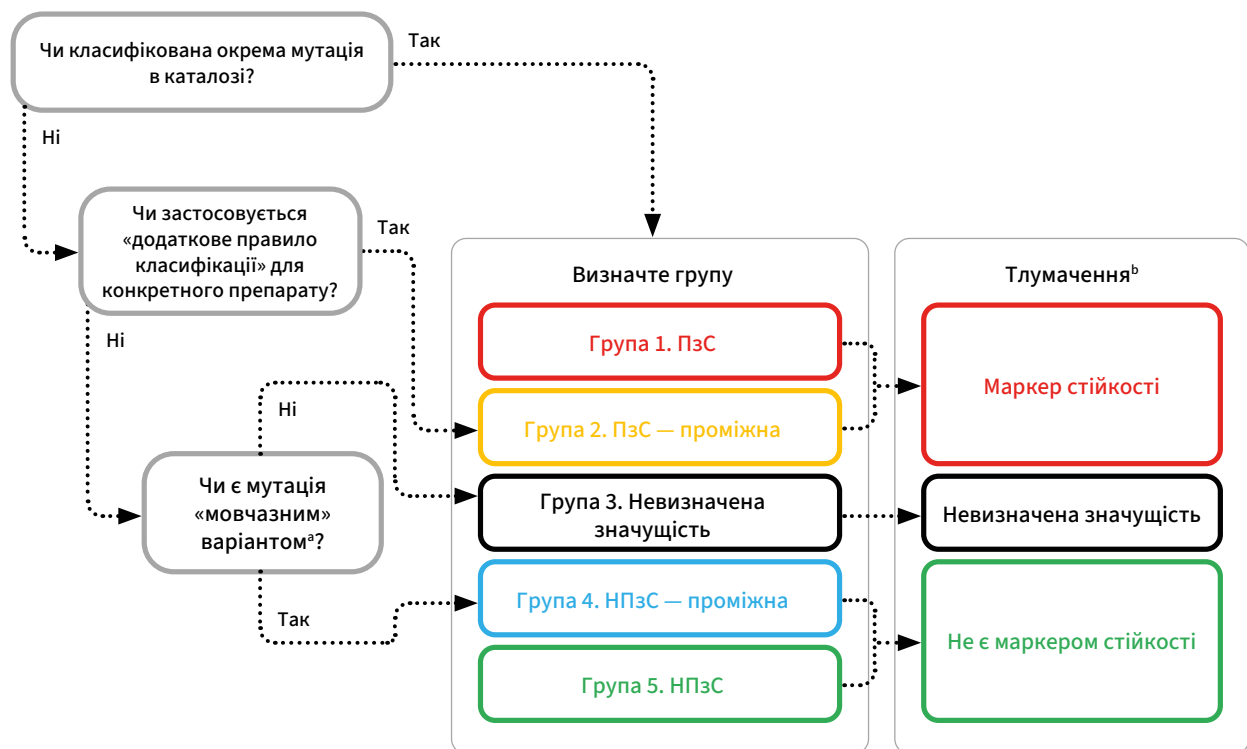
2.1 Розуміння та використання каталогу

Друге видання складається з трьох пов'язаних елементів:

- перелік класифікованих варіантів (основний файл каталогу та файл із «геномними координатами у форматі VCF»);
- доказові «додаткові правила класифікації», деякі з яких є загальними, а інші — стосуються окремих препаратів (таблиця 1); та
- доказові «інші критерії тлумачення» (таблиця 1).

Ці пов'язані елементи можна використовувати для тлумачення мутацій бактерій комплексу МБТ, виявлених за допомогою секвенування нового покоління (NGS) або інших методів гТМЧ, використовуючи робочий процес, наведений нижче на рис. 1).

Рис. 1. Інструкції щодо використання каталогу



^a Загальне «додаткове правило класифікації» (не наведене в таблиці 1).

^b «Інші критерії тлумачення», такі як рівень стійкості, необхідно враховувати для деяких варіантів, що належать до груп 1/2 (таблиця 1).

Таблиця 1. Резюме «додаткових правил класифікації» та «інших критеріїв тлумачення», використаних у другому виданні

Препарат	Специфічні для препарату правила класифікації ^a	Інші критерії тлумачення мутацій, що належать до груп 1 і 2
RIF і RPT	Немовчазні варіанти в RRDR <i>groB</i> ^b	<ul style="list-style-type: none"> Класифікація за групами 1–5 для RIF також застосовується до RPT.
INH	ВФ у гені <i>katG</i>	<ul style="list-style-type: none"> Мутації в гені <i>katG</i>, які вважаються такими, що забезпечують високий рівень стійкості до INH. Мутації в гені <i>fabG1-inhA</i>, які вважаються такими, що забезпечують низький рівень стійкості до INH. Деякі генетично пов'язаних мутацій, які забезпечують низький рівень стійкості, мають сумарний ефект; їх слід вважати такими, що забезпечують високий рівень стійкості до INH. Мутації в гені <i>fabG1-inhA</i> забезпечують перехресну стійкість до ETO і INH.
PZA	ВФ у гені <i>pncA</i>	<ul style="list-style-type: none"> Якщо ізолят, ідентифікований як <i>M. canettii</i>, має природну стійкість до PZA.
LFX і MFX		<ul style="list-style-type: none"> Мутації в генах <i>gyrA</i> і <i>gyrB</i> забезпечують перехресну стійкість до LFX і MFX, але рівень стійкості до LFX не стратифікований Мутації Gly88Cys, Asp94Asn, Asp94Gly, Asp94His і Asp94Tyr у гені <i>gyrA</i> вважаються такими, що забезпечують високий рівень стійкості до MFX. Решта мутацій у генах <i>gyrA</i> і <i>gyrB</i> вважаються такими, що забезпечують низький рівень стійкості до MFX. Деякі генетично пов'язаних мутацій, які забезпечують низький рівень стійкості до MFX, мають сумарний ефект; їх слід вважати такими, що забезпечують високий рівень стійкості до MFX.
BDQ і CFZ	ВФ у генах <i>Rv0678</i> і <i>pepQ</i>	<ul style="list-style-type: none"> Мутації в генах <i>Rv0678</i> і <i>pepQ</i> забезпечують перехресну стійкість до BDQ і CFZ. Мутації в гені <i>Rv0678</i> не можуть забезпечувати стійкість, якщо вони генетично пов'язані з варіантами ВФ у гені <i>mmpL5</i> (епістаз).
DLM і PMD	ВФ у генах <i>ddn</i> , <i>fbiA</i> , <i>fbiB</i> , <i>fbiC</i> , <i>fgd 1</i> і <i>Rv2983</i>	
AMK і KAN ^c		<ul style="list-style-type: none"> Мутації в промоторі гена <i>eis</i> не можуть забезпечувати стійкість, якщо вони генетично пов'язані з варіантами ВФ у кодувальній ділянці гена <i>eis</i> (епістаз).
STM	ВФ у гені <i>gid</i>	
ETO і PTO	ВФ у гені <i>ethA</i>	<ul style="list-style-type: none"> Класифікація за групами 1–5 для ETO також застосовується до PTO. Мутації в гені <i>fabG1-inhA</i> забезпечують перехресну стійкість до ETO і INH.
CAP ^c	ВФ у гені <i>tlyA</i>	

Для простоти загальне «додаткове правило класифікації», згідно з яким будь-який новий мовчазний варіант відноситься до групи 4 (рис. 1), не було включено в цю таблицю, але воно застосовується до всіх генів для всіх препаратів.

^a Якщо застосовуються такі специфічні для препарату правила, відповідну мутацію відносять до групи 2 (рис. 1).

^b Зміни в позиції 1 346 у кодоні 449 гена *groB*, виявлені за допомогою технології секвенування Illumina, особливо якщо вони не фіксовані, можуть становити артефакти.

^c Більше не рекомендований для лікування ТБ.

Варіанти класифікували, якщо вони зустрічалися з частотою алелів щонайменше 75% принаймні в одному ізоляті, та якщо результат фТМЧ був дійсним (детальніше див. у розділі 5). Зокрема, такі варіанти були стратифіковані до однієї з п'яти груп відповідно до кількості та якості доказів, доступних для статистичного підтвердження зв'язку.

- Група 1. Пов'язані зі стійкістю (ПЗС)
- Група 2. Пов'язані зі стійкістю — проміжна група (ПЗС — проміжна)
- Група 3. Невизначена значущість
- Група 4. Не пов'язані зі стійкістю — проміжна група (НПЗС — проміжна)
- Група 5. Не пов'язані зі стійкістю (НПЗС)

Варіанти, що належать до груп 1 і 2, слід тлумачити як маркери клінічно значущої фенотипової стійкості (тобто мутації, пов'язані з фенотиповою стійкістю при КК, схваленій ВООЗ), а варіанти, що належать до груп 4 і 5, не є маркерами стійкості (рис. 1). Роль мутацій групи 3 на основі наявних доказів залишається невизначеною. Хоча процес класифікації для другого видання залишився переважно незмінним порівняно з першим виданням, були введені деякі нові методи (розділ 2.2), а також було проаналізовано значно більше ізолятів (розділ 2.3). Ефективність відповідних мутацій, зазначених як предиктори фенотипової стійкості, підсумована в розділі 2.4.

На рис. 1 і в таблиці 1 показано, як три елементи каталогу можна використовувати для класифікації варіантів, які раніше були класифіковані, і варіантів, які не були класифіковані. Нижче наведено кілька прикладів, щоб продемонструвати логіку робочого процесу.

- Мутації Ser315Thr і Ser315Ile у гені *katG* були класифіковані як мутації груп 1 і 2 відповідно та, отже, тлумачитимуться як маркери стійкості до INH. Відповідно до «інших критеріїв тлумачення» (таблиця 1) вони будуть зареєстровані як мутації, які забезпечують високий рівень стійкості до INH.
- Мутація Gly33fs у *katG* не вказана в каталозі, але вона буде віднесена в групу 2 відповідно до «додаткового правила класифікації» мутацій ВФ у *katG* і вважатиметься мутацією, що забезпечує високий рівень стійкості до INH відповідно до «інших критеріїв тлумачення».
- Мутація G>A у позиції 1 350 у гені *rpoB*, що призводить до мовчазної зміни в кодоні 450, не включена в каталог, але буде віднесена в групу 4 відповідно до загального «додаткового правила класифікації» для RIF і RPT.
- Мутація Trp20* у гені *ddn* віднесена до групи 2 для DLM, а також зареєстрована як віднесена до групи 2 для PMD на основі «додаткового правила класифікації» мутацій ВФ.
- Зразок із мутаціями Ala90Val і Asp94Ala у гені *gyrA* буде зареєстрований як стійкий до LFX. Натомість рівень стійкості до MFX стратифікується як низький і високий. Обидва варіанти є мутаціями, які забезпечують низький рівень стійкості. Якщо вони генетично не пов'язані (відсутнє фазування відповідно до зчитувань секвенування) або якщо незрозуміло, чи вони генетично пов'язані, вони будуть зареєстровані як варіанти «щонайменше з низьким рівнем стійкості до MFX» (тобто зразок однозначно має низький рівень стійкості, але виключити високий рівень стійкості, спричинений іншою низькочастотною мутацією, неможливо, особливо при низькому охопленні секвенування (19)). Якщо дві мутації генетично пов'язані, їхні ефекти сумуватимуться, і зразок реєструватиметься як зразок із високою стійкістю.

2.2 Основні зміни порівняно з першим виданням

Детальний опис методів, які були використані для створення другого видання, наведені у розділі 5. Основні покращення порівняно з першим виданням наведені нижче.

- Дані:
 - збільшення кількості та географічного різноманіття ізолятів комплексу МБТ, у тому числі збільшення абсолютної кількості та превалентності ізолятів зі стійкістю до більшості розглянутих препаратів (див. розділ 2.3); та
 - покращення підбору та пріоритизації результатів фТМЧ для збільшення різноманітності методів тестування, які можна включити до аналізів (див. розділи 5.3 і 5.4).
- Біоінформатичний конвеєр:
 - покращення конвеєра для більш відповідного поводження з нульовими результатами виявлення мутацій і великими делеціями (20) (див. розділ 5.6); та
 - класифікація варіантів, якщо вони зустрічаються з частотою $\geq 75\%$ алелів (раніше — $\geq 90\%$), із розрахунком додаткових оцінок впливу зниження порогового значення для виявлення варіантів до $\geq 25\%$ (див. таблицю А.1 у додатку).

- Дослідження зв'язків:
 - оновлення списку цільових генів, пов'язаних зі стійкістю до всіх розглянутих препаратів (див. таблицю 21, с. 89) і перегляд відповідних ділянок, розташованих у напрямку до 5'-кінця молекули (див. таблицю 22, с. 89);
 - перегляд алгоритмів для груп 4/5 для зменшення ризику неправильної класифікації мутацій як нерелевантних для стійкості та, як наслідок, дуже серйозних помилок (розділи 5.7 і 5.8);
 - перегляд визначення мутацій ВФ (за винятком мутацій інсерції/делеції [інделів] всередині рамки зчитування) для зменшення ризику переоцінювання стійкості (розділи 3.4 і 5.6);
 - перенесення алгоритмів встановлення зв'язків зі Stata у R із метою незалежної валідації коду робочого процесу встановлення зв'язків (контроль якості) і покращення публічного доступу до коду (розділ 5.2);
 - включення нових критеріїв класифікації: додавання нових «додаткових правил класифікації» стосовно перехресної стійкості та додавання нових доказів, отриманих за результатами лабораторних селекційних досліджень мутацій, для покращення зв'язків між генотипом і фенотипом (розділи 5.7 і 5.8). Варто зазначити, що каталог тепер містить деякі мутації, що забезпечують стійкість до BDQ та LZD, які були ідентифіковані лише в лабораторних селекційних експериментах принаймні в двох незалежних центрах. Вони були чітко позначені як такі, що не зустрічаються в нашій колекції даних клінічних ізолятів, та віднесені в групу 2, щоб відобразити це; та
 - оцінювання впливу епістазу на стійкість до BDQ/CFZ та AMK/KAN (розділи 3.7 і 3.10).

Резюме змін у загальній кількості варіантів за групами та обґрунтування таких змін наведено на рис. 2. Загалом 226 мутацій (виділені зеленим кольором) були класифіковані з більшою точністю у другому виданні; зміни групи 38 мутацій (виділені жовтим кольором) не змінили остаточного тлумачення; та 22 мутації (виділені червоним кольором) були переміщені до групи 3 з інших груп, що відповідають більшій точності. У відповідних випадках такі зміни обговорені більш детально для кожного препарату в розділі 3.

Рис. 2. Зміни (з поясненнями) у класифікації варіантів у другій редакції порівняно з першою редакцією

		Перше видання					
		Група 1. ПзС	Група 2. ПзС — проміжна	Група 3. Невизначена значущість	Група 4. НПзС — проміжна	Група 5. НПзС	Н/З
Друге видання	Група 1	167	53	18			8
	Група 2	9	880	107			126
	Група 3	4	7 (98) ^a	12581	3	8	21178
	Група 4		(1) ^a	7	20	29	1 (12358) ^b
	Група 5			36	5	136	182 (126) ^b

<ul style="list-style-type: none"> • Тепер зв'язок підтверджений тест-системами, схваленими ВООЗ • Тепер зв'язок підтверджений тільки набором даних «УСІ» • Тепер зв'язок підтверджений «пом'якшеними» пороговими значеннями для <i>рпсА</i> • Зв'язок підтверджений набором даних ВООЗ 	<ul style="list-style-type: none"> • Зв'язок більше не підтверджений «пом'якшеними» пороговими значеннями для <i>рпсА</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Через перехід від PPV SOLO до PPV SOLO у нейтральному алгоритмі
---	--	---

<ul style="list-style-type: none"> • Зв'язок більше не підтверджений даними 	<ul style="list-style-type: none"> • Зв'язок, виявлений у 2-му проходженні алгоритму, більше не підтверджений даними • Рамка зчитування тепер виключена з правила щодо мутацій ВФ • Зв'язок більше не підтверджений даними • Зв'язок більше не підтверджений «пом'якшеними» пороговими значеннями для <i>рпсА</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Тепер мутація віднесена до групи 4 на основі даних із літератури/ попередніх доказів
--	---	--

Жовті поля позначають кількість варіантів, які були перекласифіковані в рамках категорії (напр., варіант був перенесений із групи 1 до групи 2); червоні поля позначають варіанти, які були перекласифіковані в іншу категорію (напр., варіант був перенесений із групи 1/2 до групи 3/4).

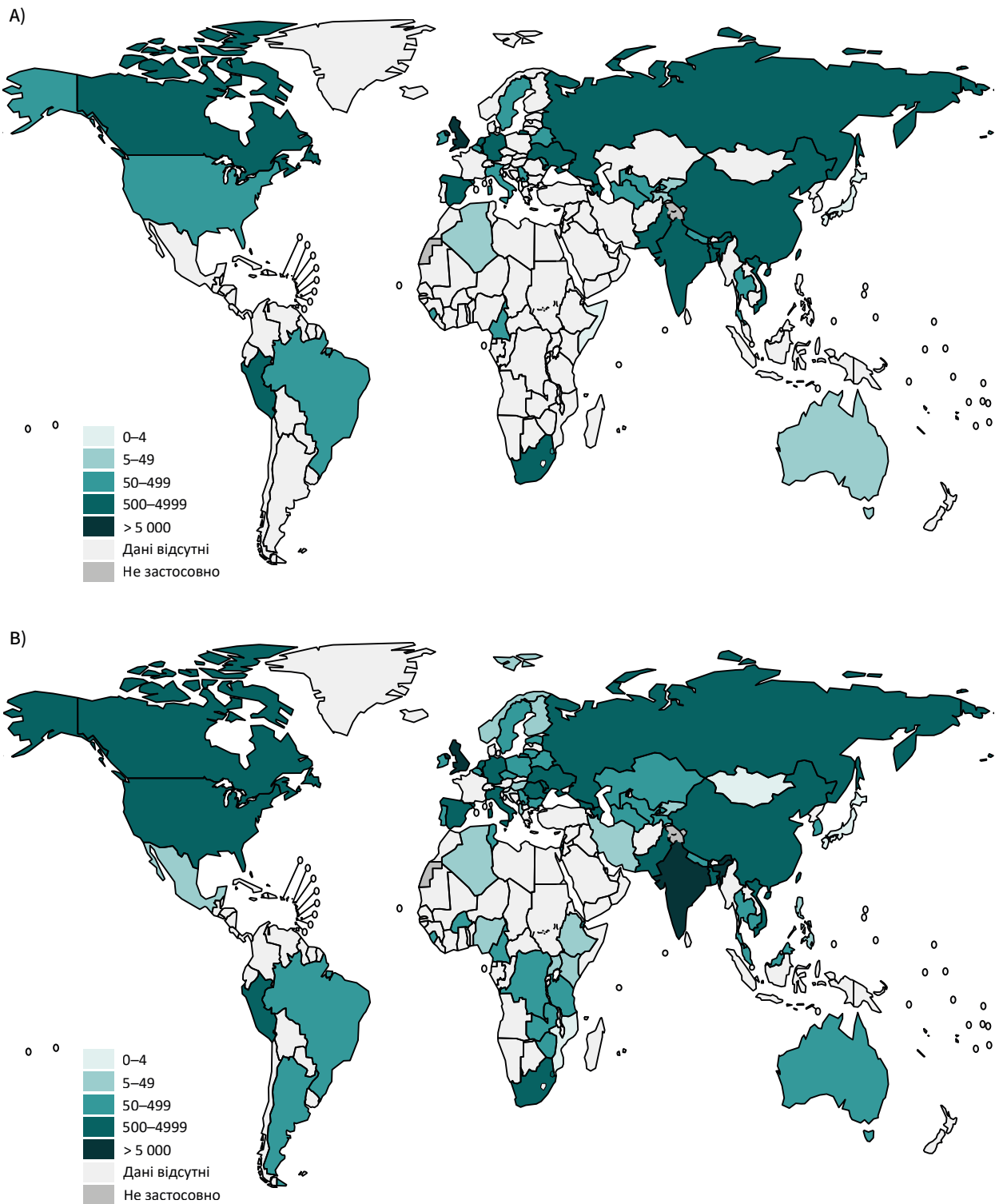
^a У дужках зазначена кількість мутацій усередині рамки зчитування.

^b У дужках зазначена кількість мовчазних мутацій.

2.3 Огляд джерел клінічних зразків і типів даних фТМЧ

Загалом було зібрано 556 918 окремих результатів фТМЧ 64 622 ізолятів комплексу МБТ. Відповідні дані WGS були доступні для 61 986 ізолятів. Після пріоритизації й підбору індивідуальних даних фТМЧ і контролю якості опрацьованих даних секвенування дані щодо 9 419 ізолятів були виключені з подальшого розгляду, після чого залишилося загалом 52 567 ізолятів, які були використані в аналізах для другого видання (порівняно з ~38 000 у першому виданні (14)). Шістдесят сім країн надали дані щодо ≥ 5 ізолятів комплексу МБТ, 54 країни — щодо ≥ 50 ізолятів, 21 країна — щодо ≥ 500 ізолятів, а Індія та Сполучене Королівство надали дані щодо ≥ 5 000 ізолятів (рис. 3).

Рис. 3. Глобальне походження ізолятів комплексу МБТ та кількість ізолятів із різних регіонів, включених у перше видання (панель А) і друге видання (панель В)



Позначення, що використані, та матеріали, що наведені в цій публікації, не означають вираження з боку ВООЗ будь-якої думки щодо правового статусу тієї чи іншої країни, території, міста або району, або їхніх органів влади, або щодо розмежування їхніх кордонів. Пунктирні лінії на картах позначають приблизні кордони, щодо яких повної згоди поки ще може бути не досягнуто.

Для другого видання було розглянуто приблизно 52 000 ізолятів (таблиця 2). Кількість ізолятів, для яких були доступні результати фТМЧ, значно варіювалася залежно від препарату: набір даних ВООЗ, який включає результати фТМЧ, отримані згідно з поточними або попередніми методами, схваленими ВООЗ, включав лише 11 803 ізоляти з результатами фТМЧ до DLM, тоді як набір даних «УСІ», який складається з набору даних ВООЗ та даних, отриманих іншими методами, які не схвалені ВООЗ, але були визнані прийнятними для включення, включає 48 706 ізолятів із результатами фТМЧ до INH (розділи 5.4 і 5.5). Найбільшу значущість для аналізу зв'язків між генотипом і фенотипом для нових і перепрофільованих препаратів має те, що друге видання включає > 5 800 нових ізолятів із результатами фТМЧ до BDQ і майже 7 000 нових ізолятів із результатами фТМЧ до LZD з набору даних «УСІ». У каталозі суттєво збільшилася частка ізолятів, стійких до кожного препарату, за винятком ЕТО: у друге видання було включено більше чутливих, ніж стійких до ЕТО ізолятів із фенотипами ВООЗ, що знизило загальну превалентність стійкості до ЕТО.

Таблиця 2. Резюме результатів фТМЧ, включених у перше і друге видання, стратифікованих за препаратами та набором даних

Препарат	Набір даних	Перше видання			Друге видання			Зміни
		Загалом	% С	(95% ДІ)	Загалом	% С	(95% ДІ)	
RIF	ВООЗ	27 063	24,9	(24,4–25,4)	35 401	32,6	(32,1–33,1)	31
	УСІ	34 375	28,7	(28,2–29,2)	47 730	35,3	(34,9–35,8)	23
INH	ВООЗ	26 727	31,6	(31,0–32,1)	34 881	38,5	(38,0–39,0)	22
	УСІ	34 437	35,4	(34,9–35,9)	48 706	43,0	(42,6–43,5)	21
EMB	ВООЗ	23 706	15,2	(14,8–15,7)	33 240	19,8	(19,4–20,3)	30
	УСІ	30 708	16,0	(15,5–16,4)	45 515	21,0	(20,6–21,3)	31
PZA	ВООЗ	15 903	14,6	(14,1–15,2)	19 889	19,1	(18,6–19,7)	30
	УСІ	15 902	14,6	(14,1–15,2)	21 319	20,8	(20,2–21,3)	42
LFX	ВООЗ	10 305	19,6	(18,8–20,4)	12 441	22,0	(21,3–22,7)	12
	УСІ	18 277	17,0	(16,5–17,6)	27 576	21,3	(20,8–21,8)	25
MFX	ВООЗ	6 904	15,8	(15,0–16,7)	8 439	20,8	(19,9–21,7)	31
	УСІ	13 351	14,0	(13,4–14,6)	22 783	17,7	(17,2–18,2)	26
BDQ	ВООЗ	88	3,4	(0,7–9,6)	2 165	41,7	(39,6–43,7)	1 122
	УСІ	8 321	0,9	(0,7–1,1)	14 135	7,3	(6,9–7,8)	736
LZD	ВООЗ	1 131	0,8	(0,4–1,5)	6 825	2,0	(1,7–2,3)	152
	УСІ	11 018	1,1	(0,9–1,3)	18 010	2,1	(1,9–2,3)	86
CFZ	ВООЗ	3 635	0,6	(0,4–0,9)	5 027	4,3	(3,7–4,8)	576
	УСІ	10 179	1,2	(1,0–1,5)	14 904	4,5	(4,2–4,9)	270
DLM	ВООЗ	89	2,2	(0,3–7,9)	575	9,4	(7–11,8)	318
	УСІ	7 778	1,1	(0,8–1,3)	11 803	2,1	(1,9–2,4)	103
AMK	ВООЗ	8 040	8,3	(7,7–8,9)	8 958	12,5	(11,9–13,2)	52
	УСІ	16 978	7,6	(7,2–8,0)	24 710	10,0	(9,7–10,4)	32
STM	ВООЗ	9 043	28,3	(27,4–29,3)	19 747	39,3	(38,7–40,0)	39
	УСІ	13 984	33,1	(32,4–33,9)	26 166	39,8	(39,2–40,4)	20
ЕТО	ВООЗ	2 184	40,5	(38,4–42,6)	5 999	36,4	(35,2–37,6)	-10
	УСІ	13 918	21,3	(20,6–22,0)	20 936	25,0	(24,4–25,6)	18
KAN ^a	ВООЗ	7 381	9,3	(8,7–10,0)	8 014	20,1	(19,3–21,0)	116
	УСІ	16 154	9,2	(8,7–9,6)	24 582	14,5	(14,1–15,0)	58
CAP ^a	ВООЗ	9 103	7,7	(7,2–8,3)	10 025	13,1	(12,5–13,8)	70
	УСІ	11 526	8,4	(7,9–8,9)	17 716	11,7	(11,2–12,1)	39

^a Більше не рекомендований для лікування ТБ.

2.4 Ефективність мутацій, включених до другого видання, у прогнозуванні фенотипової стійкості

Один із найпростіших способів визначити, чи враховує каталог мутацій більшість важливих генетичних предикторів фенотипової стійкості до конкретного препарату, — обчислити чутливість, специфічність і прогностичну значущість позитивного результату (PPV) усіх мутацій груп 1 і 2, перелічених у каталозі, відносно загальної кількості ізолятів із фенотиповою стійкістю в каталозі (таблиця 3). З наведених нижче причин, це занадто спрощений підхід. Результати не слід вважати такими, що представляють теоретичну максимальну чутливість, специфічність і PPV, яких можна досягти в клінічних умовах, якщо превалентність стійкості залежить від місця.

- Незважаючи на пріоритизацію результатів фТМЧ, фенотиповий еталонний стандарт для деяких ізолятів був недосконалим. Наприклад, деякі схвалені ВООЗ КК були занадто високими, а КК для тлумачення мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) у разі застосування методу мікророзведень у бульйоні (МБ) не були переглянуті ВООЗ (16, 21–25). Крім того, використання даних, зібраних у багатьох різних лабораторіях, за своєю суттю передбачає більшу схильність до помилок, ніж використання даних, отриманих у менших, добре контрольованих багатоцентрових дослідженнях, спеціально розроблених для оцінювання ефективності гТМЧ. У другому випадку специфічність, імовірно, буде вищою принаймні для деяких препаратів.
- Оскільки незалежний набір даних, за яким можна було б перевірити результати, відсутній, ефективність каталогу була розрахована шляхом генерування прогнозів для того самого набору даних, з якого він був отриманий; таким чином, могла виникнути проблема надмірної апроксимації даних (26, 27). Для кращого розуміння ефективності мутацій, включених і до набору даних ВООЗ, і до інших наборів даних, усе ще буде необхідна незалежна валідація порівняно з різними наборами даних; однак валідація рідкісних мутацій залишатиметься викликом.
- Через передавання обмеженої кількості клонів у всьому світі, превалентність будь-якої конкретної мутації впливатиме на оцінки чутливості, особливо у випадку лікарсько-стійкого ТБ. Наявність клонів із некласифікованими мутаціями, які є рідкісними у світі, але часто зустрічаються на місцевому рівні, може призвести до значно нижчої чутливості оцінок каталогу в деяких умовах. І навпаки, у середовищах, де передавання клонів із класифікованими мутаціями є поширеним, чутливість буде вищою. Тому розуміння місцевої епідеміології є важливим для використання цього каталогу та будь-яких схвалених ВООЗ аналізів для гТМЧ (28–31). Передтестова ймовірність стійкості до препаратів другого ряду є одним із факторів, які слід враховувати в цьому контексті.

З причин, описаних вище, було проведено дослідження кількох альтернативних аналітичних сценаріїв із різними припущеннями для визначення впливу, якого зазнають оцінки чутливості і специфічності у використаному наборі даних. У таблицях А.1–А.3 у додатку наведені результати таких аналізів. Більш детальне обговорення ефективності мутацій, включених до каталогу, у визначенні стійкості до кожного препарату див. у розділі 3.

Таблиця 3 містить огляд мутацій груп 1–5, включених до другого видання, та їх ефективності у прогнозуванні фенотипової стійкості.

Таблиця 3. Мутації груп 1–5, включені до другого видання, та їх ефективність у прогнозуванні фенотипової стійкості

		Група 1. ПзС	Група 2. ПзС — проміжна	Група 3. Невизначена значущість	Група 4. НПзС — проміжна	Група 5. НПзС
RIF	К-сть ідентифікованих варіантів	26	110	4 484	2 (2 568)	52 (32)
	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	92,1 (91,7–92,5), 97,1 (96,9–97,3), 94,5 (94,2–94,9)	1,1 (1,0–1,3), 99,8 (99,8–99,9), 76,5 (70,8–81,6)			
	Сукупна ефективність	93,3 (92,9–93,7), 96,9 (96,7–97,1), 94,2 (93,9–94,6)				
INH	К-сть ідентифікованих варіантів	7	135	5 404	11 (1 671)	41 (16)
	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	89,6 (89,2–90,0), 98,2 (98,1–98,4), 97,5 (97,2–97,7)	2,0 (1,8–2,2), 99,7 (99,6–99,7), 82,5 (78,9–85,7)			
	Сукупна ефективність	91,6 (91,2–92,0), 97,9 (97,8–98,1), 97,1 (96,8–97,3)				
EMB	К-сть ідентифікованих варіантів	13	0	4 943	10 (2 068)	50 (34)
	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	81,1 (80,3–81,9), 91,6 (91,3–91,9), 71,9 (71,0–72,8)	0 (0–0), 100,0 (100,0–100,0), 0 (0–0)			
	Сукупна ефективність	81,1 (80,3–81,9), 91,6 (91,3–91,9), 71,9 (71,0–72,8)				
PZA	К-сть ідентифікованих варіантів	139	202	1 465	20 (720)	17 (8)
	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	63,5 (62,0–64,9), 98,6 (98,5–98,8), 92,4 (91,4–93,4)	14,6 (13,5–15,6), 99,2 (99,1–99,3), 82,9 (80,1–85,5)			
	Сукупна ефективність	78,0 (76,8–79,2), 97,9 (97,6–98,1), 90,5 (89,5–91,4)				
LFX	К-сть ідентифікованих варіантів	12	6	2 016	2 (983)	19 (9)
	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	83,6 (82,6–84,5), 97,3 (97,0–97,5), 89,2 (88,4–90,0)	1,2 (1,0–1,6), 99,6 (99,6–99,7), 48,3 (40,1–56,6)			
	Сукупна ефективність	84,8 (83,9–85,7), 96,9 (96,7–97,1), 88,1 (87,3–89,0)				
MFX	К-сть ідентифікованих варіантів	10	8	1 775	2 (904)	15 (9)
	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	84,8 (83,7–85,9), 94,0 (93,6–94,3), 75,2 (73,9–76,4)	0,9 (0,6–1,2), 99,5 (99,4–99,6), 29,5 (21,6–38,4)			
	Сукупна ефективність	85,7 (84,6–86,8), 93,5 (93,2–93,9), 74,0 (72,7–75,2)				
BDQ	К-сть ідентифікованих варіантів	5	81	947	5 (424)	1
	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	26,3 (23,7–29,1), 99,4 (99,3–99,5), 78,2 (73,5–82,4)	23,0 (20,5–25,7), 99,3 (99,1–99,4), 72,0 (66,8–76,8)			
	Сукупна ефективність	49,4 (46,3–52,5), 98,7 (98,5–98,9), 75,2 (71,8–78,4)				
LZD	К-сть ідентифікованих варіантів	1	7	844	0 (71)	4 (1)
	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	27,3 (22,8–32,1), 99,8 (99,8–99,9), 78,5 (70,4–85,2)	6,7 (4,4–9,7), 100,0 (99,9–100,0), 78,1 (60,0–90,7)			
	Сукупна ефективність	34,0 (29,2–39,0), 99,8 (99,7–99,9), 78,4 (71,3–84,5)				

	Група 1. ПзС	Група 2. ПзС — проміжна	Група 3. Невизначена значущість	Група 4. НПзС — проміжна	Група 5. НПзС	
CFZ	К-сть ідентифікованих варіантів	2	56	1 256	0 (576)	11 (1)
	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	4,3 (2,9–6,1), 99,8 (99,7–99,8), 46,0 (33,4–59,1)	12,7 (10,3–15,4), 98,9 (98,7–99,1), 36,0 (29,9–42,4)			
	Сукупна ефективність	17,0 (14,2–20,0), 98,7 (98,5–98,9), 38,1 (32,6–43,8)				
DLM	К-сть ідентифікованих варіантів	0	24	579	0 (334)	0
	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	0 (0–1,5), 100,0 (100,0–100,0), 0 (0–0)	14,7 (10,6–19,7), 99,9 (99,8–99,9), 72,5 (58,3–84,1)			
	Сукупна ефективність	14,7 (10,6–19,7), 99,9 (99,8–99,9), 72,5 (58,3–84,1)				
AMK	К-сть ідентифікованих варіантів	2	2	1 772	1 (343)	68 (2)
	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	68,9 (67,0–70,7), 99,2 (99,0–99,3), 90,1 (88,7–91,4)	4,0 (3,2–4,8), 99,2 (99,0–99,3), 34,3 (28,8–40,1)			
	Сукупна ефективність	72,8 (71,0–74,6), 98,3 (98,1–98,5), 82,8 (81,2–84,4)				
STM	К-сть ідентифікованих варіантів	14	144	2 342	1 (538)	15 (6)
	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	72,1 (71,2–72,9), 97,6 (97,4–97,8), 95,2 (94,7–95,7)	7,6 (7,1–8,1), 96,5 (96,2–96,8), 58,8 (56,1–61,4)			
	Сукупна ефективність	79,7 (78,9–80,5), 94,1 (93,7–94,4), 89,9 (89,3–90,5)				
ETO	К-сть ідентифікованих варіантів	5	281	1 944	0 (515)	2
	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	45,8 (44,4–47,1), 94,0 (93,6–94,3), 71,7 (70,1–73,2)	29,1 (27,8–30,3), 91,9 (91,5–92,3), 54,6 (52,7–56,4)			
	Сукупна ефективність	74,8 (73,6–76,0), 85,9 (85,3–86,4), 63,9 (62,7–65,1)				
KAN^a	К-сть ідентифікованих варіантів	6	2	1 862	3 (353)	12 (2)
	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	74,4 (73,0–75,9), 96,7 (96,5–97,0), 79,4 (78,0–80,8)	0,4 (0,3–0,7), 100,0 (99,9–100,0), 66,7 (44,7–84,4)			
	Сукупна ефективність	74,9 (73,4–76,3), 96,7 (96,4–96,9), 79,3 (77,9–80,7)				
CAP^a	К-сть ідентифікованих варіантів	5	64	2 273	1 (253)	52 (5)
	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	61,2 (59,1–63,3), 98,0 (97,8–98,2), 80,4 (78,4–82,3)	4,9 (4,0–6,0), 99,8 (99,7–99,9), 76,1 (68,0–83,1)			
	Сукупна ефективність	66,2 (64,1–68,2), 97,8 (97,6–98,1), 80,1 (78,1–81,9)				

ДІ — точний довірчий інтервал біноміального розподілу

Лише поширені варіанти (частота алелів $\geq 75\%$) були зазначені та використані для розрахунків на основі набору даних «UCI». Кількість мовчазних мутацій у кожній групі наведена в дужках.

^a Препарати, які більше не рекомендовані для лікування ТБ.

3 Результати для окремих препаратів

3.1 Інструкції щодо читання таблиць мутацій

Як і в першому виданні, цей розділ включає скорочені таблиці мутацій за препаратами. Таблиці з підтримкою функції пошуку доступні як додатковий матеріал ([WHO-UCN-TB-2023.5-eng.xlsx](#)). Терміни та скорочення й аббревіатури, що використовуються в таблицях мутацій, наведені в таблицях 4–5. Нижче наведені критерії, використані для класифікації мутацій до різних груп, що ґрунтувалися на конкретних одиничних мутаціях, пов'язаних зі стійкістю (додаткову інформацію див. у розділах 5.7 і 5.8). Кольорове кодування, наведене в дужках, використовувалося в таблицях, щоб показати, чи були виконані критерії початкової класифікації за рівнем довіри.

Група 1. ПзС

Мутації, які відповідають п'яти критеріям:

1. сума стійких і чутливих ізолятів із одиничною мутацією (Наявна_один._ЧС) ≥ 5 (червоний);
2. нижня межа (НМ) 95% ДІ PPV за умови, що мутація є одиничною (PPV|один._НМ), $\geq 25\%$ (червоний);
3. відношення шансів (OR) > 1 , що застосовується завжди, якщо виконується критерій 4 (червоний);
4. OR один. > 1 (червоний); та
5. статистична значущість OR один. (OR один._ТФ-знач.) за результатами точного критерію Фішера, скоригованими на частоту хибно позитивних результатів (червоний).

Критерії 4 і 5 у спрощених таблицях у цьому звіті об'єднані в стовпці «OR один.» та відображаються червоним кольором, якщо обидва критерії виконано.

Група 2. ПзС — проміжна

Мутації, які відповідають «пом'якшеним» критеріям для *rlsA*:

1. кількість стійких ізолятів із одиничною мутацією (Наявна_один._С) ≥ 2 (жовтий)
2. PPV $\geq 50\%$ (жовтий)

Група 3. Невизначена значущість

Мутації, які не відповідають критеріям для включення до груп 1, 2, 4 або 5

Група 4. НПзС — проміжна

Мовчазні мутації, які не відповідають вимогам для включення до інших груп

Мутації, які відповідають «пом'якшеним» критеріям для *rncA*:

1. PPV один. < 40% (блакитний)
2. верхня межа (BM) 95% ДІ PPV одиначної мутації (PPV_один._BM) < 75% (блакитний)

Група 5. НПзС

Нейтральні мутації, які були замасковані перед використанням алгоритму

Рис. 4. Приклад скороченої таблиці класифікації варіантів

Препарат	Варіант	Мутація, названа, як описано в розділі 5.6				Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один._BM	PPV/один._HM	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки
		Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С												
RIF	<i>rpoB_p.His445Leu</i>	20	30 512	217	16 593	1,3%	99,9%	91,6%	91,4%	94,8%	85,8%	19,6	1) ПзС	УСІ + ВООЗ	Гранична С	1) ПзС	Зміни пор. з поп.
RIF	<i>rpoB_p.Leu430Pro</i>	185	30 347	215	16 595	1,3%	99,4%	53,8%	25,5%	32,0%	17,1%	0,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	
RIF	<i>rpoB_p.Ser450Phe</i>	1	30 531	206	16 604	1,2%	100,0%	99,5%	100,0%	100,0%	97,2%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	

Додаткові критерії класифікації застосовуються, якщо це необхідно для визначення кінцевої класифікації за рівнем довіри

У першому прикладі на рис. 4 препаратом, що розглядається, є RIF. Варіант наявний у гені *rpoB*, заміна амінокислоти відбувається в кодоні 445 (нумерація кодонів комплексу МБТ); відбувається заміна серину на лейцин (це відповідає кодону 526 у попередній номенклатурі для *Escherichia coli* (4, 32)). Цей варіант був виявлений у 20 фенотипово чутливих ізолятів і у 217 стійких ізолятів. Мутація не була виявлена у 30 512 чутливих ізолятів та 16 593 стійких ізолятів.

Чутливість, специфічність і PPV відображають ефективність цієї мутації в прогнозуванні стійкого фенотипу в наборі даних. Наступні чотири стовпці вказують на статистичну ефективність цієї мутації у випадках, якщо вона виникає як одиначна мутація в ділянках геному, вибраних у рамках оцінювання стійкості до RIF. Наведені значення — це медіана PPV і відповідні HM і BM та відношення шансів для одиначної мутації (OR один.).

За початковою класифікацією за рівнем довіри варіант His445Leu у гені *rpoB* був віднесений до групи 1, оскільки:

- змінна «present_SOLO_SR» (Наявна_один._ЧС) (див. основний файл каталогу) становила 210, що $\epsilon \geq 5$;
- $PPV|один._HM$ 85,8% \geq 25%; та
- OR один. 19,6 $>$ 1 і є статистично значущим.

Оскільки початкова класифікація за рівнем довіри на основі наборів даних «ВООЗ» і «УСІ» для цієї мутації збігалася, наведені показники стосуються набору даних «УСІ». Додаткові критерії класифікації не застосовувалися до цієї мутації; отже, остаточна класифікація за рівнем довіри не змінилася. Натомість початкова класифікація за рівнем довіри для варіанта Leu430Pro у гені *rpoB* була переглянута відповідно до додаткового правила класифікації стосовно мутацій, що забезпечують граничну стійкість до RIF, виділених фіолетовим кольором (4, 33). Детальнішу інформацію наведено в розділі 5.

Таблиця 4. Терміни, що використовуються в таблицях мутацій

Термін, що використовується у звіті	Опис
Тільки УСІ	інформація тільки з набору даних «УСІ»
ПзС	пов'язаний зі стійкістю
ПзС — проміжна	пов'язаний зі стійкістю — проміжна група
ПС до FQ	перехресна стійкість до фторхінолонів
ПС до BDQ-CFZ	перехресна стійкість до бедаквіліну і клофазиміну
ПС до INH-ETO	перехресна стійкість до ізоніазиду і етіонаміду
Нескінч.	нескінченність
Літ.	інформація з літератури
НПзС	не пов'язаний зі стійкістю
НПзС — проміжна	не пов'язаний зі стійкістю — проміжна група
Поп. ВООЗ	попередні настанови ВООЗ
Невизн. знач.	невизначена значущість
Схв. ВООЗ гТМЧ	схвалена ВООЗ тест-система для генотипового тестування медикаментозної чутливості
Препарат	найменування препарату
Проміжна згідно з ВООЗ	була використана початкова класифікація до групи 2 ВООЗ
Пот. зав. PPV	потенційно завищена прогностична значущість позитивного результату
Селекційні	інформація, отримана за результатами селекційних досліджень
Наявна_Ч	кількість чутливих ізолятів із мутацією
Відсутня_Ч	кількість чутливих ізолятів без мутації
Наявна_С	кількість стійких ізолятів із мутацією
Відсутня_С	кількість стійких ізолятів без мутації
Чутливість	частка істинно позитивних результатів мутації
Специфічність	частка істинно негативних результатів мутації
PPV	прогностична значущість позитивного результату мутації
PPV один. ^а	прогностична значущість позитивного результату за умови, що мутація є одиничною
PPV один. ^а	прогностична значущість позитивного результату одиничної мутації
OR один.	відношення шансів одиничної мутації
Початкова класифікація за рівнем довіри	початкова група, до якої була віднесена мутація
Набір даних, що підтверджує класифікацію	набір (набори) даних, використаний(-і) для визначення початкової класифікації за рівнем довіри
Додаткові критерії класифікації	критерії, використані для зміни початкової класифікації за рівнем довіри (напр., попередні настанови ВООЗ або схвалені ВООЗ тест-системи для генотипового ТМЧ) та отримання остаточної класифікації за рівнем довіри
Остаточна класифікація за рівнем довіри	остаточна група, до якої була віднесена мутація після застосування відповідних додаткових критеріїв класифікації
Виноски	додаткова інформація щодо конкретного варіанта
Зміни порівняно з вер. 1	зміни порівняно з попереднім виданням (таблиця 5)
Додаткові зміни, наведені в основному файлі	Опис
Tier (Рівень)	групування <i>a priori</i> ділянок геному; рівні 1 і 2
Algorithm pass (Проходження алгоритму)	проходження алгоритму, в ході якого було класифіковано мутацію; 0 — до початку алгоритму (тобто мутація нейтральна); 1 — перше проходження; 2 — друге проходження
Genome position (Позиція в геномі)	позиція в геномі штаму H37Rv для інделів, міжгенних і рибосомальних мутацій
Present_SOLO_R (Наявна_один_С)	кількість стійких ізолятів із одиничною мутацією
Present_SOLO_SR (Наявна_один_ЧС)	загальна кількість стійких і чутливих ізолятів із одиничною мутацією

Додаткові змінні, наведені в основному файлі	Опис
Sensitivity (Чутливість) ^a	частка істинно позитивних результатів мутації
Specificity (Специфічність) ^a	частка істинно негативних результатів мутації
PPV ^a	прогностична значущість позитивного результату мутації
OR ^a	відношення шансів мутації
OR SOLO (OR один.) ^a	відношення шансів одичної мутації
Sensitivity SOLO (Чутливість одичної мутації) ^a	частка істинно позитивних результатів одичної мутації
Specificity SOLO (Специфічність одичної мутації) ^a	частка істинно негативних результатів одичної мутації
OR SOLO_FE-sig (OR один._ТФ-знач.)	Точний критерій Фішера з коригуванням <i>P</i> -значення на частоту хибно позитивних результатів для OR один.; TRUE = <i>P</i> -значення, скориговане на частоту хибно позитивних результатів, ≤ 0,05; FALSE = <i>P</i> -значення, скориговане на частоту хибно позитивних результатів, > 0,05
Neutral masked (Нейтральні замасковані)	0 = не замасковані; 1 = замасковані
Previous WHO guidance (Попередні настанови ВООЗ)	NGS Guide 2018, Level of resistance to INH or MFX, RIF CC guide 2021, Miotto et al. (PubMed 29284687) (4, 6, 15, 19, 34)
WHO-recommended genotypic DST assays (Рекомендовані ВООЗ тест-системи для генотипового ТМЧ)	Abbott RealTime MTB RIF/INH (35), BD MAX™ MDR-TB (36), Cepheid Xpert® MTB/RIF (37), Cepheid Xpert® MTB/RIF Ultra (38), Cepheid Xpert® MTB/XDR (39), Hain FluoroType® MTBDR VER 2.0 (40), Hain GenoType MTBDRplus VER 2.0 (41), Hain GenoType MTBDRs/ VER 2.0 (42), Molbio Truenat® MTB-RIF Dx (43), Nipro Genoscholar™ NTM+MDRTB II (44), Nipro Genoscholar™ PZA-TB II (45), Roche Cobas® MTB-RIF/INH (46).

^a НМ і ВМ 95% ДІ для цих показників наведені в додаткових стовпцях.

Таблиця 5. Символи та скорочення й абрєвіатури, що використовуються в таблицях мутацій

Піктограма	Зміни		
	Резюме	у першому виданні	у другому виданні
	ЗНИЖЕНА	ПзС	Невизначена значущість
	ЗНИЖЕНА	ПзС — проміжна	Невизначена значущість
	ЗНИЖЕНА	НПзС	Невизначена значущість
	ЗНИЖЕНА	НПзС — проміжна	Невизначена значущість
	ЗМІНЕНА	ПзС — проміжна	НПзС — проміжна
	ЗНИЖЕНА	ПзС	ПзС — проміжна
	ЗНИЖЕНА	НПзС	НПзС — проміжна
	ПІДВИЩЕНА	ПзС — проміжна	ПзС
	ПІДВИЩЕНА	НПзС — проміжна	НПзС
	ПІДВИЩЕНА	Невизначена значущість	ПзС
	ПІДВИЩЕНА	Невизначена значущість	ПзС — проміжна
	ПІДВИЩЕНА	Невизначена значущість	НПзС
	ПІДВИЩЕНА	Невизначена значущість	НПзС — проміжна
	НОВА	Відсутня	НПзС
	НОВА	Відсутня	ПзС
	НОВА	Відсутня	ПзС — проміжна
	НОВА	Відсутня	НПзС — проміжна
	Без змін	Та сама класифікація	

До другого видання були додані нові символи для позначення нових мутацій (НОВА), віднесення до нижчої (ЗНИЖЕНА) чи вищої (ПІДВИЩЕНА) групи, зміни класифікації з ПзС на НПзС (ЗМІНЕНА) або позначення того, що класифікація в обох каталогах залишилася без змін. Оскільки для другого видання було прийнято новий метод анування інделів, порівняння з першим виданням для таких варіантів було неможливим.

3.2 Рифампіцин і рифапентин

Мутації Val170Phe і Ile491Phe в гені *rpoB* залишилися єдиними мутаціями поза RRDR, що охоплює кодони 426–452 *rpoB*, які є маркерами стійкості до RIF (таблиця 6). Хоча деякі мутації в RRDR (напр., Ser450Tyr) були перенесені з групи 2 у першому виданні до групи 1 у другому виданні, це не змінило остаточного тлумачення мутацій, що означає, що сукупна чутливість мутацій груп 1 і 2 у двох каталогів була однаковою — 93,3% (95% ДІ: 92,9–93,7) (таблиця А.1). Додана чутливість 110 мутацій групи 2, які були класифіковані майже виключно відповідно до схваленого ВООЗ «додаткового правила класифікації» (вважалося, що будь-яка немовчазна мутація в RRDR надає стійкості до RIF за відсутності доказів протилежного (таблиця 1) (4, 33)), збільшила чутливість лише на 1,1% (95% ДІ: 1,0–1,3) порівняно з 26 мутаціями тільки групи 1 (таблиця 3). У результаті зниження порогового значення частоти варіантів для виявлення мутацій груп 1 і 2 з 75% до 25% сукупна чутливість підвищилася на 1,1% (таблиця А.1).

Слід зазначити, що схвалена ВООЗ тест-система GenoScreen Deeplex® Мус-ТВ на основі методу секвенування Illumina не виявляє рідкісні варіанти з частотою менше ніж 10% у нуклеотиді 1 346 *rpoB* (позиція в геномі 761 152), оскільки ця позиція вважається «зашумленою» (47). Крім того, у рамках схеми зовнішнього оцінювання якості для WGS була поставлена під сумнів дійсність спостережуваних замін Т на А в цій позиції (Leu449Gln у *rpoB*) (48). Зокрема, дві лабораторії повідомили про таку заміну у файлі послідовності «2018 FASTQ14», а одна з двох лабораторій повідомила про таку саму заміну у файлі «2019 FASTQ14» (у всіх трьох випадках частота алелів становила < 10%) (48)². Триває робота над дослідженням того, чи є це потенційним артефактом, специфічним для методу Illumina (наприклад, пов'язаним із підготовкою бібліотеки чи секвенуванням), чи в цьому випадку застосовні альтернативні пояснення, такі як низький рівень контамінації ДНК інших видів (48). Будь-які зміни в гені *rpoB* у цій позиції, визначені за результатами секвенування методом Illumina, особливо якщо вони не фіксовані, слід ретельно аналізувати для уникнення переоцінювання стійкості до RIF, оскільки кодон 449 включений до RRDR та, отже, підпадає під відповідне «додаткове правило класифікації». Невідомо, чи поширюється таке потенційне обмеження на інші технології секвенування.

ВООЗ раніше схвалила використання RIF як заміника RPT, що означає, що класифікації мутацій за групами 1–5 для RIF також застосовуються до RPT (4).

² Anthony R, personal communication, 2023.

Таблиця 6. Скорочена класифікація варіантів для RIF

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
RIF	rhoB_p.Ser450Leu	226	30 643	10 859	6 002	64,4%	99,3%	98,0%	97,9%	98,2%	97,1%	234,4	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Asp435Val	17	30 515	1 154	15 656	6,9%	99,9%	98,5%	98,8%	99,4%	97,5%	162,4	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.His445Asp	10	30 522	608	16 202	3,6%	100,0%	98,4%	98,4%	99,3%	96,8%	118,3	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.His445Tyr	11	30 521	593	16 217	3,5%	100,0%	98,2%	98,6%	99,4%	96,0%	128,2	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Asp435Tyr	93	30 439	341	16 469	2,0%	99,7%	78,6%	70,9%	76,5%	59,7%	4,5	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Leu452Pro	102	30 430	281	16 529	1,7%	99,7%	73,4%	64,9%	70,7%	56,1%	3,4	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Ser450Trp	5	30 527	238	16 572	1,4%	100,0%	97,9%	97,4%	99,1%	94,0%	68,9	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.His445Leu	20	30 512	217	16 593	1,3%	99,9%	91,6%	91,4%	94,8%	85,8%	19,6	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Leu430Pro	185	30 347	215	16 595	1,3%	99,4%	53,8%	25,5%	32,0%	17,1%	0,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Гранична С	1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Ser450Phe	1	30 531	206	16 604	1,2%	100,0%	99,5%	100,0%	100,0%	97,2%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.His445Arg	3	30 529	136	16 674	0,8%	100,0%	97,8%	98,1%	99,8%	92,1%	96,1	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.His445Asn	83	30 449	126	16 684	0,7%	99,7%	60,3%	33,7%	43,6%	21,6%	0,9	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Гранична С	1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Ile491Phe	88	30 444	116	16 694	0,7%	99,7%	56,9%	55,5%	63,0%	44,7%	2,3	1) ПзС	УСІ	Гранична С	1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Val170Phe	2	30 530	89	16 721	0,5%	100,0%	97,8%	97,6%	99,9%	83,8%	73,0	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.His445Cys	8	30 524	70	16 740	0,4%	100,0%	89,7%	91,5%	96,8%	79,5%	19,8	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Gln432Pro	1	30 531	69	16 741	0,4%	100,0%	98,6%	98,1%	100,0%	89,7%	93,0	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Asp435Phe	4	30 528	48	16 762	0,3%	100,0%	92,3%	90,7%	97,4%	77,9%	17,8	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Gln432Lys	0	30 532	46	16 764	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	83,9%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Ser441Leu	1	30 531	38	16 772	0,2%	100,0%	97,4%	94,4%	99,9%	72,7%	30,9	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Ser441Gln	2	30 530	30	16 780	0,2%	100,0%	93,8%	93,8%	99,2%	79,2%	27,3	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Gln432Leu	1	30 531	28	16 782	0,2%	100,0%	96,6%	94,1%	99,9%	71,3%	29,1	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Phe433dup	0	30 532	26	16 784	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	85,8%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.His445Ser	7	30 525	19	16 791	0,1%	100,0%	73,1%	66,7%	86,7%	38,4%	3,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Гранична С	1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Thr444dup	0	30 532	10	16 800	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	69,2%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Gln432_Asp435delinsHis	0	30 532	9	16 801	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	66,4%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Ser450Tyr	0	30 532	9	16 801	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	66,4%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
RIF	rhoB_p.Asp435Gly	8	30 524	148	16 662	0,9%	100,0%	94,9%	50,0%	84,3%	9,9%	1,8	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rhoB_p.Met434Ile	2	30 530	33	16 777	0,2%	100,0%	94,3%	100,0%	100,0%	0,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rhoB_p.Leu430Arg	3	30 529	32	16 778	0,2%	100,0%	91,4%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rhoB_p.Asp435Glu	0	30 532	21	16 789	0,1%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rhoB_p.His445Gln	2	30 530	21	16 789	0,1%	100,0%	91,3%	0,0%	84,2%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rhoB_p.Asn437Asp	6	30 526	15	16 795	0,1%	100,0%	71,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rhoB_p.Asn438del	2	30 530	13	16 797	0,1%	100,0%	86,7%	83,3%	97,9%	51,6%	9,1	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rhoB_p.Gln429His	1	30 531	13	16 797	0,1%	100,0%	92,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один)_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
RIF	proB_p.Ser450Gln	0	30 532	12	16 798	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	66,4%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Asp435Ala	6	30 526	12	16 798	0,1%	100,0%	66,7%	0,0%	70,8%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Met434Val	2	30 530	12	16 798	0,1%	100,0%	85,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.His445Gly	3	30 529	11	16 799	0,1%	100,0%	78,6%	70,0%	93,3%	34,8%	4,2	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Arg448Gln	0	30 532	10	16 800	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Gln429Leu	0	30 532	10	16 800	0,1%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Leu449Met	0	30 532	10	16 800	0,1%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Ser431Gly	1	30 531	10	16 800	0,1%	100,0%	90,9%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.His445Pro	0	30 532	9	16 801	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	54,1%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Ala451Val	6	30 526	8	16 802	0,0%	100,0%	57,1%	0,0%	70,8%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Gln432Glu	0	30 532	8	16 802	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Ser450Met	1	30 531	8	16 802	0,0%	100,0%	88,9%	88,9%	99,7%	51,8%	14,5	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Ser428Arg	1	30 531	7	16 803	0,0%	100,0%	87,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Asn437His	0	30 532	6	16 804	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Asp435Asn	0	30 532	6	16 804	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Ser431Arg	0	30 532	6	16 804	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Lys446Gln	1	30 531	5	16 805	0,0%	100,0%	83,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Ser428Thr	0	30 532	5	16 805	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Ser441Met	0	30 532	5	16 805	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	47,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Ser450Val	4	30 528	5	16 805	0,0%	100,0%	55,6%	0,0%	60,2%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Thr427Ile	0	30 532	5	16 805	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Arg448Lys	0	30 532	4	16 806	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Asp435His	0	30 532	4	16 806	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.His445Thr	0	30 532	4	16 806	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Leu430_Ser431insArg	1	30 531	4	16 806	0,0%	100,0%	80,0%	66,7%	99,2%	9,4%	3,6	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Met434_Asp435del	0	30 532	4	16 806	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Met434Arg	0	30 532	4	16 806	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Ser428Gly	1	30 531	4	16 806	0,0%	100,0%	80,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Ser431_Gln432insArg	0	30 532	4	16 806	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Ser431_Gln432insHis	0	30 532	4	16 806	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Ser441Ala	1	30 531	4	16 806	0,0%	100,0%	80,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Thr427_Ser428del	1	30 531	4	16 806	0,0%	100,0%	80,0%	80,0%	99,5%	28,4%	7,3	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Thr427Ala	1	30 531	4	16 806	0,0%	100,0%	80,0%	50,0%	98,7%	1,3%	1,8	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	proB_p.Gln432His	0	30 532	3	16 807	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чугливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
RIF	rpoB_p.Gln436del	1	30 531	3	16 807	0,0%	100,0%	75,0%	100,0%	100,0%	19,4%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.His445Phe	0	30 532	3	16 807	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Phe433_Asp435del	0	30 532	3	16 807	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Ser428Ile	1	30 531	3	16 807	0,0%	100,0%	75,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Ser431Asn	0	30 532	3	16 807	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Ser441Val	0	30 532	3	16 807	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Ser450Cys	5	30 527	3	16 807	0,0%	100,0%	37,5%	33,3%	77,7%	3,7%	0,9	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Ser450Gly	2	30 530	3	16 807	0,0%	100,0%	60,0%	50,0%	93,2%	6,8%	1,8	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Thr427Ser	0	30 532	3	16 807	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Thr444Ile	0	30 532	3	16 807	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Ala451Gly	0	30 532	2	16 808	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Asp435_Gln436delinsGlu	1	30 531	2	16 808	0,0%	100,0%	66,7%	66,7%	99,2%	9,4%	3,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Gln429Pro	0	30 532	2	16 808	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Gln432_Met434delinsLeu	0	30 532	2	16 808	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Gln432del	0	30 532	2	16 808	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Gly442Glu	0	30 532	2	16 808	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Leu430_Gln432del	0	30 532	2	16 808	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Lys446Arg	1	30 531	2	16 808	0,0%	100,0%	66,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Lys446Glu	1	30 531	2	16 808	0,0%	100,0%	66,7%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Met434Thr	0	30 532	2	16 808	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Phe433_Gln436del	1	30 531	2	16 808	0,0%	100,0%	66,7%	100,0%	100,0%	1,3%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Ser431Thr	1	30 531	2	16 808	0,0%	100,0%	66,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Arg448Leu	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Asn437_Asn438del	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Asn437Ile	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Asn437Ser	3	30 529	1	16 809	0,0%	100,0%	25,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Asn438His	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Asp435_Gln436del	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Asp435del	1	30 531	1	16 809	0,0%	100,0%	50,0%	100,0%	100,0%	1,3%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Asp435Leu	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Gln432_Phe433del	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Gln432Asn	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Gln436_Asn437del	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Gln436Arg	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	RRDR	2) ПзС — проміжна		○

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Небір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
RIF	rpoB_p.Gln436Pro	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.His445_Lys446del	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.His445_Lys446delinsGln	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Leu443_Lys446delinsProGln	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Leu443Phe	1	30 531	1	16 809	0,0%	100,0%	50,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Leu443Ser	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Leu443Trp	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Leu452Val	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Lys446Thr	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Met434_Asn437delinsIle	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Met434_Asp435insVal	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Phe425_Gly426del	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Pro439Ala	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Pro439Ser	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Ser431_Met434del	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Ser441Trp	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Ser450_Leu452del	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Ser450Ala	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Thr427_Gln429del	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Thr427_Gln429delinsLys	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Thr427Pro	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Thr444Pro	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Thr444Ser	0	30 532	1	16 809	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Asn437Tyr	1	30 531	0	16 810	0,0%	100,0%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Gln432_Met434del	1	30 531	0	16 810	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Gln436Asn	1	30 531	0	16 810	0,0%	100,0%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Gly426_Thr427del	1	30 531	0	16 810	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Gly426Ser	1	30 531	0	16 810	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Leu452Met	1	30 531	0	16 810	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Met434Leu	1	30 531	0	16 810	0,0%	100,0%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Pro439Leu	1	30 531	0	16 810	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Ser441Lys	1	30 531	0	16 810	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Thr427Asn	2	30 530	0	16 810	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	84,2%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○
RIF	rpoB_p.Thr427Gly	1	30 531	0	16 810	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	RRDR	2) ПзС — проміжна		○

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один)_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Небір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
RIF	rpoB_p.Val695Leu	71	30 461	126	16 684	0,7%	99,8%	64,0%	9,5%	18,5%	3,7%	0,2	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		
RIF	Rv2752c_p.Lys435Glu	33	23 674	11	11 491	0,1%	99,9%	25,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3	Поп. BOO3	4) НПзС — проміжна		
RIF	rpoB_p.Glu250Gly	49	23 658	5	11 497	0,0%	99,8%	9,3%	2,0%	10,9%	0,1%	0,0	5) НПзС	BOO3	Поп. BOO3	4) НПзС — проміжна		
RIF	mtrB_p.Met517Leu	19 355	4 352	9 872	1 630	85,8%	18,4%	33,8%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	Rv1129c_c.-28T>C	11 233	12 474	6 324	5 178	55,0%	52,6%	36,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	mtrB_p.Pro18Ser	4 186	19 521	4 916	6 586	42,7%	82,3%	54,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	rpoC_p.Glu1092Asp	1 076	22 631	1 887	9 615	16,4%	95,5%	63,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	rpoC_p.Gly594Glu	3 984	19 723	1 064	10 438	9,3%	83,2%	21,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	rpoB_c.-61C>T	3 347	20 360	640	10 862	5,6%	85,9%	16,1%	1,2%	1,7%	0,8%	0,0	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	glpK_p.Val460Ala	3 310	20 397	404	11 098	3,5%	86,0%	10,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	lpqB_p.Asp142Gly	3 284	20 423	403	11 099	3,5%	86,1%	10,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	nusG_c.-138T>C	2 918	20 789	371	11 131	3,2%	87,7%	11,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	rpoC_p.Ala172Val	2 777	20 930	366	11 136	3,2%	88,3%	11,6%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	glpK_p.Val192fs	115	23 592	173	11 329	1,5%	99,5%	60,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	rpoC_p.Pro601Leu	1 634	22 073	172	11 330	1,5%	93,1%	9,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	rpoC_p.Pro906Ala	249	23 458	135	11 367	1,2%	98,9%	35,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	Rv2477c_p.Gly41Glu	83	23 624	127	11 375	1,1%	99,6%	60,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	Rv2752c_p.Val300Ala	76	23 631	101	11 401	0,9%	99,7%	57,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	Rv2752c_p.Pro123Leu	206	23 501	93	11 409	0,8%	99,1%	31,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	rpoA_p.Glu319Lys	412	23 295	75	11 427	0,7%	98,3%	15,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	rpoC_p.Ala621Thr	379	23 328	66	11 436	0,6%	98,4%	14,8%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	Rv1129c_c.-48A>C	310	23 397	64	11 438	0,6%	98,7%	17,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	Rv1129c_c.-49A>C	241	23 466	44	11 458	0,4%	99,0%	15,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	rpoB_c.-261A>G	435	23 272	44	11 458	0,4%	98,2%	9,2%	1,3%	2,9%	0,4%	0,0	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	Rv2752c_p.Met31Ile	127	23 580	37	11 465	0,3%	99,5%	22,6%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	Rv2752c_p.Gly161Ser	100	23 607	36	11 466	0,3%	99,6%	26,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	Rv1129c_c.-48A>G	266	23 441	35	11 467	0,3%	98,9%	11,6%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	mtrA_c.-162C>G	56	23 651	28	11 474	0,2%	99,8%	33,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	Rv1129c_c.-9T>G	601	23 106	28	11 474	0,2%	97,5%	4,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	rpoA_c.-68C>T	83	23 624	27	11 475	0,2%	99,6%	24,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	glpK_p.Glu209Lys	49	23 658	24	11 478	0,2%	99,8%	32,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	nusG_p.Pro34Leu	230	23 477	24	11 478	0,2%	99,0%	9,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	rpoC_p.Asp271Gly	226	23 481	23	11 479	0,2%	99,0%	9,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		
RIF	nusG_p.Thr167Met	135	23 572	17	11 485	0,1%	99,4%	11,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
RIF	Rv1129c_c.-46C>G	49	23 658	14	11 488	0,1%	99,8%	22,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
RIF	rpoA_c.-310T>A	71	23 636	13	11 489	0,1%	99,7%	15,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
RIF	glpK_p.Leu228Val	345	23 362	11	11 491	0,1%	98,5%	3,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
RIF	rpoA_c.-124delC	141	23 566	8	11 494	0,1%	99,4%	5,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
RIF	rpoB_p.Ile925Val	73	23 634	8	11 494	0,1%	99,7%	9,9%	1,4%	7,8%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
RIF	Rv2752c_p.Ala296Val	112	23 595	6	11 496	0,1%	99,5%	5,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
RIF	lpqB_p.Ser394Leu	206	23 501	5	11 497	0,0%	99,1%	2,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
RIF	rpoB_p.Glu639Asp	55	23 652	4	11 498	0,0%	99,8%	6,8%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
RIF	rpoB_p.Ser388Leu	56	23 651	4	11 498	0,0%	99,8%	6,7%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
RIF	glpK_p.Gly191dup	30	23 677	2	11 500	0,0%	99,9%	6,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
RIF	rpoB_p.Lys944Glu	49	23 658	2	11 500	0,0%	99,8%	3,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
RIF	mtrB_p.Met260Val	107	23 600	1	11 501	0,0%	99,5%	0,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
RIF	Rv2477c_p.Thr372Lys	70	23 637	1	11 501	0,0%	99,7%	1,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
RIF	rpoC_p.Arg69Pro	72	23 635	1	11 501	0,0%	99,7%	1,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
RIF	glpK_p.Gly260Ala	42	23 665	0	11 502	0,0%	99,8%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
RIF	nusG_p.Thr3Asn	46	23 661	0	11 502	0,0%	99,8%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
RIF	Rv1129c_c.-29A>G	65	23 642	0	11 502	0,0%	99,7%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
RIF	rpoB_p.Asn381His	76	23 631	0	11 502	0,0%	99,7%	0,0%	0,0%	4,7%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
RIF	rpoB_p.Asp853_Glu854dup	33	23 674	0	11 502	0,0%	99,9%	0,0%	0,0%	10,6%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
RIF	rpoC_p.Glu784Gln	58	23 649	0	11 502	0,0%	99,8%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
RIF	Rv2752c_p.Ala273Val	108	23 599	0	11 502	0,0%	99,5%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○

Мутації, виділені фіолетовим кольором, відповідають семи схваленим ВООЗ мутаціям граничної стійкості (4, 33). Мовчазні мутації не наведені в таблиці, але наведені в основному файлі каталогу.

3.3 Ізоніазид

Сукупна чутливість мутацій стійкості груп 1 і 2 у прогнозуванні фенотипової стійкості до INH становила 91,6% (95% ДІ: 91,2–92,0), що відображає приріст на 0,6% порівняно з першим виданням (таблиця А.1). У результаті зниження порогового значення для виявлення мутацій груп 1 і 2 з 75% до 25% сукупна чутливість підвищилася на 0,5% (таблиця А.1). Дві нові мутації групи 2 в промоторах, розташовані в напрямку до 5'-кінця молекули відносно оперона гена *fabG1-inhA* (тобто -17G>T і -8T>G, таблиця 7), були визнані згідно з додатковими правилами класифікації, оскільки вони виявляються за допомогою схваленої ВООЗ тест-системи FluoroType® MTBDR VER 2.0 (40) (детальну інформацію про всі застосовані додаткові правила класифікації див. у розділі 5.8). Інші п'ять мутацій, які забезпечують стійкість через гіперекспресію *inhA* (спільного цільового гена для INH і ЕТО): -16A>G, -15C>T, -8T>A і -8T>C, розташовані в напрямку до 5'-кінця молекули відносно *fabG1*, і мутація *fabG1* 609G>A Leu203Leu, яка спричиняє створення альтернативного промотора гена *inhA* (49, 50). З урахуванням такого детальнього механістичного розуміння, для другого видання було схвалене нове «додаткове правило класифікації» щодо перехресної стійкості (таблиця 7), згідно з яким будь-яка мутація стійкості до INH у гені *inhA* також визнається мутацією стійкості до ЕТО і навпаки (див. розділ 5.8) (19). За цим правилом мутація Ser94Ala у гені *inhA*, яка була віднесена у групу 2 для ЕТО (таблиця 19), також була віднесена в групу 2 для INH. Це підтверджується експериментами з трансдукцією цієї мутації (50).

Лише шість мутацій у гені *katG* (Met1?, Ser315Arg, Ser315Asn, Ser315Ile, Ser315Thr і Trp328Leu) були достатньо частими в цьому наборі даних для класифікації до групи 1 або 2 (таблиця 7). Схвалене ВООЗ «додаткове правило класифікації» також використовувалося для класифікації 128 зі 135 мутацій групи 2; згідно з ним припускалося, що будь-яка мутація ВФ у гені *katG* призводить до фенотипу ВФ і, як наслідок, стійкості до INH (таблиця 1). У другому виданні мутації всередині рамки зчитування були виключені з додаткового правила класифікації, оскільки вони з меншою ймовірністю спричиняють ВФ *katG*. Вважалося, що всі мутації в гені *katG* забезпечують стійкість до INH високого рівня, а мутації в гені *inhA* — стійкість низького рівня, якщо вони виникають ізольовано. Утім, генетично пов'язані мутації низького рівня стійкості в гені *inhA* (напр., мутація, розташована в напрямку до 5'-кінця молекули, та кодувальна мутація) мають сумарний ефект та забезпечують стійкість до INH високого рівня (4, 19, 51, 52).

Потенційна роль рідкісних варіантів

Загально визнано, що різні рідкісні мутації в гені *katG* не відповідають стандартним критеріям, які використовуються для класифікації мутацій стійкості в проведених аналізах (рис. 8), але відповідний висновок можна зробити, використовуючи мутації, розташовані в напрямку до 5'-кінця молекули відносно *ahpC*, виявлені за допомогою тест-системи Xpert® MTB/XDR (39, 53). Їхня роль у цьому наборі даних була досліджена шляхом застосування «пом'якшених» критеріїв, схвалених для *pncA* (рис. 9), до *katG*. Це дало змогу підвищити сукупну чутливість мутацій, пов'язаних зі стійкістю до INH, на 1,2% при зниженні специфічності та PPV на 0,2% (таблиця А.3). Якщо припустити, що будь-яка немовчазна кодувальна мутація групи 3 у гені *katG* (у стійких до RIF ізолятів) забезпечує стійкість до INH, чутливість збільшується на 1,7% за рахунок зниження специфічності на 0,4% і PPV на 0,4% (таблиця А.3). Такі розрахунки показують, що лише невелика частка браку чутливості в цьому наборі даних, імовірно, була спричинена мутаціями стійкості у гені *katG*.

Таблиця 7. Скорочена класифікація варіантів для INH

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один)_НМ	ОК один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
INH	katG_p.Ser315Thr	250	27 505	16 302	4 649	77,8%	99,1%	98,5%	98,3%	98,5%	97,5%	336,7	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	G	○
INH	inhA_c.-777C>T	161	27 307	4 449	16 397	21,3%	99,4%	96,5%	87,8%	89,6%	83,7%	12,0	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	F, L	○
INH	inhA_c.-154G>A	64	27 404	745	20 101	3,6%	99,8%	92,1%	70,1%	76,5%	61,1%	3,2	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	F, H	○
INH	katG_LoF	11	27 457	254	20 592	1,2%	100,0%	95,8%	94,0%	98,0%	79,2%	21,1	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	G	▲
INH	katG_p.Ser315Asn	5	27 463	206	20 640	1,0%	100,0%	97,6%	99,2%	100,0%	91,4%	170,3	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	G	○
INH	katG_p.Met1?	0	27 468	29	20 817	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	85,8%	Нескінч.	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	G	▲
INH	katG_p.Ser315Arg	1	27 467	14	20 832	0,1%	100,0%	93,3%	100,0%	100,0%	64,0%	Нескінч.	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	G	▲
INH	katG_p.Trp328Leu	0	27 468	12	20 834	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	73,5%	Нескінч.	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	G	○
INH	inhA_c.-770T>C	17	27 451	388	20 458	1,9%	99,9%	95,8%	41,7%	63,4%	19,4%	1,0	3) Невизначена	UCI + BOO3	Схв. BOO3 гТМЧ	2) ПзС — проміжна	F, J	○
INH	inhA_c.-779G>T	26	27 442	339	20 507	1,6%	99,9%	92,9%	58,9%	71,9%	42,4%	1,9	3) Невизначена	UCI + BOO3	Схв. BOO3 гТМЧ	2) ПзС — проміжна	F, N	▲
INH	inhA_p.Ser94Ala	27	27 441	213	20 633	1,0%	99,9%	88,8%	58,3%	72,4%	37,1%	1,9	3) Невизначена	UCI + BOO3	ПС до INH-ETO	2) ПзС — проміжна	F	▲
INH	inhA_c.-770T>A	8	27 460	166	20 680	0,8%	100,0%	95,4%	70,6%	89,7%	36,1%	3,2	3) Невизначена	UCI + BOO3	Схв. BOO3 гТМЧ	2) ПзС — проміжна	F, I	○
INH	katG_p.Ser315Ile	0	27 468	20	20 826	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	71,5%	Нескінч.	1) ПзС	UCI	Тільки UCI	2) ПзС — проміжна	G	▲
INH	inhA_c.-770T>G	0	27 468	19	20 827	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3	Схв. BOO3 гТМЧ	2) ПзС — проміжна	F, K	▲
INH	inhA_c.-778A>G	1	27 467	0	20 846	0,0%	100,0%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3	Схв. BOO3 гТМЧ	2) ПзС — проміжна	F, M	○
INH	katG_p.Ala480del	1	27 467	5	20 841	0,0%	100,0%	83,3%	50,0%	98,7%	1,3%	1,3	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Ala359_Gly362del	0	27 468	3	20 843	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Gly121del	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Gly124del	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Pro429del	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Thr380_Gly494delinsSer	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Ala480dup	0	27 468	1	20 845	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Asn133_Glu233delinsLys	0	27 468	1	20 845	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Gln50_Asn51insThr	0	27 468	1	20 845	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Glu195_Asn236del	0	27 468	1	20 845	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Glu233_Pro239del	0	27 468	1	20 845	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Glu67del	0	27 468	1	20 845	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Leu343_Ser346delinsArg	0	27 468	1	20 845	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Lys154dup	0	27 468	1	20 845	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Pro288_Glu289del	0	27 468	1	20 845	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чугливість	Специфічність	PPV	PPV один.	vPPV один._BM	PPV(один._NM	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
INH	katG_p.Pro29_Val30delinsLeu	0	27 468	1	20 845	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Thr380del	0	27 468	1	20 845	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Tyr353_Thr354insAsn	0	27 468	1	20 845	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Tyr390dup	0	27 468	1	20 845	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Val151_Tyr155delinsAsp	0	27 468	1	20 845	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Val23_Val30del	0	27 468	1	20 845	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Asp513_Leu514insHis	1	27 467	0	20 846	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
INH	katG_p.Leu641_Gly644del	1	27 467	0	20 846	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
INH	Rv2752c_p.Val300Ala	68	21 245	108	13 266	0,8%	99,7%	61,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Поп. ВООЗ	4) НПзС — проміжна		■
INH	Rv2752c_p.Pro123Leu	175	21 138	100	13 274	0,7%	99,2%	36,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Поп. ВООЗ	4) НПзС — проміжна		■
INH	ndh_p.Arg268His	99	21 214	84	13 290	0,6%	99,5%	45,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 32143680)	4) НПзС — проміжна		○
INH	Rv2752c_p.Met31Ile	140	21 173	52	13 322	0,4%	99,3%	27,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Поп. ВООЗ	4) НПзС — проміжна		■
INH	mshA_p.Asp218Ala	157	21 156	27	13 347	0,2%	99,3%	14,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 32143680)	4) НПзС — проміжна		■
INH	ndh_c.-70G>T	44	21 269	27	13 347	0,2%	99,8%	38,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 32143680)	4) НПзС — проміжна		○
INH	Rv2752c_p.Ala296Val	101	21 212	14	13 360	0,1%	99,5%	12,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Поп. ВООЗ	4) НПзС — проміжна		■
INH	Rv2752c_p.Lys435Glu	32	21 281	12	13 362	0,1%	99,8%	27,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Поп. ВООЗ	4) НПзС — проміжна		■
INH	mshA_p.Arg443His	35	21 278	8	13 366	0,1%	99,8%	18,6%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Поп. ВООЗ	4) НПзС — проміжна		■
INH	katG_c.-354C>T	67	21 246	3	13 371	0,0%	99,7%	4,3%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 32143680)	4) НПзС — проміжна		■
INH	ndh_p.Gly313Arg	65	21 248	2	13 372	0,0%	99,7%	3,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 32143680)	4) НПзС — проміжна		■
INH	Rv1129c_c.-28T>C	9 795	11 518	7 551	5 823	56,5%	54,0%	43,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
INH	katG_p.Arg463Leu	9 704	11 609	7 507	5 867	56,1%	54,5%	43,6%	4,2%	4,7%	1,9%	0,1	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
INH	Rv1258c_p.Glu194fs	3 517	17 796	5 469	7 905	40,9%	83,5%	60,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
INH	mshA_p.Ala187Val	3 361	17 952	5 236	8 138	39,2%	84,2%	60,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
INH	ahpC_c.-88G>A	3 214	18 099	974	12 400	7,3%	84,9%	23,3%	17,3%	30,3%	0,1%	0,3	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
INH	glpK_p.Val460Ala	2 919	18 394	753	12 621	7,3%	86,3%	20,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
INH	Rv0010c_p.Ile87Met	2 537	18 776	703	12 671	5,3%	88,1%	21,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
INH	mshA_p.Asn111Ser	2 163	19 150	702	12 672	5,2%	89,9%	24,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
INH	katG_c.-85C>T	494	20 819	510	12 864	3,8%	97,7%	50,8%	2,5%	4,3%	1,2%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
INH	Rv0010c_p.Ala26Val	844	20 469	272	13 102	2,0%	96,0%	24,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
INH	ndh_p.Val18Ala	695	20 618	235	13 139	1,8%	96,7%	25,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтвержує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
INH	Rv0010c_c.-141A>G	317	20 996	185	13 189	1,4%	98,5%	36,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	dnaA_p.Pro124Leu	474	20 839	169	13 205	1,3%	97,8%	26,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	inhA_c.-40C>T	604	20 709	136	13 238	1,0%	97,2%	18,4%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
INH	dnaA_c.-133G>T	572	20 741	116	13 258	0,9%	97,3%	16,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	Rv1129c_c.-9T>G	511	20 802	109	13 265	0,8%	97,6%	17,6%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	Rv0010c_p.Tyr95Cys	494	20 819	107	13 267	0,8%	97,7%	17,8%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	dnaA_c.-32C>T	479	20 834	100	13 274	0,7%	97,8%	17,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	Rv1129c_c.-48A>C	280	21 033	94	13 280	0,7%	98,7%	25,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	dnaA_c.-58G>A	227	21 086	66	13 308	0,5%	98,9%	22,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	glpK_p.Leu228Val	291	21 022	62	13 312	0,5%	98,6%	17,6%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	katG_c.-278G>C	258	21 055	58	13 316	0,4%	98,8%	18,4%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
INH	Rv1129c_c.-49A>C	229	21 084	51	13 323	0,4%	98,9%	18,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	Rv1129c_c.-48A>G	236	21 077	43	13 331	0,3%	98,9%	15,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	Rv2752c_p.Gly161Ser	96	21 217	41	13 333	0,3%	99,5%	29,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
INH	Rv0010c_p.Leu111fs	188	21 125	32	13 342	0,2%	99,1%	14,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	Rv1258c_p.Pro414Ser	117	21 196	25	13 349	0,2%	99,5%	17,6%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
INH	Rv0010c_p.Thr41Ile	56	21 257	19	13 355	0,1%	99,7%	25,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	Rv1258c_p.Gly88fs	49	21 264	17	13 357	0,1%	99,8%	25,8%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	dnaA_p.His156Arg	184	21 129	10	13 364	0,1%	99,1%	5,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	Rv0010c_p.Thr121Ser	182	21 131	10	13 364	0,1%	99,1%	5,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	inhA_p.Val78Ala	55	21 258	6	13 368	0,0%	99,7%	9,8%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
INH	glpK_p.Gly191dup	15	21 298	3	13 371	0,0%	99,9%	16,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	dnaA_c.-48G>A	53	21 260	0	13 374	0,0%	99,8%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	inhA_c.-522C>G	45	21 268	0	13 374	0,0%	99,8%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
INH	katG_p.Val469Leu	46	21 267	0	13 374	0,0%	99,8%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
INH	Rv0010c_p.Ser82Pro	47	21 266	0	13 374	0,0%	99,8%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
INH	Rv0010c_p.Thr40Ala	48	21 265	0	13 374	0,0%	99,8%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	Rv1129c_c.-29A>G	65	21 248	0	13 374	0,0%	99,7%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
INH	Rv1258c_p.Glu243Ala	48	21 265	0	13 374	0,0%	99,8%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
INH	Rv2752c_p.Ala273Val	108	21 205	0	13 374	0,0%	99,5%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	vPPV один._ВМ	PPV_один._НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміна порівняно з поп. вер.
INH	katG_p.Ser315Gly	1	27 467	29	20 817	0,1%	100,0%	96,7%	66,7%	99,2%	9,4%	2,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Gln127Pro	4	27 464	23	20 823	0,1%	100,0%	85,2%	50,0%	93,2%	4,3%	1,3	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Pro232Ser	1	27 467	13	20 833	0,1%	100,0%	92,9%	66,7%	99,2%	9,4%	2,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_c.-10A>C	1	27 467	10	20 836	0,0%	100,0%	90,9%	100,0%	100,0%	9,4%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Asp142Gly	2	27 466	10	20 836	0,0%	100,0%	83,3%	87,5%	99,7%	40,0%	9,2	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Gly699Glu	1	27 467	9	20 837	0,0%	100,0%	90,0%	87,5%	99,7%	47,3%	9,2	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Tyr337Cys	1	27 467	9	20 837	0,0%	100,0%	90,0%	100,0%	100,0%	9,4%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Ala109Val	0	27 468	8	20 838	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	59,0%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Asn138Ser	0	27 468	8	20 838	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	59,0%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Asp189Gly	2	27 466	8	20 838	0,0%	100,0%	80,0%	66,7%	95,7%	22,3%	2,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Gly279Asp	0	27 468	8	20 838	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	54,1%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Val423Ile	7	27 461	8	20 838	0,0%	100,0%	53,3%	22,2%	60,0%	2,8%	0,4	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Asn138His	0	27 468	7	20 839	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Asn138Asp	2	27 466	6	20 840	0,0%	100,0%	75,0%	66,7%	95,7%	22,3%	2,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Gln461Pro	3	27 465	6	20 840	0,0%	100,0%	66,7%	50,0%	93,2%	5,3%	1,3	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Gln525Pro	1	27 467	6	20 840	0,0%	100,0%	85,7%	80,0%	99,5%	28,4%	5,3	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Gly297Val	1	27 467	6	20 840	0,0%	100,0%	85,7%	80,0%	99,5%	28,4%	5,3	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Gly299Ser	0	27 468	6	20 840	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Pro232Ala	0	27 468	5	20 841	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Thr344Pro	1	27 467	5	20 841	0,0%	100,0%	83,3%	66,7%	99,2%	9,4%	2,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Trp161Arg	2	27 466	5	20 841	0,0%	100,0%	71,4%	100,0%	100,0%	29,0%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_c.-185T>C	0	27 468	4	20 842	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Ala172Val	0	27 468	4	20 842	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Asp419His	0	27 468	4	20 842	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Asp94Ala	0	27 468	4	20 842	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Asp94Gly	0	27 468	4	20 842	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Gly118Ser	0	27 468	4	20 842	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Leu141Phe	1	27 467	4	20 842	0,0%	100,0%	80,0%	80,0%	99,5%	28,4%	5,3	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Thr271Ile	0	27 468	4	20 842	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Thr394Ala	1	27 467	4	20 842	0,0%	100,0%	80,0%	100,0%	100,0%	19,4%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○

Препарат	Варіант	Мут. налявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. налявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
INH	katG_p.Trp149Arg	0	27 468	4	20 842	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Trp300Gly	0	27 468	4	20 842	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Tyr98Cys	0	27 468	4	20 842	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_c.-485_-484insTGCTCT	0	27 468	3	20 843	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_c.-8G>A	1	27 467	3	20 843	0,0%	100,0%	75,0%	100,0%	100,0%	9,4%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Arg104Gln	1	27 467	3	20 843	0,0%	100,0%	75,0%	66,7%	99,2%	2,6	2,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Arg484His	0	27 468	3	20 843	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Arg571His	1	27 467	3	20 843	0,0%	100,0%	75,0%	66,7%	99,2%	9,4%	2,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Asp189Asn	0	27 468	3	20 843	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Asp311Gly	0	27 468	3	20 843	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Asp487Asn	0	27 468	3	20 843	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Asp735Ala	1	27 467	3	20 843	0,0%	100,0%	75,0%	100,0%	100,0%	9,4%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Gln439Arg	0	27 468	3	20 843	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Gly125Asp	0	27 468	3	20 843	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Gly285Val	2	27 466	3	20 843	0,0%	100,0%	60,0%	50,0%	93,2%	6,8%	1,3	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Gly491Ser	0	27 468	3	20 843	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Leu48Pro	0	27 468	3	20 843	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Thr271Pro	0	27 468	3	20 843	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Trp300Arg	0	27 468	3	20 843	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Ala476Val	2	27 466	2	20 844	0,0%	100,0%	50,0%	50,0%	93,2%	6,8%	1,3	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Arg128Trp	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Arg146Gly	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Asn493Lys	1	27 467	2	20 844	0,0%	100,0%	66,7%	66,7%	99,2%	9,4%	2,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Asn637Lys	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Asp189Ala	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Asp381Ala	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Glu588Gly	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Gly121Asp	2	27 466	2	20 844	0,0%	100,0%	50,0%	100,0%	100,0%	6,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Gly156Asp	1	27 467	2	20 844	0,0%	100,0%	66,7%	100,0%	100,0%	9,4%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Gly234Arg	1	27 467	2	20 844	0,0%	100,0%	66,7%	66,7%	99,2%	9,4%	2,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут.- відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут.- відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV/один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
INH	katG_p.Gly699Arg	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Leu333Pro	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Leu427Pro	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Pro288His	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Ser160Pro	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Ser700Pro	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Thr322Ala	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	0	○
INH	katG_p.Tyr229Cys	0	27 468	2	20 844	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	0	○

Окремі мутації ВФ у кодувальних ділянках гена *katG* віднесені до групи 2 на основі відповідного додаткового правила класифікації (див. розділ 5.8), і мовчазні мутації не наведені в цій таблиці, але наведені в основному файлі каталогу.

^f Низький рівень стійкості (декілька генетично пов'язаних мутацій, які забезпечують низький рівень стійкості, мають сумарний ефект та забезпечують високий рівень стійкості).

^g Високий рівень стійкості.

^h Синонімічний fabG1_p.Leu203Leu.

ⁱ Синонімічний fabG1_c.-8T>A.

^j Синонімічний fabG1_c.-8T>C.

^k Синонімічний fabG1_c.-8T>G.

^l Синонімічний fabG1_c.-15C>T.

^m Синонімічний fabG1_c.-16A>G.

ⁿ Синонімічний fabG1_c.-17G>T.

^o Група 2 згідно з «пом'якшеними» пороговими значеннями (не схваленими).

3.4 Етамбутол

Тринадцять несинонімічних мутацій у гені *embB* і одна міжгенна мутація, розташована в напрямку до 5'-кінця молекули відносно *embA*, відповідали критеріям для віднесення до мутацій групи 1; мутацій групи 2 виявлено не було (таблиця 8). Сукупна чутливість мутацій стійкості групи 1 у прогнозуванні фенотипової стійкості до ЕМВ становила 81,1% (95% ДІ: 80,3–81,9), специфічність — 91,6% (95% ДІ: 91,3–91,9), а PPV — 71,9% (95% ДІ: 71,0–72,8) (таблиця 3). Зниження специфічності, ймовірно, пов'язане з тим, що багато мутацій у гені *embB* забезпечують МІК, близькі до КК, що призводить до поганої категорійної узгодженості з результатами фТМЧ (11, 22, 54–56). Так, Інститут клінічних та лабораторних стандартів має категорію «непереконливих» результатів для МІК ЕМВ, які дорівнюють КК на планшетах Sensititre MYCOTB (21, 57). Крім того, незрозуміло, чи ідентичні наразі затверджені КК епідеміологічним точкам відсікання для ЕМВ. Невідповідно високі граничні значення можуть спричинити високі показники помилкової класифікації фенотипів *embB* і, як наслідок, розбіжності з результатами гТМЧ, як і у випадку з мутаціями граничної стійкості до RIF (21, 33). Варто зазначити, що дві мутації, які були наведені як маркери стійкості в першому виданні (*embA* -12C>T як мутація групи 1 і *embB* Leu74Arg як мутація групи 2), у другому виданні були перенесені до групи 3. У результаті ЕМВ є одним із чотирьох препаратів, для яких чутливість дещо знизилася порівняно з першим виданням (на 2,7%, як показано в таблиці А.1). Включення мутацій із частотою алелів менше ніж 75% призвело до підвищення чутливості лише на 1% (таблиця А.1), що свідчить про мінімальну роль гетеростійкості.

Таблиця 8. Скорочена класифікація варіантів для ЕМВ

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
EMB	embB_p.Met306Val	685	35 020	3 245	6 236	34,2%	98,1%	82,6%	79,9%	81,5%	74,0%	22,4	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
EMB	embB_p.Met306Ile	1 159	34 546	1 953	7 528	20,6%	96,8%	62,8%	54,5%	56,7%	45,3%	5,5	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	○	
EMB	embB_p.Gln497Arg	224	35 481	999	8 482	10,5%	99,4%	81,7%	73,0%	76,8%	58,8%	11,3	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	○	
EMB	embB_p.Gly406Ala	199	35 506	328	9 153	3,5%	99,4%	62,2%	53,0%	59,0%	37,4%	4,4	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	○	
EMB	embB_p.Asp354Ala	137	35 568	301	9 180	3,2%	99,6%	68,7%	64,2%	69,9%	49,9%	6,9	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	○	
EMB	embB_p.Gly406Asp	212	35 493	274	9 207	2,9%	99,4%	56,4%	46,9%	53,2%	31,5%	3,4	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	○	
EMB	embB_p.Tyr319Ser	47	35 658	204	9 277	2,2%	99,9%	81,3%	80,7%	85,7%	73,0%	16,1	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	○	
EMB	embB_p.Gly406Ser	76	35 629	187	9 294	2,0%	99,8%	71,1%	61,1%	70,9%	34,8%	6,0	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	○	
EMB	embB_p.Gln497Lys	51	35 654	145	9 336	1,5%	99,9%	74,0%	53,0%	65,4%	30,2%	4,3	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	○	
EMB	embB_p.Met306Leu	50	35 655	145	9 336	1,5%	99,9%	74,4%	70,4%	79,2%	48,6%	9,1	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	○	
EMB	embB_p.Asp328Tyr	5	35 700	46	9 435	0,5%	100,0%	90,2%	84,0%	95,5%	60,6%	19,9	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	○	
EMB	embB_p.Tyr319Cys	12	26 493	27	6 533	0,4%	100,0%	69,2%	59,3%	77,6%	37,2%	5,9	1) ПзС	ВООЗ		1) ПзС	○	

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтвержує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з пол. вер.
EMB	embB_p.Gly406Cys	28	35 677	36	9 445	0,4%	99,9%	56,3%	58,1%	73,0%	33,3%	5,2	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
EMB	embA_c.-12C>T	173	35 532	635	8 846	6,7%	99,5%	78,6%	30,9%	41,1%	10,2%	1,8	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		◃
EMB	embB_p.Leu74Arg	8	35 697	21	9 460	0,2%	100,0%	72,4%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		◃
EMB	embC_c.-1188C>T	1 498	25 007	1 403	5 157	21,4%	94,3%	48,4%	5,4%	7,0%	2,7%	0,3	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 32143680)	4) НПзС — проміжна		▲
EMB	embB_p.Gly156Cys	47	26 458	45	6 515	0,7%	99,8%	48,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 32143680)	4) НПзС — проміжна		○
EMB	embA_p.Ala813Gly	47	26 458	43	6 517	0,7%	99,8%	47,8%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 32143680)	4) НПзС — проміжна		○
EMB	embA_p.Pro639Ser	57	26 448	16	6 544	0,2%	99,8%	21,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 32143680)	4) НПзС — проміжна		▬
EMB	embC_c.-20A>C	56	26 449	16	6 544	0,2%	99,8%	22,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 32143680)	4) НПзС — проміжна		▬
EMB	embA_p.Val468Ala	57	26 448	16	6 544	0,2%	99,8%	21,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Поп. ВООЗ	4) НПзС — проміжна		▬
EMB	embC_c.-1520C>A	71	26 434	4	6 556	0,1%	99,7%	5,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Поп. ВООЗ	4) НПзС — проміжна		▬
EMB	ubiA_p.Val49Ile	72	26 433	4	6 556	0,1%	99,7%	5,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Поп. ВООЗ	4) НПзС — проміжна		▬
EMB	embB_p.Ser1054Pro	31	26 474	2	6 558	0,0%	99,9%	6,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Поп. ВООЗ	4) НПзС — проміжна		▬
EMB	embB_p.Val68Ile	23	26 482	2	6 558	0,0%	99,9%	8,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 32143680)	4) НПзС — проміжна		○
EMB	aftB_p.Asp397Gly	5 235	21 270	3 363	3 197	51,3%	80,2%	39,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
EMB	embC_p.Val981Leu	4 076	22 429	516	6 044	7,9%	84,6%	11,2%	1,0%	1,7%	0,2%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
EMB	embC_c.-565C>T	2 287	24 218	332	6 228	5,1%	91,4%	12,7%	0,0%	70,8%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
EMB	embC_p.Arg738Gln	3 853	22 652	327	6 233	5,0%	85,5%	7,8%	1,1%	1,6%	0,5%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
EMB	embB_p.Glu378Ala	3 386	23 119	251	6 309	3,8%	87,2%	6,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
EMB	glpK_p.Val460Ala	3 427	23 078	248	6 312	3,8%	87,1%	6,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
EMB	ubiA_p.Glu149Asp	3 404	23 101	247	6 313	3,8%	87,2%	6,8%	0,0%	60,2%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
EMB	embC_p.Thr270Ile	3 246	23 259	243	6 317	3,7%	87,8%	7,0%	0,0%	84,2%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
EMB	embA_p.Pro913Ser	3 014	23 491	226	6 334	3,4%	88,6%	7,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
EMB	embC_p.Asn394Asp	3 000	23 505	225	6 335	3,4%	88,7%	7,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
EMB	embR_p.Cys110Tyr	2 931	23 574	222	6 338	3,4%	88,9%	7,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
EMB	embC_c.-900C>T	945	25 560	132	6 428	2,0%	96,4%	12,3%	1,2%	2,4%	0,3%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
EMB	embA_p.Val206Met	1 689	24 816	117	6 443	1,8%	93,6%	6,5%	0,0%	84,2%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
EMB	embC_c.-1743G>A	473	26 032	99	6 461	1,5%	98,2%	17,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
EMB	embB_p.Thr1082Ala	108	26 397	96	6 464	1,5%	99,6%	47,1%	1,2%	6,7%	0,0%	0,1	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		▲
EMB	embC_c.-100C>T	255	26 250	93	6 467	1,4%	99,0%	26,7%	0,0%	2,1%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
EMB	embC_c.-529T>C	107	26 398	83	6 477	1,3%	99,6%	43,7%	0,0%	4,6%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		▲
EMB	Rv2752c_p.Pro123Leu	210	26 295	68	6 492	1,0%	99,2%	24,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
EMB	embC_p.Ala774Ser	141	26 364	65	6 495	1,0%	99,5%	31,6%	1,8%	6,3%	0,2%	0,1	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
EMB	Rv2752c_p.Val300Ala	114	26 391	63	6 497	1,0%	99,6%	35,6%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
EMB	embC_c.-1193C>T	103	26 402	36	6 524	0,5%	99,6%	25,9%	1,2%	6,5%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чугливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один_НМ)	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
EMB	aftB_p.Lys522Arg	306	26 199	29	6 531	0,4%	98,8%	8,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
EMB	Rv2752c_p.Gly161Ser	113	26 392	24	6 536	0,4%	99,6%	17,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
EMB	Rv2752c_p.Met31Ile	147	26 358	19	6 541	0,3%	99,4%	11,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
EMB	embA_p.Glu951Asp	125	26 380	15	6 545	0,2%	99,5%	10,7%	1,8%	6,3%	0,2%	0,1	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
EMB	embC_c.-1419G>A	143	26 362	15	6 545	0,2%	99,5%	9,5%	1,7%	6,0%	0,2%	0,1	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
EMB	ubiA_p.Gly268Asp	143	26 362	15	6 545	0,2%	99,5%	9,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
EMB	Rv2477c_p.Val85Ile	84	26 421	13	6 547	0,2%	99,7%	13,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
EMB	embC_c.-589C>G	88	26 417	11	6 549	0,2%	99,7%	11,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
EMB	embC_p.Val104Met	299	26 206	10	6 550	0,2%	98,9%	3,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
EMB	embC_p.Arg567His	375	26 130	9	6 551	0,1%	98,6%	2,3%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
EMB	ubiA_c.-32delG	713	25 792	8	6 552	0,1%	97,3%	1,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
EMB	glpK_p.Leu228Val	349	26 156	7	6 553	0,1%	98,7%	2,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
EMB	aftB_p.Ile327Val	194	26 311	6	6 554	0,1%	99,3%	3,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
EMB	embB_p.Asn13Ser	192	26 313	6	6 554	0,1%	99,3%	3,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
EMB	embC_c.-270G>A	64	26 441	5	6 555	0,1%	99,8%	7,2%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
EMB	embR_p.Ala70Ser	120	26 385	3	6 557	0,0%	99,5%	2,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
EMB	Rv2752c_p.Ala296Val	113	26 392	2	6 558	0,0%	99,6%	1,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
EMB	Rv2477c_p.Arg86His	54	26 451	1	6 559	0,0%	99,8%	1,8%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
EMB	embA_p.Pro383Ser	58	26 447	1	6 559	0,0%	99,8%	1,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
EMB	embB_p.Arg213Gln	207	26 298	1	6 559	0,0%	99,2%	0,5%	0,0%	1,8%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
EMB	embB_p.Gln139His	138	26 367	1	6 559	0,0%	99,5%	0,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
EMB	embC_p.Leu661Ile	58	26 447	1	6 559	0,0%	99,8%	1,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
EMB	embR_p.Cys372Gly	4	26 501	0	6 560	0,0%	100,0%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
EMB	embR_p.Phe376Leu	4	26 501	0	6 560	0,0%	100,0%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
EMB	glpK_p.Gly260Ala	42	26 463	0	6 560	0,0%	99,8%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
EMB	Rv2752c_p.Ala273Val	108	26 397	0	6 560	0,0%	99,6%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
EMB	embC_c.-1803G>C	58	26 447	0	6 560	0,0%	99,8%	0,0%	0,0%	7,0%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
EMB	embA_p.Ala201Thr	136	26 369	0	6 560	0,0%	99,5%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
EMB	embA_p.Thr308Ala	46	26 459	0	6 560	0,0%	99,8%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○

Мовчазні мутації не наведені в цій таблиці, але наведені в основному файлі каталогу.

3.5 Піразинамід

Як і в першому виданні, у цьому аналізі лише мутації гена *pncA* були класифіковані як маркери стійкості до PZA (таблиця 9). Хоча лише 139 мутацій гена *pncA* мали достатню частоту, щоб відповідати критеріям класифікації до групи 1, що призвело до сукупної чутливості 63,5% (95% ДІ: 62,0–64,9) (таблиця 3), 49 із 202 ідентифікованих мутацій групи 2 були класифіковані відповідно до схваленого ВООЗ додаткового правила класифікації щодо мутацій ВФ (таблиця 1), що підвищило чутливість до 78,0% (95% ДІ: 76,8–79,2). Це означає збільшення чутливості на 4,3% порівняно з першим виданням при незначному зниженні специфічності та PPV (таблиця А.1). Варто зазначити, що індел всередині рамки зчитування *pncA* Gly113_Leu116delinsVal, який підпадав під правило класифікації щодо мутацій ВФ у першому виданні, але був виключений після зміни визначення мутацій ВФ (див. таблицю 23, с. 91), на проміжній основі не був пов'язаний зі стійкістю (група 4), що підтверджує, що індели всередині рамки зчитування з меншою ймовірністю є маркерами стійкості. Включення мутацій із частотою алелів менше ніж 75% призвело до підвищення чутливості на 2% (таблиця А.1), що свідчить про те, що використання змішаних популяцій може відігравати певну роль у спостережуваних фенотипах, стійких до PZA.

Більшість ізолятів *M. bovis* мають природну стійкість до PZA через мутацію *pncA* His57Asp, що належить до групи 1 (58). *M. canettii*, що рідко зустрічається за межами Африканського Рогу, також має природну стійкість до PZA (59, 60). Утім, генетична основа цього фенотипу незрозуміла. Більшість ізолятів, описаних на сьогоднішній день, не мають правдоподібної мутації стійкості в гені *pncA* (61, 62). Тому таку природну стійкість найкраще визначати шляхом ідентифікації *M. canettii* (таблиця 1). В ідеалі ідентифікація повинна ґрунтуватися на численних філогенетично інформативних мутаціях у генах, що не зазнають впливу добору; однак на практиці вибір маркерів залежить від того, які частини геному бактерій комплексу МБТ досліджуються тест-системою. Синонімічна мутація 138A>G у кодоні 46 *pncA*, яка була запропонована в науковій літературі (62) як маркер для *M. canettii*, у цьому наборі даних також спостерігалася у деяких ізолятів лінії 4 комплексу МБТ. У результаті вона не була схвалена як маркер природної стійкості до PZA у *M. canettii* (натомість її класифікували як мутацію групи 4). Тим не менш, до цієї синонімічної мутації було додано виноску, що вказує на можливу присутність *M. canettii*, щоб мінімізувати ймовірність невиявлення природної стійкості до PZA тест-системами, що аналізують *pncA*, але не аналізують інші локуси для диференціації бактерій комплексу МБТ (таблиця 9).

Потенційна роль рідкісних варіантів

Оцінки чутливості для мутацій *pncA* ґрунтуються на «пом'якшених» критеріях класифікації (рис. 9), а не на стандартних критеріях, які використовуються для всіх інших препаратів (рис. 8). У першому виданні було запропоновано, але не схвалено, додатковий критерій класифікації, згідно з яким чутливість можна додатково збільшити, якщо припустити, що будь-яка кодувальна мутація *pncA*, за винятком мовчазних мутацій і мутацій групи 4 або 5, у *pncA* є дійсним маркером стійкості, якщо вона спостерігається в ізолятив із генотиповою стійкістю до RIF. Припущення щодо стійкості є основним підходом, який використовується для схваленої ВООЗ тест-системи Genoscholar PZA-TB II, оскільки вона не здатна диференціювати більшість мутацій *pncA* (45, 63, 64). Застосування такого підходу підвищило загальну чутливість на 2,6% при супутньому зниженні специфічності на 0,7% і зниженні PPV на 2,4% (таблиця А.3). В умовах, де більш частими є не мовчазні, а нейтральні мутації *pncA*, зниження специфічності та PPV може бути значно вищим (28). Таким чином, таке припущення досліджувалося лише для цілей аналізу, представленого в таблиці А.3, та не застосовувалося для отримання результатів, наведених в основному файлі.

Таблиця 9. Скорочена класифікація варіантів для PZA

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_BM	PPV один_НМ	ОК один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтвержує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
PZA	pncA_LoF	42	16 780	573	3 836	13,0%	99,8%	93,2%	93,6%	95,5%	89,8%	63,5	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.His57Asp	2	16 820	166	4 243	3,8%	100,0%	98,8%	98,8%	99,9%	95,6%	319,1	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_c.-11A>G	10	16 812	141	4 268	3,2%	99,9%	93,4%	93,3%	96,8%	88,1%	55,1	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.His51Arg	5	16 817	82	4 327	1,9%	100,0%	94,3%	94,3%	98,1%	87,1%	63,7	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Gln141Pro	5	16 817	75	4 334	1,7%	100,0%	93,8%	93,8%	97,9%	86,0%	58,2	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Gln10Pro	5	16 817	70	4 339	1,6%	100,0%	93,3%	93,2%	97,8%	84,9%	53,5	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Val139Ala	5	16 817	59	4 350	1,3%	100,0%	92,2%	91,9%	97,3%	82,2%	44,1	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Gln10Arg	3	16 819	57	4 352	1,3%	100,0%	95,0%	94,6%	98,9%	85,1%	68,3	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Gly132Ala	2	16 820	57	4 352	1,3%	100,0%	96,6%	96,6%	99,6%	88,1%	108,2	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.His57Arg	5	16 817	56	4 353	1,3%	100,0%	91,8%	91,8%	97,3%	81,9%	43,3	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Val131fs	0	16 822	54	4 355	1,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	93,3%	Нескінч.	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Thr76Pro	3	16 819	52	4 357	1,2%	100,0%	94,5%	94,5%	98,9%	84,9%	66,9	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.His51Asp	1	16 821	48	4 361	1,1%	100,0%	98,0%	98,0%	99,9%	89,1%	185,1	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Gly97Asp	5	16 817	46	4 363	1,0%	100,0%	90,2%	95,7%	99,9%	61,9%	84,8	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Leu27Pro	0	16 822	44	4 365	1,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	91,4%	Нескінч.	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Asp49Gly	2	16 820	43	4 366	1,0%	100,0%	95,6%	95,6%	99,5%	84,9%	82,8	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Thr135Pro	1	16 821	43	4 366	1,0%	100,0%	97,7%	97,7%	99,9%	88,0%	165,7	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Cys14Arg	1	16 821	42	4 367	1,0%	100,0%	97,7%	97,7%	99,9%	87,7%	161,8	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Leu4Ser	3	16 819	42	4 367	1,0%	100,0%	93,3%	93,0%	98,5%	80,9%	51,4	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.His71Arg	2	16 820	38	4 371	0,9%	100,0%	95,0%	94,9%	99,4%	82,7%	71,2	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Glu173fs	0	16 822	37	4 372	0,8%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	90,5%	Нескінч.	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Thr153fs	2	16 820	35	4 374	0,8%	100,0%	94,6%	94,6%	99,3%	81,8%	67,3	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.His71Tyr	2	16 820	34	4 375	0,8%	100,0%	94,4%	94,4%	99,3%	81,3%	65,4	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Val7Gly	2	16 820	34	4 375	0,8%	100,0%	94,4%	94,1%	99,3%	80,3%	61,5	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Pro54Leu	2	16 820	32	4 377	0,7%	100,0%	94,1%	93,8%	99,2%	79,2%	57,6	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Trp68Gly	2	16 820	32	4 377	0,7%	100,0%	94,1%	94,1%	99,3%	80,3%	61,5	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Leu172Pro	0	16 822	31	4 378	0,7%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	88,8%	Нескінч.	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Ile133Thr	18	16 804	29	4 380	0,7%	99,9%	61,7%	61,7%	75,5%	46,4%	6,2	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Leu120Pro	0	16 822	28	4 381	0,6%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	87,7%	Нескінч.	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Ile5Ser	0	16 822	27	4 382	0,6%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	87,2%	Нескінч.	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		▲

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чугливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один_НМ)	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтвержує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
PZA	pncA_p.Asp63Ala	5	16 817	26	4 383	0,6%	100,0%	83,9%	83,3%	94,4%	65,3%	19,2	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Tyr103*	0	16 822	26	4 383	0,6%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	86,8%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_c.-11A>C	0	16 822	24	4 385	0,5%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	85,2%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Ser59Pro	0	16 822	24	4 385	0,5%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	85,8%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Ile31Ser	4	16 818	23	4 386	0,5%	100,0%	85,2%	85,2%	95,8%	66,3%	22,0	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Asp8Gly	1	16 821	22	4 387	0,5%	100,0%	95,7%	95,7%	99,9%	78,1%	84,4	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Ser67Pro	0	16 822	22	4 387	0,5%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	83,9%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Ala146Val	0	16 822	21	4 388	0,5%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	83,9%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.His71Pro	0	16 822	20	4 389	0,5%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	83,2%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Trp68Cys	0	16 822	20	4 389	0,5%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	83,2%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Gly97Cys	1	16 821	19	4 390	0,4%	100,0%	95,0%	94,7%	99,9%	74,0%	69,0	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Leu151Ser	6	16 816	19	4 390	0,4%	100,0%	76,0%	75,0%	90,2%	53,3%	11,5	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Lys96Thr	1	16 821	19	4 390	0,4%	100,0%	95,0%	95,0%	99,9%	75,1%	72,8	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Val125Gly	0	16 822	19	4 390	0,4%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	82,4%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Asp12Ala	7	16 815	18	4 391	0,4%	100,0%	72,0%	72,0%	87,9%	50,6%	9,8	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Asp136Gly	6	16 816	18	4 391	0,4%	100,0%	75,0%	75,0%	90,2%	53,3%	11,5	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Trp68Arg	1	16 821	18	4 391	0,4%	100,0%	94,7%	94,7%	99,9%	74,0%	69,0	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Tyr34Asp	0	16 822	18	4 391	0,4%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	81,5%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Val180Phe	2	16 820	18	4 391	0,4%	100,0%	90,0%	90,0%	98,8%	68,3%	34,5	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Arg154Gly	7	16 815	17	4 392	0,4%	100,0%	70,8%	70,8%	87,4%	48,9%	9,3	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Gly108Arg	1	16 821	17	4 392	0,4%	100,0%	94,4%	94,4%	99,9%	72,7%	65,1	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Thr47Ala	11	16 811	17	4 392	0,4%	99,9%	60,7%	60,7%	78,5%	40,6%	5,9	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Ala146Thr	4	16 818	15	4 394	0,3%	100,0%	78,9%	78,9%	93,9%	54,4%	14,4	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Leu120Arg	0	16 822	15	4 394	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	78,2%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Leu182Ser	4	16 818	15	4 394	0,3%	100,0%	78,9%	77,8%	93,6%	52,4%	13,4	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Leu4Trp	1	16 821	15	4 394	0,3%	100,0%	93,8%	93,8%	99,8%	69,8%	57,4	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Phe106fs	2	16 820	15	4 394	0,3%	100,0%	88,2%	88,2%	98,5%	63,6%	28,7	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Val139Gly	0	16 822	15	4 394	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	78,2%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Asp8Asn	0	16 822	14	4 395	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	76,8%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Cys72Arg	0	16 822	14	4 395	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	76,8%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV/один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
PZA	pncA_p.Gln10His	0	16 822	14	4 395	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	75,3%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Pro69Leu	5	16 817	14	4 395	0,3%	100,0%	73,7%	73,7%	90,9%	48,8%	10,7	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Thr142Ala	2	16 820	14	4 395	0,3%	100,0%	87,5%	86,7%	98,3%	59,5%	24,9	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Val128Gly	0	16 822	14	4 395	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	76,8%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Ala134Val	1	16 821	13	4 396	0,3%	100,0%	92,9%	92,9%	99,8%	66,1%	49,7	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Asp12Gly	3	16 819	13	4 396	0,3%	100,0%	81,3%	81,3%	96,0%	54,4%	16,6	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Gly97Ser	2	16 820	13	4 396	0,3%	100,0%	86,7%	86,7%	98,3%	59,5%	24,9	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Phe58Leu	4	16 818	13	4 396	0,3%	100,0%	76,5%	76,5%	93,2%	50,1%	12,4	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Thr142Met	1	16 821	13	4 396	0,3%	100,0%	92,9%	92,3%	99,8%	64,0%	45,9	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Asp129_Val131del	0	16 822	12	4 397	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	73,5%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.His57Tyr	0	16 822	12	4 397	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	73,5%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Ile6Thr	0	16 822	12	4 397	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	73,5%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Met175Val	3	16 819	12	4 397	0,3%	100,0%	80,0%	78,6%	95,3%	49,2%	14,0	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Ser164Pro	1	16 821	12	4 397	0,3%	100,0%	92,3%	92,3%	99,8%	64,0%	45,9	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Thr160Pro	0	16 822	12	4 397	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	71,5%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Ala152fs	0	16 822	11	4 398	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	71,5%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Gln122*	0	16 822	11	4 398	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	66,4%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Glu127_Asp129del	0	16 822	11	4 398	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	69,2%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_c_-5delG	3	16 819	10	4 399	0,2%	100,0%	76,9%	76,9%	95,0%	46,2%	12,7	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		●
PZA	pncA_p.Asp49Ala	0	16 822	10	4 399	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	69,2%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Gly97Arg	0	16 822	10	4 399	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	59,0%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Leu19Pro	1	16 821	10	4 399	0,2%	100,0%	90,9%	90,9%	99,8%	58,7%	38,2	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Leu85Pro	0	16 822	10	4 399	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	69,2%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Lys96Arg	2	16 820	10	4 399	0,2%	100,0%	83,3%	83,3%	97,9%	51,6%	19,1	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Lys96Glu	0	16 822	10	4 399	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	66,4%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Met175Arg	0	16 822	10	4 399	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	69,2%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Phe94Leu	3	16 819	10	4 399	0,2%	100,0%	76,9%	75,0%	94,5%	42,8%	11,5	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Pro62Leu	1	16 821	10	4 399	0,2%	100,0%	90,9%	90,9%	99,8%	58,7%	38,2	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Val180Ala	0	16 822	10	4 399	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	69,2%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Val9Gly	0	16 822	10	4 399	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	69,2%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один)_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
PZA	pncA_p.Asp129fs	0	16 822	9	4 400	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	66,4%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Asp136fs	1	16 821	9	4 400	0,2%	100,0%	90,0%	90,0%	99,7%	55,5%	34,4	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Asp8Glu	0	16 822	9	4 400	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	66,4%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Cys138Arg	0	16 822	9	4 400	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	66,4%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Glu144fs	0	16 822	9	4 400	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	66,4%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Gly132Ser	0	16 822	9	4 400	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	66,4%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Leu85Arg	0	16 822	9	4 400	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	66,4%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Met1?	0	16 822	9	4 400	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	66,4%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Phe94Cys	0	16 822	9	4 400	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	66,4%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Ser84fs	0	16 822	9	4 400	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	66,4%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Tyr103Cys	4	16 818	9	4 400	0,2%	100,0%	69,2%	69,2%	90,9%	38,6%	8,6	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Val155Gly	1	16 821	9	4 400	0,2%	100,0%	90,0%	90,0%	99,7%	55,5%	34,4	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Val180Gly	0	16 822	9	4 400	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	66,4%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Ala102Pro	1	16 821	8	4 401	0,2%	100,0%	88,9%	87,5%	99,7%	47,3%	26,8	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.His51Gln	1	16 821	8	4 401	0,2%	100,0%	88,9%	88,9%	99,7%	51,8%	30,6	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.His51Pro	0	16 822	8	4 401	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	63,1%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Leu159Arg	2	16 820	8	4 401	0,2%	100,0%	80,0%	80,0%	97,5%	44,4%	15,3	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Thr177Pro	1	16 821	8	4 401	0,2%	100,0%	88,9%	88,9%	99,7%	51,8%	30,6	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Thr76Ile	2	16 820	8	4 401	0,2%	100,0%	80,0%	87,5%	99,7%	40,0%	26,8	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Val128fs	0	16 822	8	4 401	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	63,1%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Val139Met	0	16 822	8	4 401	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	63,1%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Val155Met	1	16 821	8	4 401	0,2%	100,0%	88,9%	88,9%	99,7%	51,8%	30,6	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Val7Leu	0	16 822	8	4 401	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	63,1%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_c.-12T>C	1	16 821	7	4 402	0,2%	100,0%	87,5%	87,5%	99,7%	47,3%	26,7	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Asp86fs	0	16 822	7	4 402	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	59,0%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Gln10*	0	16 822	7	4 402	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	59,0%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Gln141*	0	16 822	7	4 402	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	54,1%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Ile90Ser	3	16 819	7	4 402	0,2%	100,0%	70,0%	70,0%	93,3%	34,8%	8,9	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Leu156fs	1	16 821	7	4 402	0,2%	100,0%	87,5%	87,5%	99,7%	47,3%	26,7	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Ser104Arg	0	16 822	7	4 402	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	59,0%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один)_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
PZA	pncA_p.Tyr103His	0	16 822	7	4 402	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	59,0%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Tyr64*	1	16 821	7	4 402	0,2%	100,0%	87,5%	87,5%	99,7%	47,3%	26,7	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Val130fs	0	16 822	7	4 402	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	59,0%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Asp12Glu	0	16 822	6	4 403	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	54,1%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.Asp63fs	1	16 821	6	4 403	0,1%	100,0%	85,7%	85,7%	99,6%	42,1%	22,9	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Gly105Asp	2	16 820	6	4 403	0,1%	100,0%	75,0%	75,0%	96,8%	34,9%	11,5	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Leu182Trp	0	16 822	6	4 403	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	54,1%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Phe13Ile	0	16 822	6	4 403	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	54,1%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Pro54Arg	0	16 822	6	4 403	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	54,1%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Ser66Pro	0	16 822	6	4 403	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	54,1%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Trp119*	0	16 822	6	4 403	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	54,1%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Arg154Met	0	16 822	5	4 404	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	47,8%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		●
PZA	pncA_p.Gly24Asp	1	16 821	5	4 404	0,1%	100,0%	83,3%	83,3%	99,6%	35,9%	19,1	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
PZA	pncA_p.His51Tyr	0	16 822	5	4 404	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	47,8%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.His82Arg	0	16 822	5	4 404	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	47,8%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Lys96Gln	1	16 821	5	4 404	0,1%	100,0%	83,3%	83,3%	99,6%	35,9%	19,1	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Phe13Ser	1	16 821	5	4 404	0,1%	100,0%	83,3%	83,3%	99,6%	35,9%	19,1	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Thr47Pro	0	16 822	5	4 404	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	47,8%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Thr61fs	0	16 822	5	4 404	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	47,8%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Trp68*	0	16 822	5	4 404	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	47,8%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
PZA	pncA_p.Lys48Thr	26	16 796	20	4 389	0,5%	99,8%	43,5%	43,5%	58,9%	28,9%	2,9	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Asp126_Val130del	1	16 821	12	4 397	0,3%	100,0%	92,3%	66,7%	99,2%	9,4%	7,7	2) ПзС — проміжна	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Ala146Glu	0	16 822	8	4 401	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	63,1%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Asp63Gly	5	16 041	6	3 780	0,2%	100,0%	54,5%	54,5%	83,3%	23,4%	5,1	2) ПзС — проміжна	ВООЗ	Проміжна згідно з ВООЗ	2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Leu116Pro	4	16 818	6	4 403	0,1%	100,0%	60,0%	42,9%	81,6%	9,9%	2,9	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Val7Ala	3	16 819	6	4 403	0,1%	100,0%	66,7%	62,5%	91,5%	24,5%	6,4	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Asp12Asn	1	16 045	5	3 781	0,1%	100,0%	83,3%	80,0%	99,5%	28,4%	17,0	2) ПзС — проміжна	ВООЗ	Проміжна згідно з ВООЗ	2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Val125Phe	3	16 043	5	3 781	0,1%	100,0%	62,5%	62,5%	91,5%	24,5%	7,1	2) ПзС — проміжна	ВООЗ	Проміжна згідно з ВООЗ	2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Asp49Asn	1	16 821	5	4 404	0,1%	100,0%	83,3%	83,3%	99,6%	35,9%	19,1	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.His57Leu	1	16 821	5	4 404	0,1%	100,0%	83,3%	83,3%	99,6%	35,9%	19,1	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		●

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
PZA	pncA_p.Val131Gly	1	16 821	5	4 404	0,1%	100,0%	83,3%	83,3%	99,6%	35,9%	19,1	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Val93Leu	0	16 822	5	4 404	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	47,8%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		●
PZA	pncA_p.Leu159Pro	0	16 822	5	4 404	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Leu35Pro	3	16 819	5	4 404	0,1%	100,0%	62,5%	62,5%	91,5%	24,5%	6,4	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Phe13Leu	1	16 821	5	4 404	0,1%	100,0%	83,3%	75,0%	99,4%	19,4%	11,5	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Trp119Cys	1	16 821	5	4 404	0,1%	100,0%	83,3%	100,0%	100,0%	19,4%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▬
PZA	pncA_p.Leu116Arg	0	16 046	4	3 782	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	ВООЗ	Проміжна згідно з ВООЗ	2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Met175Thr	0	16 046	4	3 782	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	ВООЗ	Проміжна згідно з ВООЗ	2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Thr168Pro	0	16 046	4	3 782	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	ВООЗ	Проміжна згідно з ВООЗ	2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Trp119Arg	0	16 046	4	3 782	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	ВООЗ	Проміжна згідно з ВООЗ	2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Gly108Glu	0	16 822	4	4 405	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_c.-11A>T	0	16 822	4	4 405	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Ala171Glu	0	16 822	4	4 405	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Ala46Glu	1	16 821	4	4 405	0,1%	100,0%	80,0%	80,0%	99,5%	28,4%	15,3	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Ala46Val	1	16 821	4	4 405	0,1%	100,0%	80,0%	80,0%	99,5%	28,4%	15,3	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Gly105Val	0	16 822	4	4 405	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▬
PZA	pncA_p.Gly162Asp	0	16 822	4	4 405	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Gly17Asp	1	16 821	4	4 405	0,1%	100,0%	80,0%	80,0%	99,5%	28,4%	15,3	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Gly78Asp	0	16 822	4	4 405	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Gly78Val	0	16 822	4	4 405	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.His137Pro	0	16 822	4	4 405	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Leu120Gln	0	16 822	4	4 405	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Lys96Asn	0	16 822	4	4 405	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Met175Ile	4	16 818	4	4 405	0,1%	100,0%	50,0%	50,0%	84,3%	15,7%	3,8	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Pro62Arg	0	16 822	4	4 405	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Ter187Trpext*?	1	16 821	4	4 405	0,1%	100,0%	80,0%	80,0%	99,5%	28,4%	15,3	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		●
PZA	pncA_p.Thr61Pro	2	16 820	4	4 405	0,1%	100,0%	66,7%	60,0%	94,7%	14,7%	5,7	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Val131Phe	1	16 821	4	4 405	0,1%	100,0%	80,0%	80,0%	99,5%	28,4%	15,3	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Val44Gly	0	16 822	4	4 405	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Val7Phe	0	16 822	4	4 405	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чугливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV/один_НМ	ОФ один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
PZA	pncA_p.Trp119Gly	0	16 046	3	3 783	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	ВООЗ	Проміжна згідно з ВООЗ	2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Val21Gly	0	16 046	3	3 783	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	ВООЗ	Проміжна згідно з ВООЗ	2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.His43Pro	0	16 822	3	4 406	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Ile90Thr	0	16 822	3	4 406	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_c.-7T>C	0	16 822	3	4 406	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Ala143Gly	0	16 822	3	4 406	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		■
PZA	pncA_p.Ala3Glu	0	16 822	3	4 406	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Asp129Asn	1	16 821	3	4 406	0,1%	100,0%	75,0%	75,0%	99,4%	19,4%	11,5	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Asp8Ala	0	16 822	3	4 406	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Asp8Tyr	0	16 822	3	4 406	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Gly78Ser	2	16 820	3	4 406	0,1%	100,0%	60,0%	60,0%	94,7%	14,7%	5,7	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Gly97Val	0	16 822	3	4 406	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Leu159Val	2	16 820	3	4 406	0,1%	100,0%	60,0%	60,0%	94,7%	14,7%	5,7	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Phe106Ser	0	16 822	3	4 406	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Phe94Ser	0	16 822	3	4 406	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Pro54Gln	1	16 821	3	4 406	0,1%	100,0%	75,0%	75,0%	99,4%	19,4%	11,5	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Pro54Ser	0	16 822	3	4 406	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Pro62Ser	2	16 820	3	4 406	0,1%	100,0%	60,0%	75,0%	99,4%	14,7%	11,5	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Pro62Thr	0	16 822	3	4 406	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Thr100Pro	0	16 822	3	4 406	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Trp119Leu	0	16 822	3	4 406	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		●
PZA	pncA_p.Tyr64Asp	2	16 820	3	4 406	0,1%	100,0%	60,0%	60,0%	94,7%	14,7%	5,7	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Val130Gly	0	16 822	3	4 406	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		■
PZA	pncA_p.Val163Ala	1	16 821	3	4 406	0,1%	100,0%	75,0%	75,0%	99,4%	19,4%	11,5	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Arg140Pro	0	16 046	2	3 784	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	ВООЗ	Проміжна згідно з ВООЗ	2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Phe58Cys	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Thr142Pro	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Thr160Lys	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ		2) ПзС — проміжна		●
PZA	pncA_p.Trp68Leu	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Val130Met	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ		2) ПзС — проміжна		●

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один_НМ)	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтвержує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
PZA	pncA_p.Ala102Thr	2	16 820	2	4 407	0,0%	100,0%	50,0%	50,0%	93,2%	6,8%	3,8	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Ala171Pro	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		●
PZA	pncA_p.Ala178_Ser179del	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Arg121Pro	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		●
PZA	pncA_p.Asp136Val	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Asp49Glu	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Asp63_Ser67delinsGlu	1	16 821	2	4 407	0,0%	100,0%	66,7%	66,7%	99,2%	9,4%	7,6	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Asp8His	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Cys14Trp	1	16 821	2	4 407	0,0%	100,0%	66,7%	66,7%	99,2%	9,4%	7,6	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Cys72Tyr	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Gly132Asp	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Gly132Cys	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.His57Gln	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Ile90Asn	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		●
PZA	pncA_p.Lys48Glu	1	16 821	2	4 407	0,0%	100,0%	66,7%	66,7%	99,2%	9,4%	7,6	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Phe106Leu	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		●
PZA	pncA_p.Phe58Ser	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Pro54Thr	1	16 821	2	4 407	0,0%	100,0%	66,7%	66,7%	99,2%	9,4%	7,6	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		●
PZA	pncA_p.Ser104_Gly108delinsArg	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Ser104Gly	1	16 821	2	4 407	0,0%	100,0%	66,7%	66,7%	99,2%	9,4%	7,6	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Ser104Ile	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Ter187Argext*?	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		●
PZA	pncA_p.Thr114Pro	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Thr135Asn	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Thr142Lys	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Tyr103Asp	1	16 821	2	4 407	0,0%	100,0%	66,7%	66,7%	99,2%	9,4%	7,6	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Tyr34Ser	0	16 822	2	4 407	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		●
PZA	pncA_p.Tyr95Asp	2	16 820	2	4 407	0,0%	100,0%	50,0%	50,0%	93,2%	6,8%	3,8	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Val139Leu	1	16 821	2	4 407	0,0%	100,0%	66,7%	66,7%	99,2%	9,4%	7,6	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Val155Ala	2	16 820	2	4 407	0,0%	100,0%	50,0%	50,0%	93,2%	6,8%	3,8	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВООЗ		2) ПзС — проміжна		▲

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чугливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
PZA	pncA_p.Val93Ala	2	16 820	2	4 407	0,0%	100,0%	50,0%	50,0%	93,2%	6,8%	3,8	2) ПзС — проміжна	УСІ + ВОО3		2) ПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Ile31Thr	2	16 820	1	4 408	0,0%	100,0%	33,3%	33,3%	90,6%	0,8%	1,9	3) Невизначена	УСІ + ВОО3	Літ. (PMID 32571824)	2) ПзС — проміжна	○	
PZA	pncA_p.Ala171Val	6	16 816	3	4 406	0,1%	100,0%	33,3%	33,3%	70,1%	7,5%	1,9	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	Rv1258c_p.Gly88fs	37	16 785	3	4 406	0,1%	99,8%	7,5%	0,0%	10,3%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Phe81Val	5	16 817	2	4 407	0,0%	100,0%	28,6%	28,6%	71,0%	3,7%	1,5	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Ala165del	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Ala28_Leu172del	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Ala3_Ile5del	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Asp110_Asn112del	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Asp129del	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Asp136_Leu156del	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Asp136Asn	3	16 819	1	4 408	0,0%	100,0%	25,0%	25,0%	80,6%	0,6%	1,3	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Glu107del	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Gly132_Thr135del	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Gly150_Leu151insAspAlaValArgAsnGly	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Gly17_Ala25del	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Gly55del	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Gly60_Thr61del	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Ile6_Val7del	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Leu172Arg	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Leu19_Val21del	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Lys48_Val155delinsMet	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Phe81_His82del	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Pro54_Asp56del	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Ser18_Val44del	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Ser66del	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Tyr103Ser	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Val155dup	0	16 822	1	4 408	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Ala79Val	2	16 820	0	4 409	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	84,2%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	
PZA	pncA_p.Ser74_Pro77del	1	16 821	0	4 409	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВОО3		3) Невизначена значущість	▼	

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чугливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один)_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтвержує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
PZA	pncA_p.Thr160_Ala171del	1	16 821	0	4 409	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
PZA	pncA_p.Thr168_Val169del	1	16 821	0	4 409	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
PZA	pncA_p.Val7del	1	16 821	0	4 409	0,0%	100,0%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
PZA	Rv3236c_p.Thr102Ala	2 934	13 112	1 976	1 810	52,2%	81,7%	40,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Поп. ВООЗ	4) НПзС — проміжна		■
PZA	clpC1_p.Val63Ala	1 261	14 785	241	3 545	6,4%	92,1%	16,0%	11,1%	13,0%	8,4%	0,5	5) НПзС	ВООЗ	Поп. ВООЗ	4) НПзС — проміжна		■
PZA	rpsA_p.Met432Thr	545	15 501	158	3 628	4,2%	96,6%	22,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 32143680)	4) НПзС — проміжна		●
PZA	Rv1258c_p.Pro414Ser	113	15 933	14	3 772	0,4%	99,3%	11,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Поп. ВООЗ	4) НПзС — проміжна		■
PZA	pncA_p.Ala102Val	11	16 035	5	3 781	0,1%	99,9%	31,3%	31,3%	58,7%	11,0%	1,9	4) НПзС — проміжна	ВООЗ		4) НПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Leu35Arg	30	16 016	4	3 782	0,1%	99,8%	11,8%	9,1%	24,3%	1,9%	0,4	4) НПзС — проміжна	ВООЗ		4) НПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Phe58Val	12	16 034	3	3 783	0,1%	99,9%	20,0%	14,3%	42,8%	1,8%	0,7	4) НПзС — проміжна	ВООЗ		4) НПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.Thr160Ala	3	16 043	3	3 783	0,1%	100,0%	50,0%	0,0%	70,8%	0,0%	0,0	4) НПзС — проміжна	ВООЗ		4) НПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_p.His137Arg	5	16 041	2	3 784	0,1%	100,0%	28,6%	28,6%	71,0%	3,7%	1,7	4) НПзС — проміжна	ВООЗ		4) НПзС — проміжна		▲
PZA	pncA_c.-3_-2insC	10	16 036	1	3 785	0,0%	99,9%	9,1%	0,0%	30,8%	0,0%	0,0	4) НПзС — проміжна	ВООЗ		4) НПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Ile6Leu	18	16 028	1	3 785	0,0%	99,9%	5,3%	0,0%	18,5%	0,0%	0,0	4) НПзС — проміжна	ВООЗ		4) НПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Val21Ala	6	16 040	1	3 785	0,0%	100,0%	14,3%	0,0%	52,2%	0,0%	0,0	4) НПзС — проміжна	ВООЗ		4) НПзС — проміжна		○
PZA	pncA_c.-33G>A	5	16 041	0	3 786	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	52,2%	0,0%	0,0	4) НПзС — проміжна	ВООЗ		4) НПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Ala79Thr	3	16 043	0	3 786	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	70,8%	0,0%	0,0	4) НПзС — проміжна	ВООЗ		4) НПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Glu15Gly	3	16 043	0	3 786	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	70,8%	0,0%	0,0	4) НПзС — проміжна	ВООЗ		4) НПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Gly113_Leu116delinsVal	3	16 043	0	3 786	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	70,8%	0,0%	0,0	4) НПзС — проміжна	ВООЗ		4) НПзС — проміжна		◆
PZA	pncA_p.Ser66Leu	8	16 038	0	3 786	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	36,9%	0,0%	0,0	4) НПзС — проміжна	ВООЗ		4) НПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Thr114Met	3	16 043	0	3 786	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	70,8%	0,0%	0,0	4) НПзС — проміжна	ВООЗ		4) НПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Thr168Ile	3	16 043	0	3 786	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	70,8%	0,0%	0,0	4) НПзС — проміжна	ВООЗ		4) НПзС — проміжна		○
PZA	pncA_p.Thr87Met	17	16 029	0	3 786	0,0%	99,9%	0,0%	0,0%	19,5%	0,0%	0,0	4) НПзС — проміжна	ВООЗ		4) НПзС — проміжна		○
PZA	pncA_c.138A>G	0	16 822	3	4 406	0,1%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		4) НПзС — проміжна	Q	○
PZA	PPE35_p.Leu896Ser	7 025	9 021	2 563	1 223	67,7%	56,2%	26,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
PZA	panD_c.-1937C>T	82	15 964	164	3 622	4,3%	99,5%	66,7%	0,0%	5,9%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
PZA	Rv3236c_p.Ala370Thr	516	15 530	95	3 691	2,5%	96,8%	15,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
PZA	PPE35_p.Pro822Ser	920	15 126	92	3 694	2,4%	94,3%	9,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
PZA	PPE35_p.Gly258Asp	470	15 576	87	3 699	2,3%	97,1%	15,6%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
PZA	Rv3236c_p.Val151Ala	425	15 621	87	3 699	2,3%	97,4%	17,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
PZA	PPE35_p.Thr712Pro	55	15 991	37	3 749	1,0%	99,7%	40,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
PZA	clpC1_p.Asp326Asn	428	15 618	32	3 754	0,8%	97,3%	7,0%	1,6%	3,3%	0,6%	0,1	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
PZA	Rv3236c_c.-520A>G	430	15 616	32	3 754	0,8%	97,3%	6,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
PZA	sigE_p.Arg8Trp	126	15 920	23	3 763	0,6%	99,2%	15,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
PZA	clpC1_p.Pro796Leu	178	15 868	17	3 769	0,4%	98,9%	8,7%	2,8%	6,5%	0,9%	0,1	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
PZA	PPE35_p.Ile15Met	171	15 875	17	3 769	0,4%	98,9%	9,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
PZA	PPE35_p.Gly51Glu	317	15 729	15	3 771	0,4%	98,0%	4,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
PZA	PPE35_p.Pro670Leu	286	15 760	10	3 776	0,3%	98,2%	3,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
PZA	PPE35_p.Ser948Ile	38	16 008	0	3 786	0,0%	99,8%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		▲
PZA	rpsA_p.Ile70Leu	47	15 999	0	3 786	0,0%	99,7%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
PZA	Rv1258c_p.Glu243Ala	41	16 005	0	3 786	0,0%	99,7%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○

Окремі мутації ВФ у кодуючих ділянках гена *rncA*, віднесені до групи 2 на основі відповідного додаткового правила класифікації (див. розділ 5.8), і мовчазні мутації, окрім мутації *rncA* 138A>G, не наведені в цій таблиці, але наведені в основному файлі каталогу

⁹ Слід враховувати, що цей варіант може означати, що ізолят є *M. canettii*, який має природну стійкість до PZA.

3.6 Левофлоксацин і моксифлоксацин

Найбільш суттєвою зміною в мутаціях стійкості до фторхінолонів (FQ) у другому виданні є підвищення групи мутації *gyrA* Asp89Asn і трьох мутацій *gyrB* (Ser447Phe, Asn499Thr і Asp461His; таблиці 10 і 11). Ці мутації були віднесені до групи 3 у першому виданні, але на основі додаткових доказів наразі були визнані мутаціями групи 1 або 2 для LFX та/або MFX, що підвищило сукупну чутливість мутацій груп 1 і 2 разом на 1,1% до 84,8% (95% ДІ: 83,9–85,7) для LFX і на 0,7% до 85,7% (95% ДІ: 84,6–86,8) для MFX у разі виявлення варіантів із частотою алелів $\geq 75\%$ (таблиця А.1). У результаті зниження порогового значення частоти алелів для виявлення варіантів до 25% чутливість таких мутацій у прогнозуванні стійких фенотипів підвищилася приблизно на 4,5% для обох препаратів (таблиця А.1), що підтвердило опубліковані докази щодо того, що гетеростійкість відіграє важливу роль у стійкості до FQ (65, 66). Усі мутації *gyrA* та *gyrB* були класифіковані як такі, що забезпечують низький рівень стійкості до MFX, за винятком мутацій високого рівня стійкості Gly88Cys, Asp94Asn, Asp94Gly, Asp94His і Asp94Tyr у гені *gyrA* (таблиця 1). Генетично пов'язані мутації, які забезпечують низький рівень стійкості, можуть мати сумарний ефект; їх слід вважати такими, що забезпечують високий рівень стійкості (таблиця 1).

Таблиця 10. Скорочена класифікація варіантів для LFX

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
LFX	<i>gyrA</i> _p.Asp94Gly	131	21 332	2 128	3 715	36,4%	99,4%	94,2%	94,2%	95,2%	92,5%	93,4	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
LFX	<i>gyrA</i> _p.Ala90Val	157	21 306	1 311	4 532	22,4%	99,3%	89,3%	88,7%	90,4%	85,1%	36,8	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
LFX	<i>gyrA</i> _p.Asp94Ala	81	21 382	441	5 402	7,5%	99,6%	84,5%	81,1%	84,9%	75,1%	17,0	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
LFX	<i>gyrA</i> _p.Asp94Asn	31	21 432	375	5 468	6,4%	99,9%	92,4%	92,0%	94,6%	88,2%	45,3	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
LFX	<i>gyrA</i> _p.Ser91Pro	51	21 412	274	5 569	4,7%	99,8%	84,3%	83,8%	87,9%	77,0%	19,8	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
LFX	<i>gyrA</i> _p.Asp94Tyr	19	21 444	229	5 614	3,9%	99,9%	92,3%	91,5%	94,8%	87,1%	41,2	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
LFX	<i>gyrA</i> _p.Asp94His	7	21 456	99	5 744	1,7%	100,0%	93,4%	93,8%	97,7%	85,8%	56,7	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
LFX	<i>gyrB</i> _p.Asp461Asn	18	21 445	44	5 799	0,8%	99,9%	71,0%	60,0%	74,3%	44,3%	5,5	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
LFX	<i>gyrA</i> _p.Gly88Cys	1	21 462	43	5 800	0,7%	100,0%	97,7%	97,4%	99,9%	86,5%	140,6	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
LFX	<i>gyrB</i> _p.Asn499Thr	6	9 633	12	2 708	0,4%	99,9%	66,7%	62,5%	84,8%	35,4%	5,9	1) ПзС	ВООЗ		1) ПзС		○
LFX	<i>gyrA</i> _p.Asp89Asn	9	21 454	20	5 823	0,3%	100,0%	69,0%	66,7%	83,5%	46,0%	7,4	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
LFX	<i>gyrA</i> _p.Asn499Asp	7	21 456	19	5 824	0,3%	100,0%	73,1%	77,8%	93,6%	43,0%	12,9	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
LFX	<i>gyrB</i> _p.Glu501Asp	33	21 430	45	5 798	0,8%	99,8%	57,7%	29,5%	45,2%	16,0%	1,5	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	ПС до FQ	2) ПзС — проміжна		▲
LFX	<i>gyrB</i> _p.Ala504Val	10	21 453	32	5 811	0,5%	100,0%	76,2%	37,5%	64,6%	15,2%	2,2	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Поп. ВООЗ	2) ПзС — проміжна		○
LFX	<i>gyrB</i> _p.Ser447Phe	19	21 444	21	5 822	0,4%	99,9%	52,5%	50,0%	68,1%	28,8%	3,7	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		▲

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чугливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один)_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
LFX	gyrB_p.Asp461His	4	21 459	19	5 824	0,3%	100,0%	82,6%	77,8%	97,2%	30,8%	12,9	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		▲
LFX	gyrA_p.Gly88Ala	12	21 451	16	5 827	0,3%	99,9%	57,1%	45,0%	68,5%	21,8%	3,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Поп. ВООЗ	2) ПзС — проміжна	○	
LFX	gyrB_p.Glu501Val	1	21 462	0	5 843	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Схв. ВООЗ гТМЧ	2) ПзС — проміжна	○	
LFX	gyrA_p.Ala90Gly	23	9 616	1	2 719	0,0%	99,8%	4,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 28137812)	4) НПзС — проміжна	○	
LFX	gyrA_p.Arg252Leu	26	9 613	0	2 720	0,0%	99,7%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Поп. ВООЗ	4) НПзС — проміжна	▬	
LFX	gyrA_p.Glu21Gln	9 541	98	2 707	13	99,5%	1,0%	22,1%	3,1%	4,4%	0,2%	0,2	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	○	
LFX	gyrA_p.Gly668Asp	8 388	1 251	2 489	231	91,5%	13,0%	22,9%	9,1%	41,3%	0,0%	0,5	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	○	
LFX	gyrA_p.Ser95Thr	8 486	1 153	2 390	330	87,9%	12,0%	22,0%	0,0%	18,5%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	○	
LFX	Rv1129c_c.-28T>C	4 932	4 707	1 831	889	67,3%	48,8%	27,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	●	
LFX	gyrA_p.Gly247Ser	680	8 959	136	2 584	5,0%	92,9%	16,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	○	
LFX	glpK_p.Val460Ala	589	9 050	45	2 675	1,7%	93,9%	7,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	●	
LFX	gyrA_p.Ala384Val	534	9 105	43	2 677	1,6%	94,5%	7,5%	50,0%	98,7%	0,0%	3,4	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	○	
LFX	gyrB_p.Met291Ile	519	9 120	42	2 678	1,5%	94,6%	7,5%	0,0%	84,2%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	○	
LFX	gyrA_c.-34C>T	118	9 521	14	2 706	0,5%	98,8%	10,6%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	○	
LFX	gyrA_p.Ala463Ser	58	9 581	14	2 706	0,5%	99,4%	19,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	○	
LFX	Rv2752c_p.Pro123Leu	65	9 574	13	2 707	0,5%	99,3%	16,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	●	
LFX	Rv1129c_c.-48A>C	126	9 513	12	2 708	0,4%	98,7%	8,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	●	
LFX	gyrB_p.Val301Leu	90	9 549	11	2 709	0,4%	99,1%	10,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	○	
LFX	gyrA_p.Gln613Glu	92	9 547	5	2 715	0,2%	99,0%	5,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	○	
LFX	gyrB_p.Pro94Leu	206	9 433	5	2 715	0,2%	97,9%	2,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	○	
LFX	glpK_p.Cys29Tyr	72	9 567	3	2 717	0,1%	99,3%	4,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	●	
LFX	gyrA_p.Thr80Ala	72	9 567	3	2 717	0,1%	99,3%	4,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	▲	
LFX	gyrB_p.Gly520Ala	36	9 603	1	2 719	0,0%	99,6%	2,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	▲	
LFX	gyrB_p.Ala403Ser	41	9 598	1	2 719	0,0%	99,6%	2,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	○	

Мовчазні мутації не наведені в цій таблиці, але наведені в основному файлі каталогу.

Таблиця 11. Скорочена класифікація варіантів для MFX

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один)_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
MFX	gyrA_p.Asp94Gly	260	18 275	1 692	2 310	42,3%	98,6%	86,7%	86,4%	88,0%	83,8%	50,4	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	G	○
MFX	gyrA_p.Ala90Val	452	18 083	720	3 282	18,0%	97,6%	61,4%	56,7%	59,8%	51,1%	7,2	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	F	○
MFX	gyrA_p.Asp94Asn	53	18 482	296	3 706	7,4%	99,7%	84,8%	83,5%	87,5%	78,7%	25,3	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	G	○
MFX	gyrA_p.Asp94Ala	172	18 363	261	3 741	6,5%	99,1%	60,3%	52,5%	58,1%	44,0%	5,4	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	F	○
MFX	gyrA_p.Ser91Pro	68	18 467	175	3 827	4,4%	99,6%	72,0%	72,1%	78,1%	62,2%	12,5	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	F	○
MFX	gyrA_p.Asp94Tyr	36	18 499	171	3 831	4,3%	99,8%	82,6%	81,9%	87,1%	74,7%	21,9	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	G	○
MFX	gyrA_p.Asp94His	14	18 521	70	3 932	1,7%	99,9%	83,3%	85,9%	92,7%	72,7%	28,7	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	G	○
MFX	gyrB_p.Glu501Asp	10	18 525	61	3 941	1,5%	99,9%	85,9%	79,1%	90,0%	62,2%	17,8	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	F	○
MFX	gyrA_p.Gly88Cys	5	18 530	33	3 969	0,8%	100,0%	86,8%	85,7%	95,2%	69,7%	28,0	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	G	○
MFX	gyrA_p.Asp89Asn	6	18 529	20	3 982	0,5%	100,0%	76,9%	76,9%	91,0%	56,4%	15,5	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС	F	▲
MFX	gyrB_p.Asn499Thr	15	18 520	23	3 979	0,6%	99,9%	60,5%	25,0%	52,4%	6,1%	1,6	3) Невизначена	UCI + BOO3	ПС до FQ	2) ПзС — проміжна	F	▲
MFX	gyrB_p.Ala504Val	10	18 525	14	3 988	0,3%	99,9%	58,3%	28,6%	71,0%	2,1%	1,9	3) Невизначена	UCI + BOO3	ПС до FQ	2) ПзС — проміжна	F	○
MFX	gyrB_p.Asn499Asp	5	18 530	12	3 990	0,3%	100,0%	70,6%	81,8%	97,7%	35,1%	20,9	1) ПзС	UCI	Тільки UCI	2) ПзС — проміжна	F	○
MFX	gyrB_p.Asp461Asn	24	18 511	12	3 990	0,3%	99,9%	33,3%	12,0%	31,2%	2,4%	0,6	3) Невизначена	UCI + BOO3	ПС до FQ	2) ПзС — проміжна	F	○
MFX	gyrA_p.Gly88Ala	13	18 522	11	3 991	0,3%	99,9%	45,8%	41,2%	67,1%	15,4%	3,2	3) Невизначена	UCI + BOO3	ПС до FQ	2) ПзС — проміжна	F	○
MFX	gyrB_p.Ser447Phe	20	18 515	7	3 995	0,2%	99,9%	25,9%	13,6%	34,9%	2,8%	0,7	3) Невизначена	UCI + BOO3	ПС до FQ	2) ПзС — проміжна	F	▲
MFX	gyrB_p.Asp461His	4	18 531	3	3 999	0,1%	100,0%	42,9%	25,0%	80,6%	0,5%	1,5	3) Невизначена	UCI + BOO3	ПС до FQ	2) ПзС — проміжна	F	▲
MFX	gyrB_p.Glu501Val	1	18 534	0	4 002	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	UCI + BOO3	Схв. BOO3 rTMЧ	2) ПзС — проміжна	F	○
MFX	gyrA_p.Thr80Ala	17	6 623	1	1 741	0,1%	99,7%	5,6%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3	Літ. (PMID 28137812)	4) НПзС — проміжна	F	○
MFX	gyrA_p.Ala90Gly	2	6 638	0	1 742	0,0%	100,0%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3	Літ. (PMID 28137812)	4) НПзС — проміжна	F	○
MFX	gyrA_p.Glu21Gln	6 570	70	1 737	5	99,7%	1,1%	20,9%	1,8%	3,4%	0,1%	0,3	5) НПзС	BOO3		5) НПзС	F	○
MFX	gyrA_p.Gly668Asp	5 921	719	1 654	88	94,9%	10,8%	21,8%	0,0%	33,6%	0,0%	0,0	5) НПзС	BOO3		5) НПзС	F	○
MFX	gyrA_p.Ser95Thr	5 987	653	1 598	144	91,7%	9,8%	21,1%	0,0%	26,5%	0,0%	0,0	5) НПзС	BOO3		5) НПзС	F	○
MFX	Rv1129c_c.-28T>C	3 897	2 743	1 399	343	80,3%	41,3%	26,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС	F	●
MFX	gyrA_p.Gly247Ser	404	6 236	59	1 683	3,4%	93,9%	12,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС	F	○
MFX	glpK_p.Val460Ala	762	5 878	34	1 708	2,0%	88,5%	4,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС	F	●
MFX	gyrB_p.Met291Ile	720	5 920	34	1 708	2,0%	89,2%	4,5%	0,0%	84,2%	0,0%	0,0	5) НПзС	BOO3		5) НПзС	F	○
MFX	gyrA_p.Ala384Val	734	5 906	32	1 710	1,8%	88,9%	4,2%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	5) НПзС	BOO3		5) НПзС	F	○
MFX	gyrA_p.Ala463Ser	46	6 594	25	1 717	1,4%	99,3%	35,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС	F	○
MFX	gyrA_c.-34C>T	171	6 469	13	1 729	0,7%	97,4%	7,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС	F	○

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один_НМ)	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
MFX	Rv1129c_c.-48A>C	99	6 541	8	1 734	0,5%	98,5%	7,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
MFX	gyrB_p.Val301Leu	94	6 546	8	1 734	0,5%	98,6%	7,8%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
MFX	Rv2752c_p.Gly161Ser	49	6 591	3	1 739	0,2%	99,3%	5,8%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
MFX	gyrB_p.Pro94Leu	206	6 434	3	1 739	0,2%	96,9%	1,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
MFX	gyrA_p.Gln613Glu	87	6 553	2	1 740	0,1%	98,7%	2,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		▲

Мовчазні мутації не наведені в цій таблиці, але наведені в основному файлі каталогу.

^f Низький рівень стійкості (декілька генетично пов'язаних мутацій, які забезпечують низький рівень стійкості, мають сумарний ефект та забезпечують високий рівень стійкості).

^g Високий рівень стійкості.

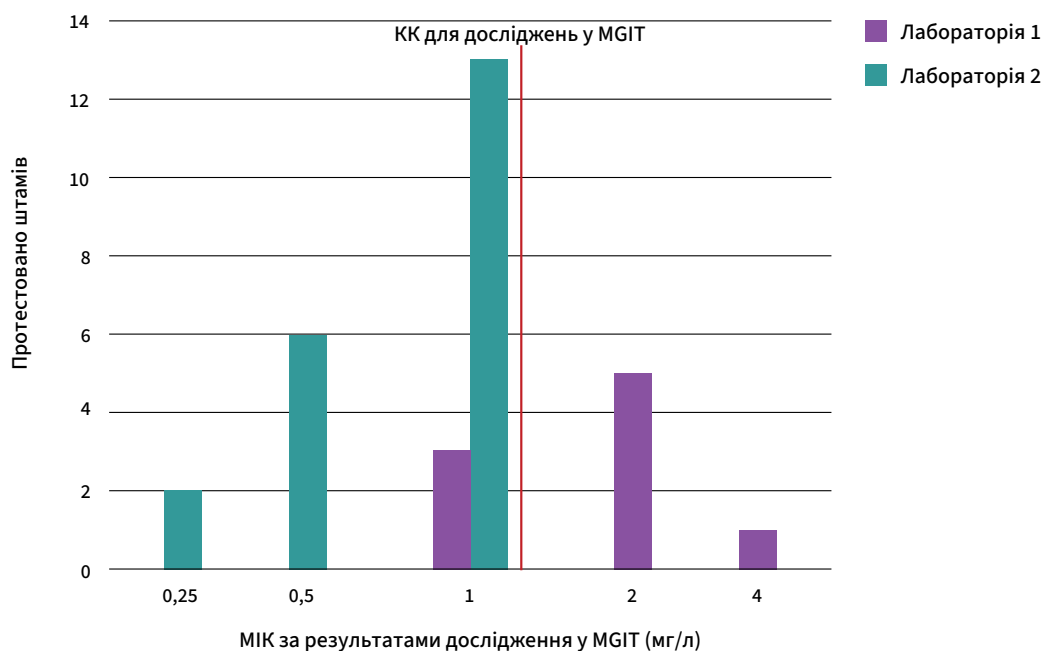
3.7 Бедаквілін і клофазимін

У першому виданні жодна мутація не відповідала критеріям для класифікації до групи 1 або 2 у прогнозуванні стійкості до BDQ або CFZ. У другому виданні через додавання значної кількості нових даних мутації в *Rv0678*, *atpE* та *repQ* відповідають критеріям для віднесення до групи 1 або 2 (таблиця 12) із сукупною чутливістю 49,4% (95% ДІ: 46,3–52,5), специфічністю 98,7% (95% ДІ: 98,5–98,9) і PPV 75,2% (95% ДІ: 71,8–78,4) (таблиця 3). Було виявлено, що мутації з частотою алелів менше ніж 75% відіграють важливу роль у прогнозуванні фенотипів стійкості до BDQ, оскільки їх включення підвищило сукупну чутливість мутацій груп 1 і 2 на 10,2% до 59,6% (95% ДІ: 56,5–62,6) (таблиця А.1). Шість мутацій у гені *atpE* (*atpE* Asp28Ala, Asp28Gly, Asp28Val, Glu61Asp, Ile66Met і Ala63Pro) були класифіковані як мутації стійкості групи 2. Варто зазначити, що дві з цих мутацій (Ala63Pro та Ile66Met) зустрічалися як одиничні мутації з достатньою частотою, щоб відповідати пороговим значенням для встановлення зв'язку з фенотиповою стійкістю, що вказує на те, що мутації в *atpE* можуть виникати незалежно від мутацій у *Rv0678*. Інші чотири мутації в *atpE* відповідали критеріям на основі даних селекційних експериментів *in vitro*, що також підтверджує додаткове правило класифікації стосовно того, що будь-яка мутація ВФ у генах *Rv0678* і *repQ*, як припускається, надає стійкості до BDQ (таблиця 1) (67–74).

Слід зазначити, що лабораторія, яка надала більшість результатів фТМЧ до BDQ для набору даних ВООЗ (далі — лабораторія 1), надавала лише категорійні результати для ізолятів, у яких була виявлена стійкість за результатами фТМЧ у двох незалежних лабораторіях (ізоляти, які виявилися стійкими до BDQ за результатами фТМЧ у периферійних лабораторіях, були направлені до референс-лабораторії для підтверджувального тестування з використанням КК, схвалених ВООЗ, секвенування та надання даних для каталогу у випадках, якщо початковий стійкий результат був підтверджений у референс-лабораторії). Таким чином, можливо, що PPV|одиничних мутацій у таких ізолятах була завищеною з огляду на те, що інформації про ізоляти, чутливі до BDQ, подано не було. Наприклад, на класифікацію мутації *Rv0678* Met146Thr, яка часто зустрічається в Есватіні (29), але вважається рідкісною в інших районах, потенційно міг вплинути такий метод збирання ізолятів. За результатами початкової класифікації за рівнем довіри ця мутація була віднесена до групи 1 на основі PPV|один. 100% (95% ДІ: 72–100) у наборі даних ВООЗ. Цей показник був розрахований на основі 12 категорійних результатів фТМЧ, проведеного з використанням індикаторних пробірок для виявлення росту мікобактерій ВАСТЕС™ Mycobacterial Growth Indicator Tube™ 960 (MGIT), у колекції, що включала лише стійкі ізоляти. Ця лабораторія також визначила, що діапазон МІК за результатами дослідження у MGIT для 9 з 12 ізолятів із мутацією *Rv0678* Met146Thr становить 1–4 мг/л (див. результати лабораторії 1 на рис. 5); хоча результати залишаються переважно стійкими, вони відображають нижчу PPV|один. 67% (95% ДІ: 30–93) при розрахунку на основі результатів щодо МІК. Оскільки правила щодо опрацювання даних фТМЧ передбачали пріоритизацію категорійних результатів фТМЧ над даними щодо МІК (див. розділи 5.4 і 5.5); результати щодо МІК не враховувалися в наборі даних ВООЗ. З огляду на такі результати, також були перевірені МІК BDQ для 21 ізоляту з тією самою одиничною мутацією *Rv0678* Met146Thr, але з іншої лабораторії. За результатами дослідження таких ізолятів у MGIT було виявлено МІК 0,25–1 мг/л у діапазоні чутливості (див. дані лабораторії 2 на рис. 5), але ці результати не були враховані в наборі даних ВООЗ, оскільки аналіз результатів щодо МІК проводився лише для набору даних «УСІ».

Через потенційно завищені PPV для таких ізолятів робоча група вирішила знизити класифікацію всіх мутацій групи 1 для BDQ, які відповідали критеріям для віднесення до групи 1 лише на основі результатів із лабораторії 1, та віднести їх до групи 2. До таблиці мутацій для BDQ (таблиця 12) було додано виноску (c), щоб ідентифікувати всі 18 мутацій із потенційно завищеними PPV. Однак варто підкреслити, що лише три мутації *Rv0678* (Cys46Arg, Ile67Ser, Met146Thr) були зрештою перекласифіковані з групи 1 до групи 2, щоб пом'якшити потенційне завищення PPV. Остаточна класифікація за рівнем довіри інших 15 мутацій відповідала групі 2 навіть без даних із лабораторії 1, оскільки вони підпадали під «додаткове правило класифікації» щодо мутацій ВФ у генах *Rv0678* або *repQ* (10 мутацій), їх класифікація ґрунтувалася лише на наборі даних «УСІ» (три мутації) або була підтверджена даними селекції *in vitro* (мутації *atpE* Ala63Pro і Ile66Met).

Рис. 5. МІК BDQ для ізолятів комплексу МБТ з мутацією Rv0678 Met146Thr



Опубліковані дані свідчать про те, що мутації *Rv0678* забезпечують стійкість, лише якщо працює відповідний ефлюксийний насос. Схоже, що мутації ВФ у гені *ttmP5*, які можуть зустрічатися часто в певних умовах, як-от у Лімі, Перу (75), можуть забезпечувати гіперчутливий до BDQ і CFZ фенотип (76). Цей ефект був оцінений у нашому наборі даних. Було визначено, що PPV об'єднаних мутацій груп 1 і 2 для BDQ була значно вищою в ізолятах із мовчазними мутаціями або лише мутаціями груп 4 або 5 у гені *ttmP5* (тобто тих, у яких відповідний білок був функціональним) у порівнянні з ізолятами з мутаціями ВФ у *ttmP5* (75% [95% ДІ: 71–79] у порівнянні з 0% [95% ДІ: 0–16]). Отже, для тест-систем, які досліджують лише *Rv0678*, слід розглянути доцільність включення застереження з визнанням можливості впливу епістазу на прогностичну значущість мутацій *Rv0678* (таблиця 1). Остаточна ідентифікація таких ізолятів, що зазнають впливу епістазу, є складним завданням з огляду на вимогу щодо фазування результатів із мутаціями *Rv0678* та мутаціями ВФ *ttmP5* (обговорення цього питання для АМК див. у розділі 3.10). Якщо епістаз можна було ідентифікувати, у розрахунках прогностичної ефективності мутацій *Rv0678* у другому виданні було здійснене коригування (розділ 2.4 і додаток). Оскільки цей набір даних не містив ізолятів із мутаціями ВФ *ttmP5* з результатами фТМЧ до BDQ, дослідити потенційну роль таких мутацій в епістазі було неможливо (75, 77, 78).

Лише об'єднані мутації ВФ *Rv0678* і дві окремі мутації в *Rv0678* (Glu49fs і Gly121Arg) можуть бути класифіковані як мутації стійкості до CFZ у цьому наборі даних (таблиця 13). Відомо, що мутації *Rv0678* і *repQ* забезпечували перехресну стійкість до BDQ і CFZ в селекційних експериментах незалежних лабораторій; однак робоча група вирішила, що будь-яку мутацію групи 1 або 2 для BDQ у цих двох генах також слід класифікувати як мутацію групи 2 для CFZ (таблиця 1). Згідно з такими висновками щодо BDQ, епістаз, спричинений мутаціями ВФ *ttmP5*, вважався також релевантним для CFZ, та було здійснене відповідне коригування (розділ 2.4 і додаток). Чутливість і PPV для CFZ були значно нижчими, ніж для BDQ (таблиця 3). Більша технічна варіативність результатів фТМЧ до CFZ, ймовірно, пояснює такі відмінності, але слід дослідити й інші пояснення (напр., чи є деякі КК для CFZ занадто високими).

Потенційна роль рідкісних варіантів

Припущення щодо того, що рідкісні мутації промотора і кодуювальні мутації гена *Rv0678*, які відповідають тим самим «пом'якшеним» критеріям класифікації, що використовуються для *rpsA* (рис. 9), забезпечують стійкість, підвищило чутливість для BDQ ще на 9,2% при зниженні специфічності лише на 0,1% (таблиця А.3). Якщо припустити, що всі спостережувані кодуювальні мутації (за винятком мовчазних мутацій і мутацій груп 4 і 5) забезпечують стійкість до BDQ у стійких до RIF ізолятів, сукупна чутливість підвищиться на 15,5% до 75,1%, а специфічність знизиться на 0,7% (таблиця А.3). Загалом, результати цих аналізів свідчать про те, що виявлення гетеростійкості з частотою принаймні 25% є важливим для прогнозування стійкості до BDQ, а також про те, що, ймовірно, існує широкий спектр рідкісних мутацій, які забезпечують стійкість (13), у наявних цільових генах, та що перегляд правил класифікації буде більш інформативним, ніж включення нових цільових генів у наступну версію каталогу.

Таблиця 12. Скорочена класифікація варіантів для BDQ

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV/один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
BDQ	Rv0678_LoF	134	12 817	424	611	41,0%	99,0%	76,0%	79,5%	82,9%	71,3%	81,1	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	Е	●
BDQ	Rv0678_p.Glu49fs	26	12 925	142	893	13,7%	99,8%	84,5%	85,7%	90,7%	77,6%	86,8	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	Е	▲
BDQ	Rv0678_p.Asp47fs	25	12 926	61	974	5,9%	99,8%	70,9%	71,1%	80,5%	59,3%	32,6	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	Е	●
BDQ	Rv0678_p.Ile67fs	35	12 916	52	983	5,0%	99,7%	59,8%	76,1%	85,7%	48,2%	41,9	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	Е	●
BDQ	Rv0678_p.Gly121Arg	1	12 950	9	1 026	0,9%	100,0%	90,0%	90,0%	99,7%	55,5%	113,6	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	Е	▲
BDQ	Rv0678_p.Leu117Arg	4	12 947	8	1 027	0,8%	100,0%	66,7%	66,7%	90,1%	34,9%	25,2	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	Е	▲
BDQ	Rv0678_p.Met146Thr	0	1 249	11	890	1,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	71,5%	Нескінч.	1) ПзС	ВООЗ	Пот. зав. PPV	2) ПзС — проміжна	С, Е, О	▲
BDQ	Rv0678_p.Ile67Ser	0	12 951	12	1 023	1,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	73,5%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ	Пот. зав. PPV	2) ПзС — проміжна	С, Е, О	▲
BDQ	Rv0678_p.Cys46Arg	1	12 950	9	1 026	0,9%	100,0%	90,0%	90,0%	99,7%	55,5%	113,6	1) ПзС	УСІ + ВООЗ	Пот. зав. PPV	2) ПзС — проміжна	С, Е, О	▲
BDQ	pepQ_LoF	4	12 947	8	1 027	0,8%	100,0%	66,7%	63,6%	89,1%	30,8%	22,1	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна	С	●
BDQ	atpE_p.Ala63Pro	0	12 951	7	1 028	0,7%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	47,8%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна	С	●
BDQ	atpE_p.Ile66Met	0	12 951	7	1 028	0,7%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	54,1%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна	С	●
BDQ	Rv0678_p.Ala36Val	0	12 951	6	1 029	0,6%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	54,1%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна	С, Е, О	▲
BDQ	Rv0678_p.Asn70Asp	1	12 950	6	1 029	0,6%	100,0%	85,7%	85,7%	99,6%	42,1%	75,5	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна	С, Е, О	▲
BDQ	Rv0678_p.Leu32Ser	1	12 950	5	1 030	0,5%	100,0%	83,3%	83,3%	99,6%	35,9%	62,9	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна	С, Е, О	▲
BDQ	atpE_p.Glu61Asp	3	12 948	2	1 033	0,2%	100,0%	40,0%	50,0%	93,2%	5,3%	12,5	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Селекційні	2) ПзС — проміжна		●
BDQ	atpE_p.Asp28Ala	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Селекційні	2) ПзС — проміжна		●
BDQ	atpE_p.Asp28Gly	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Селекційні	2) ПзС — проміжна		●
BDQ	atpE_p.Asp28Val	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Селекційні	2) ПзС — проміжна		●
BDQ	mmpL5_LoF	247	12 704	0	1 035	0,0%	98,1%	0,0%	0,0%	1,7%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	Д	○
BDQ	mmpL5_p.Ile948Val	1 245	4	895	6	99,3%	0,3%	41,8%	7,7%	10,6%	2,0%	0,1	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 28031270; 34503982)	4) НПзС — проміжна		■
BDQ	Rv1979c_-129A>G	1 238	11	893	8	99,1%	0,9%	41,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 28031270; 34503982)	4) НПзС — проміжна		■
BDQ	mmpL5_p.Thr794Ile	760	489	635	266	70,5%	39,2%	45,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 28031270; 34503982)	4) НПзС — проміжна		■
BDQ	Rv1979c_p.Asp286Gly	48	1 201	71	830	7,9%	96,2%	59,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 28031270; 34503982)	4) НПзС — проміжна		▲
BDQ	mmpS5_c_-74G>T	3	1 246	36	865	4,0%	99,8%	92,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Літ. (PMID 28031270; 34503982)	4) НПзС — проміжна		▲
BDQ	mmpL5_p.Asp767Asn	509	740	146	755	16,2%	59,2%	22,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
BDQ	Rv0678_p_Leu142Arg	2	12 949	7	1 028	0,7%	100,0%	77,8%	50,0%	93,2%	6,8%	12,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Gly41Asp	0	12 951	4	1 031	0,4%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Ser53Pro	0	12 951	4	1 031	0,4%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Thr91Ile	0	12 951	4	1 031	0,4%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	39,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Arg94Trp	1	12 950	3	1 032	0,3%	100,0%	75,0%	75,0%	99,4%	19,4%	37,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Asp47dup	0	12 951	3	1 032	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Gly65Glu	0	12 951	3	1 032	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Leu60Pro	0	12 951	3	1 032	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Pro48Leu	1	12 950	3	1 032	0,3%	100,0%	75,0%	75,0%	99,4%	19,4%	37,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Ser2Ile	1	12 950	3	1 032	0,3%	100,0%	75,0%	75,0%	99,4%	19,4%	37,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Ser63Gly	0	12 951	3	1 032	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Ala102Thr	0	12 951	2	1 033	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Ala99Pro	0	12 951	2	1 033	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Arg107Cys	1	12 950	2	1 033	0,2%	100,0%	66,7%	66,7%	99,2%	9,4%	25,1	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Arg109Pro	0	12 951	2	1 033	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Arg34Gln	0	12 951	2	1 033	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Arg34Trp	0	12 951	2	1 033	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Arg50Gln	1	12 950	2	1 033	0,2%	100,0%	66,7%	66,7%	99,2%	9,4%	25,1	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Asn70Ile	0	12 951	2	1 033	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Cys46Trp	0	12 951	2	1 033	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Gln115Pro	0	12 951	2	1 033	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Gly78Arg	0	12 951	2	1 033	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Ile67Leu	0	12 951	2	1 033	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Leu122Pro	0	12 951	2	1 033	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Leu35Trp	0	12 951	2	1 033	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Leu40Phe	0	12 951	2	1 033	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Leu60Gln	0	12 951	2	1 033	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Leu95Ser	1	12 950	2	1 033	0,2%	100,0%	66,7%	66,7%	99,2%	9,4%	25,1	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Met139Ile	1	12 950	2	1 033	0,2%	100,0%	66,7%	66,7%	99,2%	9,4%	25,1	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p_Phe79Leu	0	12 951	2	1 033	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	0	○

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
BDQ	Rv0678_p.Phe93Leu	1	12 950	2	1 033	0,2%	100,0%	66,7%	66,7%	99,2%	9,4%	25,1	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p.Ser151Pro	0	12 951	2	1 033	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p.Ser52Phe	0	12 951	2	1 033	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p.Ser63Arg	1	12 950	2	1 033	0,2%	100,0%	66,7%	66,7%	99,2%	9,4%	25,1	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	0	○
BDQ	Rv0678_p.Tyr157Ser	1	12 950	2	1 033	0,2%	100,0%	66,7%	100,0%	100,0%	9,4%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	0	○

Окремі мутації ВФ у кодувальних ділянках *perQ* і *Rv0678*, віднесені до групи 2 на основі відповідного додаткового правила класифікації (див. розділ 5.8), і мовчазні мутації не наведені в цій таблиці, але наведені в основному файлі каталогу.

^С Включає дані з одного пункту, який надав дані лише щодо стійких штамів, що могло призвести до завищення PPV.

^D Анулює ефект генетично пов'язаних мутацій груп 1 і 2 в *Rv0678*.

^E Може забезпечувати стійкість лише за умови генетичного зв'язку з функціональним білком MtrL5.

^o Група 2 згідно з «пом'якшеними» пороговими значеннями (не схваленими).

Таблиця 13. Скорочена класифікація варіантів для CFZ

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
CFZ	Rv0678_LoF	68	4 666	63	151	29,4%	98,6%	48,1%	46,6%	56,0%	35,3%	26,9	1) ПзС	ВООЗ		1) ПзС	Е	●
CFZ	Rv0678_p.Glu49fs	30	14 013	29	645	4,3%	99,8%	49,2%	50,0%	66,2%	26,4%	21,7	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	Е	▲
CFZ	Rv0678_p.Gly121Arg	1	14 042	4	670	0,6%	100,0%	80,0%	80,0%	99,5%	28,4%	83,8	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна	Е	●
CFZ	Rv0678_p.Leu117Arg	9	14 034	4	670	0,6%	99,9%	30,8%	30,8%	61,4%	9,1%	9,3	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	ПС до BDQ-CFZ	2) ПзС — проміжна	Е	▲
CFZ	Rv0678_p.Cys46Arg	0	14 043	3	671	0,4%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	ПС до BDQ-CFZ	2) ПзС — проміжна	Е	●
CFZ	pepQ_LoF	3	14 040	3	671	0,4%	100,0%	50,0%	33,3%	90,6%	0,6%	10,5	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	ПС до BDQ-CFZ	2) ПзС — проміжна	Е	●
CFZ	Rv0678_p.Ala36Val	1	14 042	3	671	0,4%	100,0%	75,0%	100,0%	100,0%	9,4%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	ПС до BDQ-CFZ	2) ПзС — проміжна	Е	▲
CFZ	Rv0678_p.Asn70Asp	0	14 043	2	672	0,3%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	ПС до BDQ-CFZ	2) ПзС — проміжна	Е	●
CFZ	Rv0678_p.Met146Thr	36	14 007	2	672	0,3%	99,7%	5,3%	5,4%	18,2%	0,6%	1,2	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	ПС до BDQ-CFZ	2) ПзС — проміжна	Е	▲
CFZ	Rv0678_p.Leu32Ser	3	14 040	1	673	0,1%	100,0%	25,0%	25,0%	80,6%	0,6%	7,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	ПС до BDQ-CFZ	2) ПзС — проміжна	Е	▲
CFZ	Rv0678_p.Ile67Ser	1	14 042	0	674	0,0%	100,0%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	ПС до BDQ-CFZ	2) ПзС — проміжна	Е	▲
CFZ	mmpL5_LoF	242	13 801	7	667	1,0%	98,3%	2,8%	3,0%	6,4%	0,9%	0,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	Д	○
CFZ	mmpL5_p.Ile948Val	4 719	15	209	5	97,7%	0,3%	4,2%	0,0%	84,2%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	Е	○
CFZ	Rv1979c_c.-129A>G	4 713	21	207	7	96,7%	0,4%	4,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	Е	○
CFZ	mmpL5_p.Thr794Ile	3 782	952	179	35	83,6%	20,1%	4,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	Е	○
CFZ	mmpL5_p.Asp767Asn	1 559	3 175	49	165	22,9%	67,1%	3,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	Е	○
CFZ	fgd1_p.Val170Met	518	4 216	10	204	4,7%	89,1%	1,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	Е	●
CFZ	Rv1979c_p.Asp286Gly	665	4 069	6	208	2,8%	86,0%	0,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	Е	○
CFZ	mmpL5_p.Phe696Leu	227	4 507	4	210	1,9%	95,2%	1,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	Е	○
CFZ	fgd1_p.Lys270Met	108	4 626	1	213	0,5%	97,7%	0,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	Е	●
CFZ	Rv1979c_c.-389C>A	249	4 485	1	213	0,5%	94,7%	0,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	Е	○
CFZ	fbiA_p.Thr302Met	39	4 695	0	214	0,0%	99,2%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	Е	●
CFZ	Rv1979c_c.-327C>A	42	4 692	0	214	0,0%	99,1%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	Е	▲
CFZ	Rv0678_p.Ser53Pro	0	14 043	4	670	0,6%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	Р	○
CFZ	Rv0678_p.Ala102Thr	0	14 043	2	672	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	Р	○
CFZ	Rv0678_p.Arg50Gln	0	14 043	2	672	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	Р	○
CFZ	Rv0678_p.Leu142Arg	0	14 043	2	672	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	Р	○
CFZ	Rv0678_p.Leu35Trp	0	14 043	2	672	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	Р	○
CFZ	Rv0678_p.Ser151Pro	0	14 043	2	672	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	Р	○
CFZ	Rv0678_p.Ala99Pro	0	14 043	1	673	0,1%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	Р	○

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV/один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
CFZ	Rv0678_p.Asn70Ile	1	14 042	1	673	0,1%	100,0%	50,0%	50,0%	98,7%	1,3%	20,9	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	P	○
CFZ	Rv0678_p.Leu40Phe	0	14 043	1	673	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	P	○
CFZ	Rv0678_p.Pro48Leu	2	14 041	1	673	0,1%	100,0%	33,3%	33,3%	90,6%	0,8%	10,4	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	P	○
CFZ	Rv0678_p.Ser52Phe	0	14 043	1	673	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	P	○
CFZ	Rv0678_p.Tyr157Ser	0	14 043	1	673	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	P	○
CFZ	Rv0678_p.Arg107Cys	1	14 042	0	674	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	P	○
CFZ	Rv0678_p.Arg94Trp	1	14 042	0	674	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	P	○
CFZ	Rv0678_p.Ile67Leu	1	14 042	0	674	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	P	○
CFZ	Rv0678_p.Leu60Gln	1	14 042	0	674	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	P	○
CFZ	Rv0678_p.Leu95Ser	2	14 041	0	674	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	84,2%	0,0%	0,0	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	P	○
CFZ	Rv0678_p.Met139Ile	2	14 041	0	674	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	84,2%	0,0%	0,0	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	P	○
CFZ	Rv0678_p.Phe93Leu	2	14 041	0	674	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	84,2%	0,0%	0,0	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	P	○
CFZ	Rv0678_p.Ser2Ile	1	14 042	0	674	0,0%	100,0%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	P	○

Окремі мутації ВФ у кодувальних ділянках *perQ* і *Rv0678*, віднесені до групи 2 на основі відповідного додаткового правила класифікації (див. розділ 5.8), і мовчазні мутації не наведені в цій таблиці, але наведені в основному файлі каталогу.

^D Анулює ефект генетично пов'язаних мутацій груп 1 і 2 в *Rv0678*.

^E Може забезпечувати стійкість лише за умови генетичного зв'язку з функціональним білком MmpL5.

^F Група 2 згідно з «пом'якшеними» пороговими значеннями (не схваленими) та на основі перехресної стійкості до BDQ.

3.8 Лінезолід

Мутація *rplC* Cys154Arg була єдиним маркером стійкості в першому виданні та залишилася єдиною мутацією групи 1 із пов'язаною чутливістю 27,3% (95% ДІ: 22,8–32,1) (таблиця 3). Сім нещодавно схвалених мутацій групи 2 (таблиця 14) розташовані в гені *rrl*; вони підвищили сукупну чутливість на 6,7% (95% ДІ: 4,4–9,7) (таблиця А.1). Шість мутацій *rml*, три з яких не були виявлені в нашому наборі даних (2270G>C, 2689A>T і 2746G>A), відповідали критеріям для віднесення до маркерів стійкості на проміжній основі відповідно до нового правила класифікації на основі даних селекції *in vitro* принаймні з двох незалежних лабораторій (79–84)². Однак, сукупна чутливість усіх мутацій груп 1 і 2 становила всього 34,0% (95% ДІ: 29,2–39,0). Чутливість зросла лише на 1,0% при врахуванні варіантів із частотою алелів $\geq 25\%$ (таблиця А.1). Спостережувана чутливість, імовірно, є заниженою, оскільки навіть PPV еталонного стандарту фТМЧ, ймовірно, буде низькою, тому що розрахункова загальна превалентність стійкості до LZD становить лише 2,1% (95% ДІ: 1,9–2,3) та підвищується до 3,0% (95% ДІ: 2,7–3,4) серед ізолятів із генотиповою стійкістю до RIF (таблиця А.2) (30). Крім того, можуть існувати невідомі механізми стійкості та нові цільові гени, які не були враховані в цьому аналізі.

² Lee J, personal communication, 2023; Takaki A, Mitarai S, personal communication, 2023; Andres S, personal communication, 2023.

Таблиця 14. Скорочена класифікація варіантів для LZD

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(юдин_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
LZD	rplC_p.Cys154Arg	24	17 415	102	271	27,3%	99,9%	81,0%	81,0%	89,0%	62,2%	274,2	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
LZD	rfl_n.2814G>T	4	17 435	19	354	5,1%	100,0%	82,6%	77,8%	97,2%	30,8%	172,4	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна	▲	
LZD	rfl_n.2270G>T	4	17 435	13	360	3,5%	100,0%	76,5%	66,7%	95,7%	15,7%	96,9	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Селекційні	2) ПзС — проміжна	▲	
LZD	rfl_n.2269_2270insT	1	17 438	1	372	0,3%	100,0%	50,0%	50,0%	98,7%	1,3%	46,9	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Селекційні	2) ПзС — проміжна	●	
LZD	rfl_n.2299G>T	0	17 439	1	372	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Селекційні	2) ПзС — проміжна	●	
LZD	rfl_n.2270G>C	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Селекційні	2) ПзС — проміжна	●
LZD	rfl_n.2689A>T	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Селекційні	2) ПзС — проміжна	●
LZD	rfl_n.2746G>A	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	Селекційні	2) ПзС — проміжна	●
LZD	tsnR_p.Leu232Pro	6 238	386	120	17	87,6%	5,8%	1,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	●	
LZD	rplC_c.-452C>A	731	5 893	3	134	2,2%	89,0%	0,4%	0,2%	1,1%	0,0%	0,1	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	▲	
LZD	rfl_n.344C>T	225	6 399	3	134	2,2%	96,6%	1,3%	0,9%	3,3%	0,1%	0,4	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	○	
LZD	tsnR_p.Tyr147Cys	392	6 232	2	135	1,5%	94,1%	0,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС	●	

Мовчазні мутації не наведені в цій таблиці, але наведені в основному файлі каталогу.

3.9 Деламанід і претоманід

У першому виданні заміна амінокислоти Leu49Pro у *ddn* була єдиною достатньо частою мутацією для класифікації до мутацій стійкості групи 2 для DLM; у другому виданні це не змінилося (таблиця 15). Натомість поєднання мутацій ВФ *ddn* відповідало критеріям для віднесення до групи 2 у наборі даних «УСІ». Крім того, мутації ВФ в інших п'яти генах стійкості, які вважаються пов'язаними зі стійкістю до DLM (*fbiA*, *fbiB*, *fbiC*, *fgd1* і *Rv2983*), були визнані мутаціями групи 2 для DLM на основі лабораторних селекційних експериментів, експериментів із комплементации та нокдауну, проведених для DLM та/або PMD щонайменше у двох незалежних лабораторіях (84–87). Незважаючи на додавання таких нових правил класифікації, чутливість усіх мутацій групи 2 в другому виданні зростає лише до 14,7% (95% ДІ: 10,6–19,7) у порівнянні з 4,4% (95% ДІ: 2,2–7,7) у першому виданні (таблиця А.1). Виявилось, що гетеростійкість не відіграє великої ролі, оскільки після зменшення порогового значення частоти алелів для виявлення варіантів із $\geq 75\%$ до $\geq 25\%$ чутливість зростає лише на 0,4% (таблиця А.1).

ВООЗ ще не встановила КК для PMD через різну природну чутливість ізолятів різних ліній комплексу МБТ, однак це питання має бути вирішене у 2023 р. (17, 18). З огляду на це для другого видання неможливо було провести стандартний аналіз для PMD. Незалежно від того, чи вважати чутливими ізоляти лінії 1 (які природно мають вищі МІК PMD, ніж ізоляти ліній 2, 3, 4 та 7) (17), кілька лабораторій надали достатньо доказів того, що мутації ВФ генів *ddn*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*, *fgd1* і *Rv2983* забезпечують перехресну стійкість до DLM і PMD, та, отже, їх слід тлумачити як мутації стійкості групи 2 на проміжній основі як для DLM, так і для PMD (таблиця 1) (84–87). Мутації ВФ також були описані принаймні в деяких із перелічених генів у клінічних ізолятів, які не зазнавали впливу нітроїмідазолів, що вказує на можливу природну стійкість до DLM та PMD, хоча вона, здається, є рідкісною в усьому світі (17, 88, 89). Оскільки відносна збільшення МІК кожного препарату відрізняється для шести генів, і принаймні деякі мутації не впливають на МІК обох препаратів, загальне правило щодо перехресної стійкості не використовувалося у другому виданні (86, 90). Це питання буде переглянуте при підготовці наступної версії, коли стане можливим повний аналіз генотипу/фенотипу для PMD на основі схвалених ВООЗ КК.

Потенційна роль рідкісних варіантів

У результаті застосування «пом'якшених» порогових значень для мутацій, розташованих у напрямку до 5'-кінця молекули, і кодувальних мутацій у всіх цільових генах 1 рівня для DLM сукупна чутливість у прогнозуванні стійкості DLM підвищилася лише на 2,8% без зниження специфічності та з підвищенням PPV на 3,9% (таблиця А.3). Застосування припущення, що всі немовчазні кодувальні варіанти групи 3 у шести генах 1 рівня забезпечують стійкість, якщо вони зустрічаються у стійких до RIF ізолятів, підвищило сукупну чутливість на 9,9%, але знизило специфічність на 8,2% і PPV на 56,2% (таблиця А.3). Такі результати свідчать про наявність певних додаткових мутацій стійкості в генах стійкості 1 рівня, які, проте, спричиняють лише невелику частку зниження чутливості та є більш рідкісними, ніж іще не класифіковані нейтральні мутації в таких генах. Здебільшого зниження чутливості порівняно з результатами фТМЧ, що є подібним серед ізолятів, які є швидше чутливими, ніж стійкими до RIF, могло бути наслідком наявності невідомих генів стійкості або випадкових хибно стійких результатів фТМЧ, які можуть зустрічатися частіше, ніж передбачає реальна превалентність стійкості до DLM. Останній варіант є правдоподібним, оскільки приблизна превалентність стійкості за результатами фТМЧ становила лише 2% незалежно від того, чи ізоляти були чутливими, чи стійкими до RIF (таблиця А.2), що, ймовірно, призвело до недооцінювання реальної чутливості за результатами гТМЧ (як і для LZD) (30).

Таблиця 15. Скорочена класифікація варіантів для DLM

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(юдин_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
DLM	ddn_LoF	5	11 389	19	230	7,6%	100,0%	79,2%	69,2%	90,9%	35,1%	111,4	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна	R	●
DLM	ddn_p.Leu49Pro	2	11 392	11	238	4,4%	100,0%	84,6%	100,0%	100,0%	54,6%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		○
DLM	fbiC_LoF	4	11 390	3	246	1,2%	100,0%	42,9%	0,0%	60,2%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Селекційні	2) ПзС — проміжна	R	●
DLM	fbiA_LoF	1	11 393	2	247	0,8%	100,0%	66,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Селекційні	2) ПзС — проміжна	R	●
DLM	fgd1_LoF	0	11 394	2	247	0,8%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Селекційні	2) ПзС — проміжна	R	●
DLM	fbiB_LoF	1	11 393	0	249	0,0%	100,0%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Селекційні	2) ПзС — проміжна	R	●
DLM	Rv2983_LoF	1	11 393	0	249	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Селекційні	2) ПзС — проміжна	R	●
DLM	ddn_p.Tyr122_Met129del	0	11 394	3	246	1,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	29,2%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	O	○
DLM	ddn_p.Tyr29del	0	11 394	2	247	0,8%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	O	○
DLM	fbiA_p.Arg321Ser	0	11 394	2	247	0,8%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість	O	○

Окремі мутації ВФ у кодувальних ділянках генів *ddn*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*, *fgd1* і *Rv2983*, віднесені до групи 2 на основі відповідного додаткового правила класифікації (див. розділ 5.8), і мовчазні мутації не наведені в цій таблиці, але наведені в основному файлі каталогу.

⁸Забезпечує перехресну стійкість до DLM-PMD

⁹Група 2 згідно з «пом'якшеними» пороговими значеннями (не схваленими).

3.10 Амікацин

На відміну від першого видання, у цьому виданні мутація *eis* -14C>T мала PPV|один. із нижньою межею 95% ДІ 20% у наборі даних «УСІ» (див. таблицю 17) та 19% у наборі даних ВООЗ; такі значення є нижчими ніж порогове значення 25%, необхідне для віднесення до групи 1 або 2 (рис. 8). Проте попередні експерименти з обміном алелів із цією мутацією чітко продемонстрували помірний вплив на стійкість до АМК (15). Для цілей обережності й забезпечення узгодженості з іншими схваленими ВООЗ тест-системами (Cepheid Xpert® MTB/XDR і Hain GenoType MTBDRsl VER 2.0 (19, 39)) було вирішено продовжувати класифікувати мутації *eis* -14C>T і *rrs* 1402C>T, що також не відповідала пороговому значенню PPV|один., до групи 2 (див. таблицю 17). Отже, в обох каталогах мутаціями стійкості вважалися ті самі чотири мутації.

Було проведено офіційне оцінювання впливу епістазу (75). PPV *eis* -14C>T для АМК була значно вищою, якщо кодувальна ділянка *eis* мала лише мовчазні мутації, а не мутації ВФ (таблиця 16). Як і очіувалося, різниця в еквівалентних PPV *eis* -14C>T для КАН була більш помітною (16). Було виявлено лише один ізолят з однією з чотирьох мутацій стійкості до КАН *eis* і мутацією ВФ *eis*, хоча було виявлено 1 212 ізолятів із мутаціями *eis* і лише 293 ізоляти з мутацією *eis* -14C>T (таблиця 16). Було висунуто гіпотезу, що надмірна представленість мутацій ВФ, які неодноразово розвивалися після набуття мутації *eis* -14C>T, може бути пов'язана з вищою ціною пристосованості такої мутації промотора, що призводить до найбільшої гіперекспресії *eis* (75). Таким чином, було визнано наявність епістазу *eis* -14C>T як для АМК, так і для КАН (таблиця 1). Тест-системи для розпізнавання цієї мутації промотора *eis* повинні включати застереження щодо того, що ця мутація може спричинити переоцінювання стійкості до АМК (КАН більше не рекомендований для клінічного застосування). Тест-системи, які розпізнають промотор і кодувальну ділянку *eis*, слід за можливості вдосконалити, щоб вони розпізнавали зразки, які потенційно можуть зазнавати впливу епістазу (напр., коли всі зчитування *eis* -14C>T пов'язані з мутацією ВФ і жодна інша мутація стійкості до АМК не наявна в *rrs*). На практиці це складно (напр., коли зчитування при секвенуванні занадто короткі для фазування кількох мутацій *eis*). За відсутності результатів фТМЧ, які б остаточно підтвердили, що ізолят із мутацією *eis* -14C>T є чутливим до АМК через епістаз, рекомендовано тлумачити *eis* -14C>T як стійку до АМК на рутинній основі.

Коригування на епістаз у цьому наборі даних призвело до зниження чутливості на < 0,05% і підвищення специфічності на 0,2% і PPV на 1,5% (таблиця А.1), що ілюструє незначний загальний вплив, оскільки інші мутації забезпечують стійкість до АМК в більшості випадків. Таким чином, оскільки мутації стійкості до АМК в обох каталогах не відрізнялися, невелика різниця в їх ефективності була спричинена епістазом. Як і очіувалося, відповідний вплив епістазу був більш помітний для КАН (таблиця А.1) (16). Врахування мутацій стійкості з низькою частотою алелів призвело до підвищення чутливості для АМК на 2,6% при незначному впливі на специфічність і PPV (таблиця А.1).

Таблиця 16. Вплив мутацій ВФ на PPV мутацій eis

Препарат	Мутація eis ^a	PPV (% , [95% ДІ]), n		
		Тільки з мовчазними мутаціями eis ^b	З мутацією ВФ eis ^c	Всього ізолятів із мутаціями eis
AMK	-14C>T	34 (28–40), 241	2 (0–13), 41	282
KAN ^d	-37G>T	82 (76–87), 209	Н/з, 0	209
	-14C>T	88 (83–92), 259	18 (7–35), 34	293
	-12C>T	44 (40–48), 664	Н/з, 0	664
	-10G>A	69 (64–74), 331	0 (0–98), 1	332
	-8delC	86 (42–100), 7	Н/з, 0	7

^a Мутація промотора з частотою щонайменше 90% без інших мутацій групи 1 або 2 для відповідного препарату з будь-якою частотою.

^b Відсутність кодувальних мутацій із будь-якою частотою, за винятком мовчазних мутацій або мутацій груп 4 чи 5.

^c Мутація ВФ із частотою щонайменше 90%.

^d На відміну від AMK (таблиця 17), скорочена таблиця варіантів для KAN не включена до цього звіту, оскільки цей препарат більше не рекомендований для лікування ТБ. Повний перелік класифікацій для KAN див. у основному файлі каталогу.

Таблиця 17. Скорочена класифікація варіантів для АМК

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
АМК	rrs_n.1401A>G	147	21 831	1 682	778	68,4%	99,3%	92,0%	92,6%	93,8%	89,8%	351,0	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		○
АМК	rrs_n.1484G>T	5	21 973	17	2 443	0,7%	100,0%	77,3%	70,6%	89,7%	44,0%	21,6	1) ПзС	UCI + BOO3		1) ПзС		▲
АМК	eis_c.-14C>T	213	21 765	90	2 370	3,7%	99,0%	29,7%	36,0%	43,1%	20,3%	5,2	3) Невизначена	UCI + BOO3	Схв. BOO3 rTMC	2) ПзС — проміжна	A	■
АМК	rrs_n.1402C>T	14	21 964	9	2 451	0,4%	99,9%	39,1%	33,3%	59,0%	11,9%	4,5	3) Невизначена	UCI + BOO3	Схв. BOO3 rTMC	2) ПзС — проміжна		○
АМК	eis_loF	240	21 738	10	2 450	0,4%	98,9%	4,0%	2,2%	5,4%	0,4%	0,2	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість	B	○
АМК	whiB7_c.-178C>T	18	7 755	0	1 111	0,0%	99,8%	0,0%	0,0%	41,0%	0,0%	0,0	5) НПзС	BOO3	Поп. BOO3	4) НПзС — проміжна		■
АМК	whiB6_c.-75delG	7 518	255	1 092	19	98,3%	3,3%	12,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		●
АМК	ccsA_p.Ile245Met	3 180	4 593	617	494	55,5%	59,1%	16,2%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		○
АМК	whiB6_p.Thr51Pro	655	7 118	216	895	19,4%	91,6%	24,8%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		○
АМК	rrs_n.514A>C	241	7 532	99	1 012	8,9%	96,9%	29,1%	0,6%	3,6%	0,0%	0,0	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		○
АМК	bacA_p.Ile273Thr	751	7 022	68	1 043	6,1%	90,3%	8,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		●
АМК	eis_c.-12C>T	620	7 153	44	1 067	4,0%	92,0%	6,6%	2,6%	4,4%	1,1%	0,2	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		○
АМК	rrs_n.517C>T	269	7 504	43	1 068	3,9%	96,5%	13,8%	2,9%	8,4%	0,2%	0,2	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		○
АМК	ccsA_p.Val27Ile	445	7 328	39	1 072	3,5%	94,3%	8,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		○
АМК	eis_c.-10G>A	278	7 495	15	1 096	1,4%	96,4%	5,1%	4,5%	7,9%	1,9%	0,3	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		▲
АМК	bacA_p.Ile603Val	219	7 554	8	1 103	0,7%	97,2%	3,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		●
АМК	whiB6_c.-82C>T	197	7 576	8	1 103	0,7%	97,5%	3,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		○
АМК	eis_p.Val163Ile	126	7 647	7	1 104	0,6%	98,4%	5,3%	0,9%	5,0%	0,0%	0,1	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		○
АМК	rrs_n.492C>T	229	7 544	3	1 108	0,3%	97,1%	1,3%	1,4%	4,0%	0,3%	0,1	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		○
АМК	whiB6_c.-75_-73delGCTinsCC	52	7 721	2	1 109	0,2%	99,3%	3,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		●
АМК	whiB6_c.-75_-73delGCTinsCG	48	7 725	2	1 109	0,2%	99,4%	4,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		●
АМК	whiB6_p.Arg107Cys	68	7 705	2	1 109	0,2%	99,1%	2,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		○
АМК	rrs_n.1050C>T	32	7 741	1	1 110	0,1%	99,6%	3,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		●
АМК	rrs_n.1208T>A	12	7 761	1	1 110	0,1%	99,8%	7,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		●
АМК	rrs_n.1217T>A	15	7 758	1	1 110	0,1%	99,8%	6,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		●
АМК	rrs_n.1223A>G	16	7 757	1	1 110	0,1%	99,8%	5,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		●
АМК	rrs_n.1507C>T	10	7 763	1	1 110	0,1%	99,9%	9,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		●
АМК	rrs_n.292G>A	11	7 762	1	1 110	0,1%	99,9%	8,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		●
АМК	rrs_n.533G>T	7	7 766	1	1 110	0,1%	99,9%	12,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		●
АМК	rrs_n.534T>G	8	7 765	1	1 110	0,1%	99,9%	11,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	BOO3		5) НПзС		●

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один)_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтвержує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
AMK	rrs_n.537G>A	8	7 765	1	1 110	0,1%	99,9%	11,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.555C>T	21	7 752	1	1 110	0,1%	99,7%	4,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.685G>A	20	7 753	1	1 110	0,1%	99,7%	4,8%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.726G>C	18	7 755	1	1 110	0,1%	99,8%	5,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.868T>C	16	7 757	1	1 110	0,1%	99,8%	5,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.871C>T	15	7 758	1	1 110	0,1%	99,8%	6,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.899A>G	22	7 751	1	1 110	0,1%	99,7%	4,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.936C>T	27	7 746	1	1 110	0,1%	99,7%	3,6%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.948A>T	26	7 747	1	1 110	0,1%	99,7%	3,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.958T>A	24	7 749	1	1 110	0,1%	99,7%	4,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.1190G>A	33	7 740	1	1 110	0,1%	99,6%	2,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
AMK	rrs_n.1211A>T	19	7 754	1	1 110	0,1%	99,8%	5,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
AMK	rrs_n.305T>A	21	7 752	1	1 110	0,1%	99,7%	4,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
AMK	rrs_n.306C>T	10	7 763	1	1 110	0,1%	99,9%	9,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
AMK	rrs_n.327T>C	33	7 740	1	1 110	0,1%	99,6%	2,9%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
AMK	rrs_n.358G>A	12	7 761	1	1 110	0,1%	99,8%	7,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
AMK	rrs_n.736A>T	17	7 756	1	1 110	0,1%	99,8%	5,6%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
AMK	rrs_n.1277T>A	7	7 766	0	1 111	0,0%	99,9%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.1302G>C	8	7 765	0	1 111	0,0%	99,9%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.1319C>G	8	7 765	0	1 111	0,0%	99,9%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.1327T>C	7	7 766	0	1 111	0,0%	99,9%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.1332G>A	12	7 761	0	1 111	0,0%	99,8%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.1347A>G	12	7 761	0	1 111	0,0%	99,8%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.1407T>C	7	7 766	0	1 111	0,0%	99,9%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.261G>A	7	7 766	0	1 111	0,0%	99,9%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.499C>T	18	7 755	0	1 111	0,0%	99,8%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.51T>C	8	7 765	0	1 111	0,0%	99,9%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.534T>C	4	7 769	0	1 111	0,0%	99,9%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.672T>A	8	7 765	0	1 111	0,0%	99,9%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.816A>G	5	7 768	0	1 111	0,0%	99,9%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтвержує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
AMK	rrs_n.852T>C	7	7 766	0	1 111	0,0%	99,9%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.889C>T	11	7 762	0	1 111	0,0%	99,9%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.896G>A	11	7 762	0	1 111	0,0%	99,9%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.979T>A	3	7 770	0	1 111	0,0%	100,0%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.983T>C	3	7 770	0	1 111	0,0%	100,0%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	whiB7_p.Gly64fs	48	7 725	0	1 111	0,0%	99,4%	0,0%	0,0%	9,3%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		●
AMK	rrs_n.1145A>G	7	7 766	0	1 111	0,0%	99,9%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
AMK	rrs_n.1276T>C	12	7 761	0	1 111	0,0%	99,8%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
AMK	rrs_n.1328C>T	9	7 764	0	1 111	0,0%	99,9%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
AMK	rrs_n.1414C>T	4	7 769	0	1 111	0,0%	99,9%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
AMK	rrs_n.406G>A	16	7 757	0	1 111	0,0%	99,8%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
AMK	rrs_n.906A>G	34	7 739	0	1 111	0,0%	99,6%	0,0%	0,0%	11,9%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		▲
AMK	whiB6_p.Arg54Gln	51	7 722	0	1 111	0,0%	99,3%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○
AMK	whiB7_c.-100T>C	86	7 687	0	1 111	0,0%	98,9%	0,0%	0,0%	4,6%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВОО3		5) НПзС		○

Мовчазні мутації не наведені в цій таблиці, але наведені в основному файлі каталогу.

[^] Може забезпечувати стійкість лише за умови генетичного зв'язку з функціональним білком Eis.

^В Анулює ефект генетично пов'язаних мутацій груп 1 і 2 в *eis*.

3.11 Стрептоміцин

Сукупна чутливість мутацій із другого видання в прогнозуванні стійкості до STM зросла лише на 0,5% до 79,7% (95% ДІ: 78,9–80,5) порівняно з першим виданням; зростання ще на 0,6% було досягнуто за рахунок включення варіантів із частотою алелів $\geq 25\%$ (таблиця А.1). Незначний приріст унаслідок останнього заходу був очікуваним, оскільки розвиток стійкості до STM часто передуює розвитку стійкості до INH, тож у більшості випадків стійкість до STM передається (91). Мутація *rrs* G878A, яка вперше була визнана причиною стійкості до STM у першому виданні, залишилася мутацією стійкості на проміжній основі (таблиця 18) відповідно до нещодавно опублікованих даних експериментів із бактеріями комплексу МБТ (92). Застосування схваленого ВООЗ додаткового правила класифікації щодо мутацій ВФ для *gid* дозволило класифікувати 137 із 144 мутацій до групи 2 (таблиця 1), що призвело до підвищення чутливості на 7,6% (95% ДІ: 7,1–8,1) порівняно з показником при врахуванні тільки мутацій групи 1 (таблиця 3). Причиною того, що PPV становить лише 58,8% (95% ДІ: 56,1–61,4), імовірно, є невелике збільшення МІК, спричинене мутаціями ВФ у *gid*. Таким чином, поточні КК розділяють отримані діапазони розподілу МІК у нижній точці (55, 56, 93–95). Що стосується ЕМВ, незрозуміло, наскільки добре КК, що використовуються наразі, відповідають епідеміологічним точкам відсікання. Це може погіршити й так дуже істотний рівень помилок фТМЧ, пов'язаних із цим механізмом стійкості (30).

Таблиця 18. Скорочена класифікація варіантів для STM

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
STM	rpsL_p.Lys43Arg	100	15 508	4 715	5 653	45,5%	99,4%	97,9%	97,7%	98,2%	96,5%	116,9	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
STM	rpsL_p.Lys88Arg	29	15 579	1 280	9 088	12,3%	99,8%	97,8%	97,8%	98,6%	95,9%	77,2	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
STM	gid_LoF	577	15 031	938	9 430	9,0%	96,3%	61,9%	60,5%	63,7%	45,0%	2,4	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
STM	rrs_n.517C>T	54	15 554	600	9 768	5,8%	99,7%	91,7%	90,3%	92,8%	86,7%	14,9	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
STM	rrs_n.514A>C	18	15 590	550	9 818	5,3%	99,9%	96,8%	96,5%	98,2%	91,3%	44,0	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
STM	gid_p.Arg39fs	69	15 539	130	10 238	1,3%	99,6%	65,3%	60,2%	68,5%	45,3%	2,3	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
STM	gid_p.Gln125*	20	15 588	87	10 281	0,8%	99,9%	81,3%	71,1%	83,6%	47,0%	3,7	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
STM	rpsL_p.Lys88Met	0	15 608	31	10 337	0,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	85,2%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
STM	gid_p.Glu99*	4	15 604	23	10 345	0,2%	100,0%	85,2%	88,0%	97,5%	65,1%	11,1	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
STM	gid_p.Ala134Glu	0	15 608	22	10 346	0,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	83,9%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
STM	gid_p.Val105Glu	2	15 606	21	10 347	0,2%	100,0%	91,3%	90,0%	98,8%	68,3%	13,6	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
STM	gid_p.His48Gln	5	15 603	20	10 348	0,2%	100,0%	80,0%	81,8%	94,8%	56,3%	6,8	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
STM	gid_p.Ser70Asn	3	15 605	17	10 351	0,2%	100,0%	85,0%	91,7%	99,8%	49,2%	16,6	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
STM	gid_p.Gly73Glu	2	15 606	14	10 354	0,1%	100,0%	87,5%	91,7%	99,8%	54,6%	16,6	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		●
STM	gid_p.Ala200Glu	2	15 606	13	10 355	0,1%	100,0%	86,7%	92,3%	99,8%	57,2%	18,1	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
STM	gid_p.Pro84Leu	36	15 572	56	10 312	0,5%	99,8%	60,9%	59,3%	70,1%	45,9%	2,2	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		○
STM	rrs_n.878G>A	5	15 603	50	10 318	0,5%	100,0%	90,9%	86,8%	95,6%	71,9%	10,0	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		■
STM	gid_p.Gly73Ala	14	15 594	33	10 335	0,3%	99,9%	70,2%	70,3%	84,1%	48,3%	3,6	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		○
STM	rpsL_p.Lys88Gln	4	15 604	15	10 353	0,1%	100,0%	78,9%	66,7%	92,5%	26,2%	3,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Поп. ВООЗ	2) ПзС — проміжна		○
STM	gid_p.Asp67His	1	15 607	9	10 359	0,1%	100,0%	90,0%	100,0%	100,0%	51,8%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		▲
STM	gid_p.Gly69Asp	4	15 604	13	10 355	0,1%	100,0%	76,5%	71,4%	91,6%	41,9%	3,8	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
STM	gid_p.Pro75Arg	2	15 606	11	10 357	0,1%	100,0%	84,6%	77,8%	97,2%	40,0%	5,3	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
STM	gid_p.Arg83dup	0	15 608	2	10 366	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
STM	gid_p.Asp67_Gly71del	0	15 608	2	10 366	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
STM	gid_p.Ala119_Glu120insAspGluLeValArgGlyArgAla	0	15 608	1	10 367	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
STM	gid_p.Gly30_Pro38del	0	15 608	1	10 367	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
STM	gid_p.Ile4_Pro38del	1	15 607	1	10 367	0,0%	100,0%	50,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
STM	gid_p.Ile55dup	0	15 608	1	10 367	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
STM	gid_p.Leu152_Arg154dup	0	15 608	1	10 367	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
STM	gid_p.Leu44_Asp46delinsHis	0	15 608	1	10 367	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чугливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV/один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
STM	gid_p.Pro14_Gly42del	0	15 608	1	10 367	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
STM	gid_p.Pro84_Arg137del	0	15 608	1	10 367	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
STM	gid_p.Ser9_Ala25del	0	15 608	1	10 367	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
STM	gid_p.Val89_Arg102delinsGly	0	15 608	1	10 367	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
STM	gid_p.Arg118_Ser149del	3	15 605	0	10 368	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	70,8%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
STM	gid_p.Arg83_Glu92del	1	15 607	0	10 368	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
STM	rrs_n.492C>T	381	11 493	43	7 693	0,6%	96,8%	10,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ	Поп. ВООЗ	4) НПзС — проміжна		■
STM	rpsL_c.-165T>C	11 673	201	7 623	113	98,5%	1,7%	39,5%	3,9%	4,5%	1,3%	0,1	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
STM	gid_p.Glu92Asp	2 620	9 254	4 202	3 534	54,3%	77,9%	61,6%	37,5%	75,5%	0,0%	1,6	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
STM	Rv1258c_p.Glu194fs	2 467	9 407	4 033	3 703	52,1%	79,2%	62,0%	20,0%	71,6%	0,0%	0,6	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
STM	gid_p.Leu16Arg	1 630	10 244	679	7 057	8,8%	86,3%	29,4%	0,0%	28,5%	0,0%	0,0	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
STM	glpK_p.Val460Ala	1 732	10 142	331	7 405	4,3%	85,4%	16,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
STM	bacA_p.Ile603Val	1 673	10 201	326	7 410	4,2%	85,9%	16,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
STM	gid_p.Tyr195His	152	11 722	117	7 619	1,5%	98,7%	43,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
STM	whiB7_p.Gly64fs	421	11 453	44	7 692	0,6%	96,5%	9,5%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
STM	whiB7_c.-100T>C	101	11 773	36	7 700	0,5%	99,1%	26,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		○
STM	whiB7_c.-242G>C	76	11 798	9	7 727	0,1%	99,4%	10,6%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		▲
STM	rpsL_c.-125G>C	60	11 814	7	7 729	0,1%	99,5%	10,4%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		▲
STM	rrs_n.1328C>T	8	11 866	1	7 735	0,0%	99,9%	11,1%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
STM	Rv1258c_p.Gly363Val	38	11 836	1	7 735	0,0%	99,7%	2,6%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		▲
STM	rrs_n.1327T>C	9	11 865	0	7 736	0,0%	99,9%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●
STM	Rv2477c_p.Thr372Lys	38	11 836	0	7 736	0,0%	99,7%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		●

Окремі мутації ВФ у кодувальних ділянках гена *gid*, віднесені до групи 2 на основі відповідного додаткового правила класифікації (див. розділ 5.8), і мовчазні мутації не наведені в цій таблиці, але наведені в основному файлі каталогу

3.12 Етіонамід і протіонамід

ЕТО та РТО вважалися еквівалентними для цілей ТМЧ, результати якого в цьому звіті представлені як результати ЕТО. Таким чином, класифікація за групами 1–5 для ЕТО також застосовується до РТО (див. розділ 5.4). Існує багато механізмів стійкості до ЕТО (таблиця 19), деякі з яких включають широкий спектр потенційних мутацій стійкості, розподілених між цільовими генами, оскільки вони не є основними (96, 97). П'ять мутацій групи 1 і 281 мутація групи 2 мають сукупну чутливість 74,8% (95% ДІ: 73,6–76,0), що зросла на 2,3% порівняно з першим виданням (таблиця А.1), та пов'язану специфічність лише 85,9% (95% ДІ: 85,3–86,4) і PPV 63,9% (95% ДІ: 62,7–65,1) (таблиця 3). Із цих мутацій 258 були віднесені в групу 2 відповідно до додаткового правила класифікації, схваленого ВООЗ, згідно з яким будь-яка мутація ВФ в *ethA* (таблиця 1) повинна вважатися такою, що забезпечує стійкість до ЕТО (тепер із цього правила виключені індели, на відміну від першого видання [таблиця 23]). У цьому аналізі було застосоване додаткове правило класифікації для забезпечення того, щоб будь-яка мутація *inhA*, яка відповідає критеріям стійкості до ЕТО, також вважалася мутацією, що забезпечує стійкість до INH, і навпаки (див. таблицю 1 і розділ 3.3). Варто зазначити, що мутація –154G>A, розташована в напрямку до 5'-кінця молекули відносно *inhA* (тобто 609G>A в кодоні 203 *fabG1*), була класифікована як мутація групи 2 в наборі даних «УСІ», що узгоджується з опублікованими даними обміну алелів (49). Ця мутація тлумачиться як маркер стійкості до INH лише в рамках тест-системи Xpert® MTB/XDR, яку слід оновити (39).

Спостережувана низька PPV (таблиця 3), ймовірно, пов'язана переважно з помірним підвищенням МІК, спричиненим багатьма мутаціями стійкості до ЕТО, що призводить до значного збігу з розподілом МІК чутливих ізолятів у випадках, коли такі мутації зустрічаються окремо (55, 56, 98). Стійкість до ЕТО може розвиватися подібно до стійкості до ЕМВ, поетапно, оскільки ізоляти нерідко мають багато механізмів, які, ймовірно, мають сумарний ефект (54). Наприклад, мутація групи 1 з найбільшою частотою — *inhA*-777C>T, яку зазвичай називають *fabG1*-15C>T, розташована в напрямку до 5'-кінця молекули від оперона *fabG1*-*inhA*, може виникати разом із мутаціями *ethA* або мутацією групи 2 *inhA* S94A, яка забезпечує перехресну стійкість до ЕТО та INH в експериментах із трансдукцією (50, 52, 55, 99, 100).

Таблиця 19. Скорочена класифікація варіантів для ЕТО

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чугливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV один_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтвержує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
ЕТО	inhA_c.-777C>T	745	14 742	2 166	3 046	41,6%	95,2%	74,4%	65,5%	67,9%	53,3%	9,2	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС	L	○
ЕТО	ethA_LoF	936	14 551	1 270	3 942	24,4%	94,0%	57,6%	51,0%	53,7%	38,8%	3,8	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
ЕТО	ethA_p.Lys37fs	86	15 401	109	5 103	2,1%	99,4%	55,9%	49,4%	57,3%	40,7%	2,9	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
ЕТО	ethA_p.Met1?	49	15 438	58	5 154	1,1%	99,7%	54,2%	52,5%	62,7%	41,3%	3,3	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
ЕТО	ethA_p.Arg207Gly	24	15 463	36	5 176	0,7%	99,8%	60,0%	63,2%	75,6%	46,5%	5,1	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		○
ЕТО	ethA_p.Tyr235fs	11	15 476	26	5 186	0,5%	99,9%	70,3%	68,6%	83,1%	50,7%	6,5	1) ПзС	УСІ + ВООЗ		1) ПзС		▲
ЕТО	inhA_c.-154G>A	138	15 349	309	4 903	5,9%	99,1%	69,1%	46,2%	54,7%	26,3%	2,7	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна	H	○
ЕТО	inhA_c.-770T>C	164	15 323	186	5 026	3,6%	98,9%	53,1%	34,6%	55,7%	2,4%	1,6	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Схв. ВООЗ гТМЧ	2) ПзС — проміжна	J	○
ЕТО	inhA_c.-779G>T	139	15 348	122	5 090	2,3%	99,1%	46,7%	11,5%	22,2%	1,9%	0,4	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	ПС до INH-ЕТО	2) ПзС — проміжна	N	▲
ЕТО	inhA_p.Ser94Ala	24	15 463	118	5 094	2,3%	99,8%	83,1%	60,7%	78,5%	26,3%	4,7	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		○
ЕТО	inhA_c.-770T>A	20	15 467	64	5 148	1,2%	99,9%	76,2%	33,3%	70,1%	2,8%	1,5	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Схв. ВООЗ гТМЧ	2) ПзС — проміжна	I	○
ЕТО	ethA_p.Asn379Asp	84	15 403	61	5 151	1,2%	99,5%	42,1%	40,9%	49,8%	30,9%	2,1	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		▲
ЕТО	ethA_c.-7T>C	67	15 420	53	5 159	1,0%	99,6%	44,2%	43,5%	53,4%	32,1%	2,3	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		○
ЕТО	ethA_p.Ser390Phe	5	15 482	19	5 193	0,4%	100,0%	79,2%	79,2%	92,9%	57,8%	11,3	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		○
ЕТО	ethA_p.Ala341Val	7	15 480	17	5 195	0,3%	100,0%	70,8%	71,4%	88,7%	45,1%	7,4	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		○
ЕТО	ethA_p.Leu35Arg	2	15 485	12	5 200	0,2%	100,0%	85,7%	81,8%	97,7%	48,2%	13,4	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		▲
ЕТО	ethA_p.Ser57Tyr	1	15 486	11	5 201	0,2%	100,0%	91,7%	90,9%	99,8%	58,7%	29,8	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		○
ЕТО	inhA_c.-770T>G	1	15 486	11	5 201	0,2%	100,0%	91,7%	66,7%	99,2%	9,4%	6,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	ПС до INH-ЕТО	2) ПзС — проміжна	K	▲
ЕТО	ethA_p.Thr88Ile	1	15 486	9	5 203	0,2%	100,0%	90,0%	88,9%	99,7%	51,8%	23,8	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		○
ЕТО	ethA_p.Val202Gly	1	15 486	7	5 205	0,1%	100,0%	87,5%	87,5%	99,7%	47,3%	20,8	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		▲
ЕТО	ethA_p.Cys403Tyr	0	15 487	6	5 206	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	54,1%	Нескінч.	1) ПзС	УСІ	Тільки УСІ	2) ПзС — проміжна		▲
ЕТО	inhA_c.-778A>G	1	15 486	0	5 212	0,0%	100,0%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ	Схв. ВООЗ гТМЧ	2) ПзС — проміжна	M	○
ЕТО	ethA_p.Val398dup	3	15 484	36	5 176	0,7%	100,0%	92,3%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
ЕТО	ethA_p.Pro378Leu	60	15 427	34	5 178	0,7%	99,6%	36,2%	39,0%	50,8%	23,7%	1,9	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
ЕТО	ethA_p.Arg150_Pro160del	3	15 484	33	5 179	0,6%	100,0%	91,7%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
ЕТО	ethA_p.Tyr32Asp	14	15 473	15	5 197	0,3%	99,9%	51,7%	48,1%	68,1%	28,7%	2,8	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
ЕТО	ethA_p.Gly11Val	1	15 486	14	5 198	0,3%	100,0%	93,3%	85,7%	99,6%	42,1%	17,9	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
ЕТО	ethA_p.Ala222_Ile338del	0	15 487	7	5 205	0,1%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
ЕТО	ethA_p.Asn287_Leu333del	8	15 479	4	5 208	0,1%	99,9%	33,3%	11,1%	48,2%	0,3%	0,4	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
ЕТО	ethA_p.Gly184del	0	15 487	3	5 209	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чугливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(один)_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
ETO	ethA_p.Thr2_Met41del	0	15 487	3	5 209	0,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Thr323dup	5	15 482	3	5 209	0,1%	100,0%	37,5%	37,5%	75,5%	8,5%	1,8	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Ala248dup	0	15 487	2	5 210	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Ala252_Asp300del	0	15 487	2	5 210	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	15,8%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Ala20dup	0	15 487	1	5 211	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Ala237dup	0	15 487	1	5 211	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Asp357del	0	15 487	1	5 211	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Glu318_Ile339del	1	15 486	1	5 211	0,0%	100,0%	50,0%	50,0%	98,7%	1,3%	3,0	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Gly299_Val310del	0	15 487	1	5 211	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Ile339del	0	15 487	1	5 211	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Ile339dup	0	15 487	1	5 211	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Leu129_Val312del	0	15 487	1	5 211	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Leu194_Ala195delinsPro	0	15 487	1	5 211	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Lys30_Ser31insArg	0	15 487	1	5 211	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Lys370_Tyr382del	0	15 487	1	5 211	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Met233_Thr236delinsIle	0	15 487	1	5 211	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Pro160del	0	15 487	1	5 211	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Ser251_Ala252insGly	0	15 487	1	5 211	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Trp116_Cys137del	0	15 487	1	5 211	0,0%	100,0%	100,0%	Н/з	Н/з	Н/з	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Val85del	0	15 487	1	5 211	0,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	2,5%	Нескінч.	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Glu223_Lys224del	2	15 485	0	5 212	0,0%	100,0%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.His201_Lys370del	1	15 486	0	5 212	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Ile81_His102del	1	15 486	0	5 212	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Leu344del	1	15 486	0	5 212	0,0%	100,0%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Lys224dup	1	15 486	0	5 212	0,0%	100,0%	0,0%	Н/з	Н/з	0,0%	Н/з	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Met263_Phe320delinsIle	1	15 486	0	5 212	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Phe431_Thr435del	1	15 486	0	5 212	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Pro284_Leu344del	1	15 486	0	5 212	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Pro297_Asn388del	1	15 486	0	5 212	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼
ETO	ethA_p.Thr366_Tyr369del	1	15 486	0	5 212	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	UCI + BOO3		3) Невизначена значущість		▼

Препарат	Варіант	Мут. наявна_фен. Ч	Мут. відсутня_фен. Ч	Мут. наявна_фен. С	Мут. відсутня_фен. С	Чутливість	Специфічність	PPV	PPV один.	PPV один_ВМ	PPV(юдин_НМ	OR один.	Початкова класифікація за рівнем довіри	Набір даних, що підтверджує класифікацію	Застосовані додаткові критерії класифікації	Остаточна класифікація за рівнем довіри	Примітки	Зміни порівняно з поп. вер.
ЕТО	ethA_p.Tyr32dup	2	15 485	0	5 212	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	84,2%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
ЕТО	ethA_p.Val188_Ser251del	1	15 486	0	5 212	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	97,5%	0,0%	0,0	3) Невизначена	УСІ + ВООЗ		3) Невизначена значущість		▼
ЕТО	mshA_p.Ala187Val	1 563	2 227	987	1 183	45,5%	58,8%	38,7%	6,7%	8,6%	2,5%	0,1	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		▲
ЕТО	mshA_p.Asn111Ser	173	3 617	62	2 108	2,9%	95,4%	26,4%	3,7%	8,4%	0,9%	0,1	5) НПзС	ВООЗ		5) НПзС		▲

Окремі мутації ВФ у кодувальних ділянках гена *ethA*, віднесені до групи 2 на основі відповідного додаткового правила класифікації (див. розділ 5.8), і мовчазні мутації не наведені в цій таблиці, але наведені в основному файлі каталогу.

^HСинонімічний fabG1_p.Leu203Leu.

^IСинонімічний fabG1_c.-8T>A.

^JСинонімічний fabG1_c.-8T>C.

^KСинонімічний fabG1_c.-8T>G.

^LСинонімічний fabG1_c.-15C>T.

^MСинонімічний fabG1_c.-16A>G.

^NСинонімічний fabG1_c.-17G>T.

4 Пріоритети для майбутніх досліджень

Каталог мутацій буде регулярно оновлюватися та переглядатися відповідно до потреб і нових доказів. Пріоритетами для майбутніх каталогів визначено наведені нижче напрямки досліджень.

Типи даних для аналізу

Дані щодо обміну алелів, ферментів, ліній і МІК:

- Дійсні настанови ВООЗ щодо лікування вказують на те, що рівні стійкості до ІНН та МФХ мають важливі наслідки для лікування. Наприклад, високі дози ІНН можуть бути корисними для лікування захворювання, спричиненого ізолятами з низьким рівнем стійкості, а захворювання, спричинене ізолятами з мутаціями високого рівня стійкості до МФХ, не можна лікувати високими дозами МФХ навіть у рамках тривалішої індивідуальної схеми (5). Слід дослідити припущення, що всі мутації *katG* забезпечують високий рівень стійкості до ІНН. Крім того, для більш рідкісних мутацій стійкості до FQ потрібно більше даних щодо МІК. Наприклад, обмежені дані щодо МІК для ізолятів із мутацією *gyrA* Gly88Cys свідчать про те, що ця мутація спричиняє високий рівень стійкості, що не узгоджується з результатами вимірювань рівнів ферментів (15, 101).
- Деякі мутації призводять лише до помірного збільшення МІК, яке складно класифікувати на основі категорійних даних фТМЧ (напр., мутація *rrs* 1402C>T і деякі мутації промотора *inhA*, які вже включені в схвалені ВООЗ тест-системи для гТМЧ). В ідеалі слід переглянути форму та особливо спосіб розподілу МІК окремих мутацій, щоб визначити потенційні механізми граничної стійкості (30, 33). Крім того, для мінімізації дуже суттєвих помилок фТМЧ може бути необхідним дослідження сфер технічної невизначеності, визначених Європейським комітетом із тестування чутливості до антимікробних препаратів (4, 21, 29, 102). У цьому контексті може бути доцільним включення додаткових даних щодо обміну алелів або селекційних даних.
- Слід провести систематичне дослідження впливу ліній (напр., лінії 3 для FQ і лінії 1 для PMD і PZA (16, 17, 103)) і гомоплазії, які можуть бути сигналом добору (64, 104).

Більш стратегічний підхід до збирання даних, організації додаткового тестування та тлумачення результатів для максимізації корисності гТМЧ:

- Щоб підтримати такий підхід, ВООЗ у співпраці з FIND створила [глобальну базу знань щодо секвенування ТБ](#) як репозиторій пов'язаних наборів даних щодо фенотипів і генотипів зі зручними аналітичними панелями й функціями для перегляду та подання запитів. Портал підтримуватиме збирання даних від глобальних партнерів для майбутніх оновлень каталогу. Очікується, що він буде готовий до використання до кінця 2023 р. та доступний у [базі знань щодо секвенування ТБ](#). По додаткову інформацію потенційним надавачам даних слід звертатися до Глобальної програми боротьби з ТБ ВООЗ (tbsequencing@who.int).
- Необхідно збирати і чутливі, і стійкі результати фТМЧ, щоб уникнути завищення PPV і потенційного встановлення помилкових зв'язків зі стійкістю. З огляду на частоту мутації *Rv0678* Met146Thr в Есватіні, зібрати додаткові неупереджені результати для цієї мутації особливо важливо (29).
- Мутації групи 3, які можуть призвести до найбільшого потенційного збільшення чутливості, повинні бути пріоритетом, особливо якщо вони є гомопластичними.
- Потрібні додаткові ізоляти з країн і ліній комплексу МБТ, які наразі недостатньо представлені.
- Слід дослідити винятки з «додаткових правил класифікації» (таблиця 1), які в деяких умовах можуть призвести до значної шкоди. Наприклад, мутація *rpoB* Thr427Ala може не надавати стійкості до RIF, незважаючи на те, що вона розташована в RRDR (33, 105).

Критерії класифікації

- Необхідно провести комплексний аналіз для PMD, щойно стане доступною КК, схвалена ВООЗ (17).
- Необхідно оцінити дійсність використаних граничних значень, особливо у разі зміни дозування антибіотиків (напр., якщо рекомендована вища доза RIF(4)).
- Принципи пріоритизації категорійних результатів фТМЧ замість результатів щодо МІК, отриманих за допомогою того самого методу, та виключення неузгоджених результатів фТМЧ, можливо, доведеться переглянути. Це стало очевидним у ході аналізу мутації *Rv0678 Met146Thr*.
- Розрахунки в таблиці А.3 демонструють, що рідкісні мутації стійкості в неосновних генах, імовірно, відіграють важливу роль для деяких ключових препаратів (напр., мутації в *Rv0678* для BDQ). Можливо, доведеться затвердити менш суворі критерії класифікації, схожі на «пом'якшені» порогові значення, вже схвалені для *rpsA* (рис. 9).
- Альтернативні підходи, такі як регресійний аналіз, будуть необхідні для класифікації маркерів стійкості, які за визначенням мають низьку PPV|один. (напр., компенсаторних механізмів, таких як *ahpC*, або мутацій стійкості, які зазвичай зустрічаються в поєднанні).
- Відбір генів і відповідних регуляторних ділянок слід переглянути з урахуванням останніх наукових даних. Наприклад, роль гена *Rv1979c* у стійкості до BDQ та CFZ була поставлена під сумнів, тоді як *Rv1453* може відігравати роль у стійкості до CFZ (13, 106, 107). Крім того, нещодавно було виявлено, що *dprE2* (*Rv3791*) є спільним цільовим геном для аналізу для DLM і PMD, ген *fusA1* (*Rv0684*), можливо, слід розглядати в рамках аналізу для KAN/AMK, а ген *mshC* (*Rv2130c*) може бути релевантним для ETO/INH та (84, 108).

Біоінформатичний конвеєр

- Великі інсерції, такі як інсерція *IS6110*, яка може спричиняти стійкість до кількох препаратів, включно з BDQ, не можуть бути достовірно виявлені за допомогою поточного конвеєра (109, 110). Крім того, деякі невеликі зміни всередині рамки зчитування іноді реєструються як два зсуви рамки зчитування, що призводить до невідповідного застосування додаткового правила класифікації щодо мутацій ВФ, напр., зміни *katG* у зразках «2020 DNA6» та «2020 DNA10» у рамках схеми зовнішнього оцінювання якості у 2020 р. (48).
- Наразі аналіз на рівні нуклеотидів замість амінокислот проводився лише для *aftA*, *fabG1* і *furA*, оскільки мутації в цих генах можуть впливати на експресію генів стійкості в напрямку до 3'-кінця молекули (49, 54, 111). Такий аналіз можна поширити на інші трансльовані гени за наявності доказів добору синонімічних мутацій (напр., якщо вони є гомопластичними) (112–114).
- Припущення щодо того, що різні зміни нуклеотидів, які призводять до однакових замін амінокислот, мають однаковий ефект, можливо, доведеться переглянути (64, 115).
- Конвеєр слід адаптувати для аналізу даних секвенування нового покоління, отриманих із використанням інших геномних технологій, ніж Illumina, наприклад, технологій Oxford Nanopore.

Слід розробити **інструкції** щодо того, яке підтверджувальне тестування, якщо воно необхідне, слід проводити в разі виявлення маркера стійкості, та як поводитися з неузгодженими результатами, якщо результати фТМЧ свідчать про чутливість ізоляту (тобто, до якої міри комплексний еталонний стандарт повинен бути схваленим для застосування в лікуванні окремих пацієнтів (30, 33)). Для кожного механізму та/або мутації слід враховувати відносний вклад наведених нижче факторів.

- Добре відомо, що при застосуванні традиційних тест-систем для гТМЧ можна отримати хибно стійкі або хибно чутливі результати через характерні обмеження основної технології (напр., деякі мутації можуть бути пропущені, навіть якщо вони є цілями аналізу; низьке бактеріальне навантаження може впливати на точність (30, 116–118)). Також можуть існувати обмеження, характерні для певних технологій секвенування нового покоління (розділ 3.2). Виробники технологій секвенування, розробники й користувачі тест-систем повинні повідомляти ВООЗ та інші відповідні сторони про підозрювані проблеми (напр., позиції, які більш схильні до помилок секвенування). Результати дослідження таких проблем повинні своєчасно надаватися користувачам (116, 119).
- Слід оцінювати відтворюваність результатів фТМЧ, точність використаного граничного значення та превалентність стійкості.
- Слід провести дослідження щодо того, чи призводить мутація до МІК, що є близькими до граничного значення.
- Класифікація деяких мутацій відповідно до додаткових правил класифікації або попередніх рішень ВООЗ може бути неправильною. Наприклад, нонсенс-мутація, розташована за один кодон до фактичного стоп-кодону *katG*, навряд чи надаватиме стійкості до ІНН. Такі винятки можна виключити з додаткових правил класифікації, додавши їх до групи 4 або 5, залежно від якості доказів.
- Необхідно дослідити, чи може епістаз перешкоджати тлумаченню мутації в генах, інших ніж *Rv0678* та промотор *eis*. Наприклад, природна гіперекспресія *myoA* (*Rv3083*) у деяких ізолятів може нейтралізувати мутацію ВФ в *ethA*, хоча на сьогоднішній день це ще не було описано (97).

5 Методи

5.1 Огляд

Для розробки другого видання важливе значення мали чотири основні компоненти.

1. Високоякісне фТМЧ

Дані ТМЧ підбиралися вручну, щоб забезпечити використання найкращих доступних фенотипових даних як еталонного стандарту для встановлення зв'язків між генотипом і фенотипом. Оскільки протягом періоду збирання даних використовувалися різні методи ТМЧ, та оскільки схвалені ВООЗ КК змінювалися з часом, фенотипові методи були впорядковані від схвалених ВООЗ методів (найвищий рейтинг) до не схвалених методів (найнижчий рейтинг); методи, схвалені ВООЗ, були впорядковані від найновішого (найвищий рейтинг) до найстарішого (найнижчий рейтинг). Для даних про ізоляти з декількома фенотипами використовувалася ієрархія, у якій найновіші методи ТМЧ, схвалені ВООЗ, займали найвищу позицію, а старіші або не схвалені ВООЗ методи займали нижчу позицію. Також було включено великий набір даних щодо ТМЧ до BMD, який надав важливі дані щодо нових та перепрофільованих препаратів. Оскільки метод і критерії його тлумачення не були переглянуті або схвалені ВООЗ, результати, що ґрунтуються лише на таких даних, були класифіковані в каталозі як «проміжні» зв'язки.

2. Високоякісне стандартизоване WGS для генерування неупереджених даних секвенування

В аналіз були включені лише дані WGS, згенеровані з використанням приладів Illumina. Такі платформи секвенування нового покоління наразі є найбільш широко використовуваними в усьому світі. Таким чином забезпечується максимальна стандартизація неопрацьованих вихідних даних секвенування, отриманих із використанням різних інструментів секвенування нового покоління Illumina. Вихідний файл із неопрацьованими зчитуваннями секвенування використовувався як відправна точка для біоінформатичного аналізу.

3. Комплексний біоінформатичний конвеєр для виявлення та анотування варіантів

Щоб забезпечити уніфіковану ідентифікацію мутацій в усіх неопрацьованих даних секвенування, для опрацювання даних шляхом перевірок якості, узгодження зчитувань із еталонним геномом *M. tuberculosis* H37Rv та ідентифікації варіантів використовувався єдиний біоінформатичний конвеєр на основі архітектури «Clockwork» (<https://github.com/iqbal-lab-org/clockwork>) (120). Конвеєр був розроблений для максимізації виявлення як одонуклеотидних поліморфізмів, так і невеликих інсерцій і делецій довжиною до 15 п. о. Конвеєр також генерував значення глибини і охоплення секвенування для кожного зразка, щоб на наступних етапах можна було застосовувати фільтри контролю якості. Для другого видання також були ідентифіковані масштабні делеції довжиною до 100 тисяч п. о. за допомогою додаткового інструмента у відкритому доступі (121).

4. Валідований алгоритмічний підхід для статистичного аналізу зв'язків варіантів із фенотипами

Після цього узгоджені та підібрані фенотипові і генотипові дані були опрацьовані в рамках багатоетапного алгоритму, який спочатку використовувався для ідентифікації нейтральних мутацій (не пов'язаних зі стійкістю). Після маскування нейтральних мутацій від подальшого аналізу алгоритм ідентифікував ізоляти комплексу МБТ з одиничними мутаціями — єдиними мутаціями, що залишалися серед генів-кандидатів (обраних робочою групою як такі, що мають найвищу передтестову ймовірність бути пов'язаними зі стійкістю до певного препарату, таблиця 21). Після цього проводився статистичний аналіз усіх мутацій та відповідних фенотипів для класифікації за рівнем довіри, у тому числі визначення OR і PPV зв'язку варіанта з фенотиповою стійкістю. Оскільки набір даних був великим і неоднорідним, були застосовані суворі критерії, та, у відповідних випадках, межі 95% ДІ враховувалися разом із відповідними статистичними даними.

Біоінформатичний конвеєр та алгоритми для ідентифікації «пов'язаних» і «не пов'язаних» зі стійкими фенотипами варіантів були адаптовані на основі підходів, розроблених Міжнародним консорціумом комплексного прогнозування лікарської стійкості туберкульозу (CRuPTIC) (22); метод класифікації за рівнем довіри був розроблений для проєкту «Seq&Treat» (6, 122). Усі ці елементи були детально описані в першому виданні каталогу (14).

Для другого видання методи були вдосконалені та оптимізовані в ході серії зустрічей міжнародної групи експертів-консультантів із секвенування, біоінформатики, біостатистики та мікобактеріології. Методи були запропоновані, адаптовані та доопрацьовані в рамках вебінарів та комунікації електронною поштою через обмеження на подорожі під час пандемії коронавірусної хвороби-2019. Детальна інформація про методи і зміни наведена нижче.

5.2 Переглянута обчислювальна архітектура

Однією з другорядних, але все ще критично важливих цілей другого видання каталогу було забезпечення більш централізованого, ефективного, стабільного робочого процесу для майбутніх переглядів каталогу з мінімальною потребою в практичній роботі. У ході розробки першого видання (14) усі фенотипові й генотипові дані та всі обчислювальні процеси, у тому числі біоінформатичне опрацювання даних секвенування та статистична класифікація варіантів, базувалися на академічному високопродуктивному обчислювальному кластері з обмеженим доступом. Для розробки другого видання всі дані та обчислювальні процеси були передані до хмарного сервісу під керівництвом ВООЗ і адаптовані для роботи в загальнодоступному хмарному середовищі. Було розроблено нову схему реляційної бази даних для розміщення даних у хмарному середовищі ВООЗ. Схема була призначена для включення інформації від зразків і пов'язаних із ними даних секвенування до результатів виявлення генотипів, ідентифікованих після біоінформатичного опрацювання даних. Повна реляційна модель необхідних змінних для наступних етапів біоінформатичного опрацювання даних та статистичного аналізу допомогла сформувати надійну, доступну, прозору і відтворювану службу. PostgreSQL було обрано як систему управління реляційною базою даних із відкритим кодом. Були використані таблиці з формату бази даних BioSQL із відкритим кодом (<https://github.com/biosql/biosql>) та відповідний набір інструментів, щоб завантажити еталонний геном і анотацію у пов'язану таблицю. Після цього були включені додаткові таблиці для конкретного дослідження генетичних варіантів та їх зв'язку з фенотипами. Повне визначення таблиці бази даних (під назвою GenPhenSQL) доступне для перегляду та розповсюдження за адресою <https://github.com/GTB-tbsequencing/mutation-catalogue-2023>.

У другому виданні база даних GenPhenSQL використовувалася для надання всіх вхідних даних для подальшого обчислювального аналізу, починаючи з біоінформатичного опрацювання даних секвенування.

5.3 Джерела даних

Для першого видання були агреговані дані з різних джерел: успадковані набори даних із публікацій та ініціатив консорціуму й дані, отримані за результатами прямого подання даних у відповідь на публічні заклики до внесків Глобальної програми боротьби з ТБ ВООЗ. Мінімальні допустимі фенотипові дані включали метод фТМЧ і категорійний результат (стійкий, чутливий або помірно чутливий), але також збиралися діапазони МІК у табличному або простому текстовому форматі, за наявності. Дані фТМЧ і дані щодо МІК були зібрані в табличному форматі та вставлені в базу даних GenPhenSQL як спеціальні скрипти видобування-перетворення-завантаження, створені в Python/Pandas. База даних GenPhenSQL щодня синхронізувалася з базами даних Міжнародної співпраці баз даних нуклеотидних послідовностей з метою об'єднання поданих даних фТМЧ і даних щодо МІК, пов'язаних із загальнодоступними даними секвенування. Для цієї мети використовувався загальнодоступний

інтерфейс API системи ENTREZ Національного центру біотехнологічної інформації для баз даних BioSample та Sequence Read Archive. Отже, скрипт видобування-перетворення-завантаження може приймати дані фТМЧ або дані щодо МІК із ідентифікаторами зразків безпосередньо з Національного центру біотехнологічної інформації або Європейського архіву нуклеотидів. Також приймалося пряме подання приватних даних секвенування. Походження даних секвенування (приватні чи загальнодоступні) фіксувалося у GenPhenSQL для забезпечення правильного пошуку неопрацьованих даних під час виконання аналітичного робочого процесу. За можливості перевага надавалася поданим даним, які були безпосередньо пов'язані з загальнодоступними даними секвенування. Якщо надавачі даних обирали приватне пряме подання даних секвенування, приймалися лише неопрацьовані файли у форматі FASTQ для забезпечення можливості опрацювання всіх зразків за допомогою одного біоінформатичного конвеєра. У кількох випадках, коли були доступні лише файли у форматі BAM, вони конвертувалися назад у формат FASTQ за допомогою SAMtools.

5.4 Підбір даних фТМЧ

Усі результати фТМЧ, пов'язані з ізолятами комплексу МБТ, для яких також були доступні дані WGS, були зіставлені та проаналізовані. Враховувалися категорійні дані фТМЧ (стійкий, чутливий або помірно чутливий) та/або дані щодо МІК. Результати фТМЧ категорії «помірно чутливий» були перетворені на бінарні результати (С або Ч) або виключені відповідно до додаткових правил класифікації, затверджених робочою групою. Дані щодо МІК були перетворені на категорійні бінарні результати (С або Ч) відповідно до КК, що відповідають використаному методу фТМЧ, як описано нижче. Потім дані фТМЧ були стратифіковані на вісім категорій відповідно до рівня схвалення методу ВООЗ, як детально описано нижче та узагальнено на рис. 6.

Категорія 1. Методи фТМЧ, наразі схвалені ВООЗ (ВООЗ ПОТОЧНІ)

Категорійні результати фТМЧ, проведеного з використанням середовища Левенштейна-Єнсена (LJ), агару Міддлбрука 7Н10 (7Н10), агару Міддлбрука 7Н11 (7Н11) і MGIT, вважалися «поточними», якщо використовувалися значення КК з останнього опублікованого посібника з ТМЧ ВООЗ (123), за деякими винятками, наведеними нижче. Для цього каталогу використовувалися оновлені КК для RIF 2021 р. (4). Результати для офлоксацину (OFX) і KAN вважалися «поточними», якщо вони ґрунтувалися на КК, наведених у технічному звіті ВООЗ 2018 р. (15). Хоча KAN більше не рекомендований для лікування ТБ, він був включений до каталогу, оскільки відповідні дані містять корисну інформацію про вплив мутацій промотора *eis* і *rrs* 1402С>Т на результати для АМК (15, 16). Аналогічно, хоча ВООЗ більше не рекомендує тестування на OFX, щоб забезпечити відсутність його клінічного застосування, фТМЧ для виявлення стійкості до OFX у концентрації x еквівалентне тестуванню для LFX у концентрації $x/2$, оскільки OFX складається з рівних кількостей активного L-ізомеру OFX (тобто LFX) і значною мірою неактивного D-ізомеру, що відображається в значеннях КК для цих двох препаратів (15). З цієї причини та з огляду на те, що тестування для OFX все ще проводилося на середовищах, схвалених ВООЗ, результати фТМЧ для OFX і LFX були об'єднані та представлені як результати для LFX у таблицях мутацій у цьому звіті. Аналогічно, результати фТМЧ для ЕТО та РТО були об'єднані та представлені як результати для ЕТО. Для MFX також були розглянуті КК, не схвалені ВООЗ, які були нижчими ніж попередні значення КК ВООЗ, але вищими, ніж поточні значення КК ВООЗ, оскільки такі результати з кодом «pop_WHO_CC_SR» (не_ВООЗ_КК_СЧ) вважалися більш точними, ніж результати на основі попередніх значень КК ВООЗ (15). У деяких випадках доводилося припускати, що фТМЧ проводилося пропорційним методом із правильною критичною пропорцією, оскільки така інформація не збиралася систематично в усіх надавачів даних. На практиці таке припущення, ймовірно, було правдивим для більшості результатів (тобто лише невелика кількість досліджень на середовищі LJ могла бути проведена за допомогою методу коефіцієнта стійкості або абсолютної концентрації). Результати аналізу медикаментозної чутливості методом мікроскопічного дослідження (MODS) з КК 1 мг/л RIF або 0,4 мг/л INH також вважалися «поточними» (124, 125).

Категорія 2. Методи фТМЧ, які раніше були схвалені ВООЗ (ВООЗ МИНУЛІ)

Ця категорія включає результати фТМЧ, проведеного з використанням середовища LJ, 7H10, 7H11, MGIT або BACTEC™ 460, отримані на основі застарілих КК ВООЗ, або щодо яких було повідомлено тільки те, що вони ґрунтувалися на КК ВООЗ, без зазначення концентрації препарату, що використовувалася для тестування, — у такому випадку не було зрозуміло, якої КК дотримувалися при тестуванні (126–128). Було зроблено припущення, що використовувався пропорційний метод із правильною критичною пропорцією.

Категорія 3. Інші методи фТМЧ

Ця категорія переважно складалася з дуже великого набору генотипових даних і даних фТМЧ від Консорціуму CRyPTIC, отриманих із використанням нових планшетів для МБ виробництва Thermo Fisher для фТМЧ. Хоча КК Інституту клінічних і лабораторних стандартів для RIF, INH і EMB для планшетів для МБ MYCOTB(I), які також виробляє Thermo Fisher, доступні, планшети для МБ та відповідні КК не схвалені ВООЗ. Для отримання неопрацьованих даних щодо МІК використовувалися два різні планшети CRyPTIC: UKMYC5 і UKMYC6. Дані щодо МІК були перетворені на бінарні результати (С або Ч) з використанням КК, наведених у таблиці 20, а результати фТМЧ отримали код «MYCOTB_MIC» (MYCOTB_MIK) у наборі даних. Ті самі КК також використовувалися для перетворення МІК, отриманих із використанням планшетів MYCOTB(I), на категорійні результати фТМЧ (16). Обґрунтування та способи виведення таких КК описані в інших джерелах (22). Категорія 3 також включала результати фТМЧ, отримані з використанням методів, щодо яких не було зрозуміло, чи відповідають вони поточним або минулим настановам ВООЗ, тому що інформація про КК не була надана, або ж інформація про КК була надана, але не було зрозуміло, чи в дослідженні використовувався 7H10 або 7H11. Крім того, враховувалися стійкі результати, отримані з використанням LJ, 7H10, 7H11, MGIT або BACTEC™ 460 на основі категорійних даних або даних щодо МІК із граничними значеннями, що перевищують останнє значення КК ВООЗ; таким результатам був присвоєний код «Non_WHO_CC_R» (Ne_BOO3_KK_C). Чутливі результати, отримані з використанням LJ, 7H10, 7H11, MGIT або BACTEC™ 460 на основі категорійних даних або даних МІК із граничними значеннями, що є нижчими, ніж останнє значення КК ВООЗ, або дорівнюють йому, були включені з присвоєнням коду «Non_WHO_CC_S» (Ne_BOO3_KK_C).

Таблиця 20. Препарати, протестовані на двох видах планшетів для МБ СРУПТІС, та відповідні КК, що використовувалися для перетворення даних щодо МІК на бінарні категорії «стійкий» або «чутливий»

Група	Препарат	Діапазон концентрацій (мг/л)		КК, що використовувалися для тлумачення результатів як С або Ч (мг/л) ^a
		УКМУС5	УКМУС6	
Препарати першого ряду	RIF	0,06–4	0,03–8	0,5
	INH	0,025–1,6	0,025–12,8	0,1 ^b
	EMB	0,125–8	0,25–32	4 ^c
Група А	LFX	0,125–8	0,12–8	1
	MFX	0,6–4	0,06–4	1
	BDQ	0,016–2	0,008–1	0,25
	LZD	0,03–2	0,06–4	1
Група В	CFZ	0,06–4	0,03–2	0,25
Група С	DLM	0,016–1	0,008–0,5	0,125
	AMK	0,25–8	0,25–16	1
	ETO	0,25–8	0,25–8	4
Інші ^d	KAN	1–16	1–16	4

^a Ні метод, ні КК не схвалені ВООЗ, та деякі КК були поставлені під сумнів (16, 22–25).

^b Еквівалентна КК Інституту клінічних і лабораторних стандартів 0,12 мг/л для планшета МУСОТВ (57).

^c Ідентична КК Інституту клінічних і лабораторних стандартів 4 мг/л для планшета МУСОТВ на основі припущення, що «непереконлива» концентрація 4 мг/л відповідає сфері технічної невизначеності, визначеній Європейським комітетом із тестування чутливості до антимікробних препаратів (21, 57).

^d Препарат більше не схвалений для лікування ТБ.

Категорія 4. Виключені результати фТМЧ

Ця категорія включає всі результати фТМЧ, які не відповідали категоріям 1–3 і були виключені з аналізу.

5.5 Пріоритизація результатів фТМЧ

Оскільки еталонні методи фТМЧ та КК, що використовуються для оцінювання зв'язків генотипу і фенотипу, можуть суттєво впливати на результати статистичних аналізів, було проведено два окремі аналізи зв'язків: спочатку аналіз із використанням лише даних із результатами фТМЧ, віднесеними до категорій 1 і 2 (ВООЗ ПОТОЧНІ та МИНУЛІ), який вважався більш консервативним, але також менш інклюзивним, а потім — аналіз із використанням даних фТМЧ категорій 1, 2 і 3 (УСІ), який вважався менш консервативним та більш інклюзивним. Після завершення незалежних асоціативних обчислень отримані зв'язки, стратифіковані за категорією фТМЧ, були порівняні й протиставлені та наведені в стовпцях на основі баз даних «УСІ» та ВООЗ (ВООЗ ПОТОЧНІ та МИНУЛІ) основної таблиці зі зв'язками мутацій.

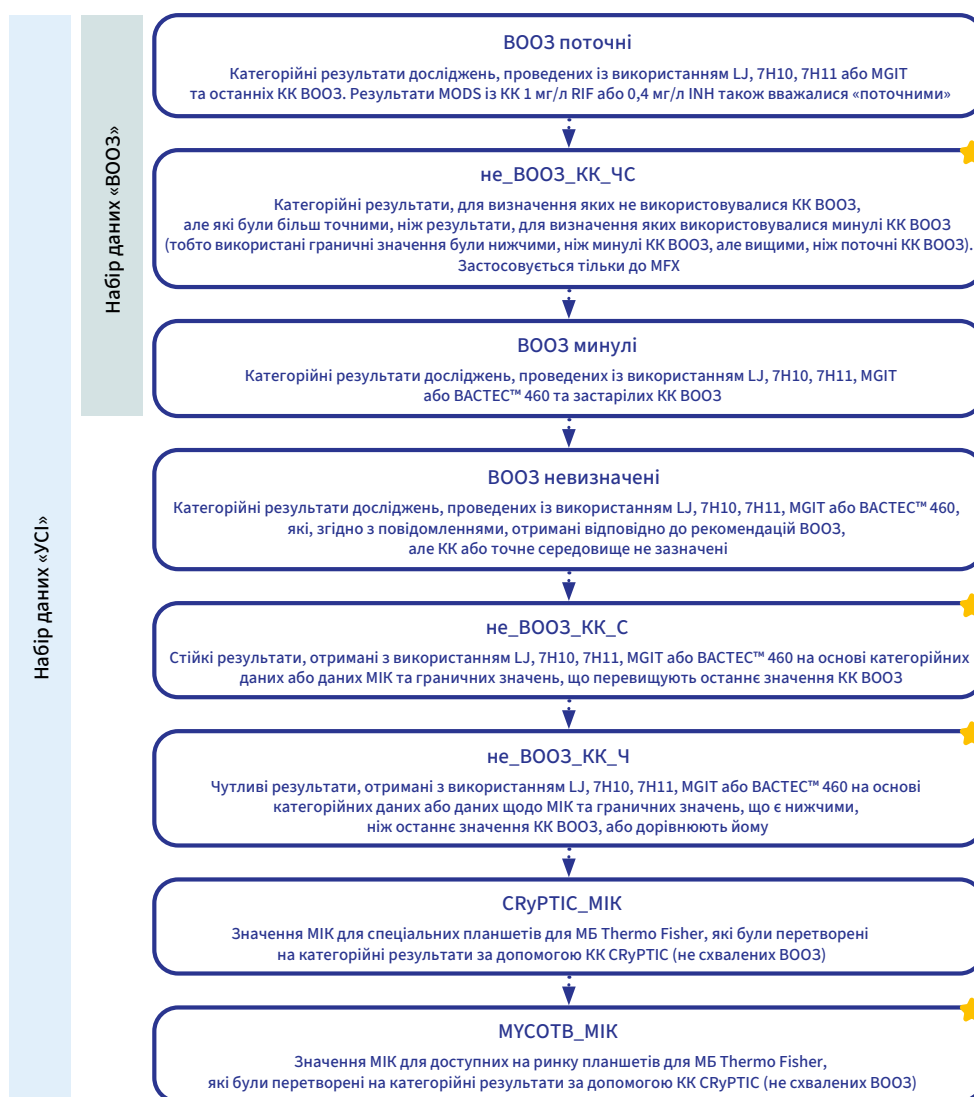
Для багатьох ізолятів комплексу МБТ результати фТМЧ були отримані з використанням більше ніж одного методу. У таких випадках вони були впорядковані за пріоритетністю для включення лише даних фТМЧ, отриманих найактуальнішим схваленим ВООЗ методом, відповідно до такої ієрархії:

- категорія 1 > категорія 2 > категорія 3
- У межах однієї категорії результати фТМЧ, проведеного на твердих середовищах, мали вищий пріоритет, ніж результати досліджень на рідких середовищах, оскільки останні мають більшу ймовірність невиявлення ключових мутацій *groV*, що мають клінічне значення (129).

- Методи, в яких використовуються рідкі середовища, в межах однієї категорії мали таку пріоритетність: MGIT > MODS > BACTEC™ 460 > CRyPTIC, оскільки BACTEC™ 460 більше не використовується, а метод MGIT пройшов більше валідаційних досліджень, ніж MODS.
- Методи, в яких використовуються тверді середовища, в межах однієї категорії мали таку пріоритетність: 7H10 > LJ > 7H11, оскільки доказів на підтримку КК для 7H10 загалом більше.

Така ієрархічна організація дозволила створити стандартизовані набори даних, які включали лише ізоляти, що були досліджені з використанням однакових методів, напр., тільки методів, наразі схвалених ВООЗ (ВООЗ) або будь-якого прийнятного методу ТМЧ (УСІ) (рис. 6). Незважаючи на те, що в наборі даних «УСІ», ймовірно, спостерігалася більша варіативність результатів фТМЧ та фенотипового «шуму», кількість ізолятів у цьому наборі даних була значно більшою, що іноді мало критично важливе значення для виявлення статистично значущого зв'язку між генотипом та спостережуваним фенотипом. Якщо ізолят досліджували кілька разів за допомогою одного й того ж методу (того самого середовища та тієї самої КК), але результати не збігалися, усі неузгоджені результати виключалися, а узгоджені результати розглядалися. Те саме правило застосовувалося до даних щодо МІК, перетворених на бінарні результати.

Рис. 6. Резюме стратифікації та ієрархії результатів фТМЧ



Зірочками позначені зміни в порівнянні з підходом, використаним для першого видання каталогу.

5.6 Аналіз варіантів

Біоінформатичний конвеєр

Незважаючи на те, що біоінформатичний конвеєр для виявлення варіантів для другого видання був адаптований для роботи в публічному хмарному середовищі, більшість етапів аналізу в обох каталогах залишилися незмінними. Картування парних зчитувань було проведено за допомогою програмного пакету для вирівнювання послідовностей Burrows-Wheeler Aligner у порівнянні з однією еталонною послідовністю (GenBank NC_000962.3), а дублікати ПЛР були видалені за допомогою SAMtools. Якщо для одного ізоляту було доступно більше ніж один результат секвенування, результати вирівнювання для кожної пари об'єднувалися перед генотипуванням. Для генотипування використовувався стандартний інструмент виявлення варіантів (*Freebayes*) для виявлення однонуклеотидних поліморфізмів і малих інделів та ще один інструмент виявлення варіантів (*delly*), здатний виявляти великі делеції. Для контролю якості зчитування після вирівнювання присвоювалася таксономічна класифікація за допомогою *kraken*; глобальні статистичні показники секвенування збиралися за допомогою SAMtools, а статистичні дані секвенування для конкретних генів розраховувалися за допомогою *mosdepth*. Наприкінці біоінформатичного опрацювання даних у базу даних GenPhenSQL вводилися чотири типи інформації: усі результати виявлення генотипів, глобальні показники секвенування, показники секвенування для кожного гена та призначені таксономічні класифікації зчитувань після вирівнювання. Схема конвеєра наведена в додатку на рис. А.1.

Інструменти для виявлення варіантів

Результати виявлення генотипів були згенеровані за допомогою двох різних інструментів, які опрацьовують невеликі трансгенні об'єкти окремо: *Freebayes* для генотипів, які, як правило, є коротшими ніж 15 п. о., і *delly* для великих делецій. Усі варіанти, виявлені в понад 20% зчитувань (частка зчитувань, що їх підтверджують), були розглянуті та введені в GenPhenSQL. *Freebayes* — це баєсів інструмент для виявлення генотипів на основі гаплотипів, тому він може опрацьовувати багато послідовних змін нуклеотидів, забезпечуючи належне врахування точкових мутацій, які впливають на один і той самий кодон, на етапі анотації. Перед введенням у GenPhenSQL усі координати варіантів були нормалізовані за нормою *bcftools*; варіанти, які охоплювали кілька нуклеотидів, не розкладалися на окремі варіанти, щоб зберегти точність анотації. Великі делеції вносилися поряд із іншими результатами виявлення генотипів відповідно до координат делеції, визначених *delly*. Для загального контролю якості секвенування для кожного зразка була зафіксована медіана глибини секвенування для повного геному, а також відсоток охопленого геному при 15x, 20x, 25x і 30x покритті. Зразки були включені в аналіз, якщо медіана глибини секвенування була більшою ніж 15x і щонайменше 95% еталонного геному були секвеновані щонайменше 20 разів. Для кожного гена збиралися ті самі показники; вважалося, що ген відсутній у зразку, якщо принаймні один із його нуклеотидів був секвенований менше ніж 10 разів.

Анотування варіантів

Однією з переваг використання реляційної моделі для обчислення було те, що анотування варіантів (що ґрунтується на заданому наборі координат для еталонного геному) можна було виконувати незалежно від ідентифікації генотипів у зразках. На практиці це означало, що для проведення анотування потрібне лише ітеративне видобування нових записів із таблиці «варіантів» у GenPhenSQL. Анотування виконувалося за допомогою *SnpEff* і того самого еталонного геному, а конфігурація — за допомогою файлу анотації в форматі GFF для запису GCF_000195955.2_ASM19595v2 і генетичного коду бактерії (таблиця трансляції 12 у GenBank). Для правильного анотування *dnaA* (*Rv0001*) — першого гена в перетвореній на лінійну форму послідовності — і варіантів його промотора в кінці лінійної послідовності була створена модифікована послідовність, у якій нуклеотиди, розташовані

в кінці еталонної послідовності, були зіставлені з початком послідовності. Анотування на основі цієї модифікованої еталонної послідовності проводилося тільки для промотора *dnaA*. З неопрацьованих результатів анотування, наданих *SnpEff*, спеціальний скрипт Python підбирав деякі виявлені проблеми, наприклад, неправильну номенклатуру Товариства варіацій геному людини (HGVS), для покращення сумісності з інструментами біоінформатичного тлумачення порівняно з першим виданням каталогу (130), та нормалізував інформацію для введення в GenPhenSQL. Між варіантами та анотацією було змодельоване відношення «багато-до-багатьох», оскільки один варіант міг мати різні значення анотації для різних генів, а анотація могла бути пов'язана з більш ніж одним варіантом через дублювання генетичного коду, наприклад, випадки, коли різні зміни нуклеотидів призводять до того самого міссенс-варіанта. Після нормалізації та введення в базу даних таблиця анотацій включала прогнозований ефект виявленого варіанта (напр., міссенс- або синонімічний варіант) на розглянутий ген або білок, а також орієнтовну анотацію номенклатури HGVS, присвоєну *SnpE* такому ефекту. Що стосується анотацій для варіантів делеції, виявлених *delly*, один запис анотації вводився для кожного гена, який повністю потрапляв у зону делеції. Значенням прогнозованого ефекту («predicted_effect») зазначалося видалення ознаки («feature_ablation»).

Видобування даних

Правила встановлення ієрархії та пріоритизації для класифікації даних фТМЧ і даних щодо MIK базувалися на механізмі для масштабного аналізу даних із відкритим кодом *Apache Spark* і його реалізації в Python (*PySpark*). Контроль якості для кожного зразка і для кожного гена також забезпечувався за допомогою *PySpark*, як і перетворення неопрацьованої інформації щодо анотації варіантів, введеної в GenPhenSQL.

Метою підбору варіантів було однозначно пов'язати генотипи, ідентифіковані у зразках, із передбаченими змінами в класифікованих за рівнями генах, включених до асоціативного списку зв'язків зі стійкістю (таблиця 21). Для кожного гена стійкості були визначені відповідні промотори та/або ділянки, розташовані в напрямку до 5'-кінця молекули, відповідно до первинної стартової точки транскрипції (таблиця 22). Для кожного варіанта були визначені два елементи інформації із введених вихідних даних *SnpEff* для статистичної класифікації: прогнозований ефект і категорія варіанта. Залежно від контексту, кінцевою одиницею дослідження для алгоритму класифікації міг бути білок, закодований геном (для міссенс-мутацій, зсувів рамки зчитування або інсерцій чи делецій всередині рамки зчитування, включених у кодувальну послідовність), або варіант самого гена чи мРНК (для некодувальних генів, синонімічних або міжгенних варіантів). Усі можливі значення та приклади наведені в таблиці 23.

Таблиця 21. Гени-кандидати на надання стійкості

Препарат	Рівень 1	Рівень 2	Джерела
INH	<i>fabG1</i> (Rv1483), <i>inhA</i> (Rv1484), <i>katG</i> (Rv1908c), <i>furA</i> (Rv1909c), <i>ahpC</i> (Rv2428)	<i>dnaA</i> (Rv0001), <i>Rv0010c</i> , <i>mshA</i> (Rv0486), <i>hadA</i> (Rv0635), <i>Rv1129c</i> , <i>Rv1258c</i> , <i>ndh</i> (Rv1854c), <i>Rv2752c</i> , <i>glpK</i> (Rv3696c)	49, 111, 131–141
RIF	<i>rpoB</i> (Rv0667)	<i>nusG</i> (Rv0639), <i>rpoC</i> (Rv0668), <i>Rv1129c</i> , <i>Rv2477c</i> , <i>Rv2752c</i> , <i>lpqB</i> (Rv3244c), <i>mtrB</i> (Rv3245c), <i>mtrA</i> (Rv3246c), <i>rpoA</i> (Rv3457c), <i>glpK</i>	6, 76, 135, 136, 139–142
EMB	<i>aftA</i> (Rv3792), <i>embC</i> (Rv3793), <i>embA</i> (Rv3794), <i>embB</i> (Rv3795), <i>ubiA</i> (Rv3806c)	<i>embR</i> (Rv1267c), <i>Rv2477c</i> , <i>Rv2752c</i> , <i>glpK</i> , <i>aftB</i>	54, 76, 135, 13–141, 143
PZA	<i>pncA</i> (Rv2043c), <i>clpC1</i> (Rv3596c), <i>panD</i> (Rv3601c)	<i>Rv1258c</i> , <i>rpsA</i> (Rv1630), <i>sigE</i> (Rv1221), <i>PPE35</i> (Rv1918c), <i>Rv3236c</i>	6, 137, 139, 144–146
FQ	<i>gyrB</i> (Rv0005), <i>gyrA</i> (Rv0006)	<i>Rv1129c</i> , <i>Rv2477c</i> , <i>Rv2752c</i> , <i>glpK</i>	6, 76, 136, 140, 141
BDQ	<i>mmpL5</i> (Rv0676c), <i>mmpS5</i> (Rv0677c), <i>Rv0678</i> , <i>atpE</i> (Rv1305), <i>pepQ</i> (Rv2535c)	<i>Rv1979c</i> , <i>lpqB</i> , <i>mtrB</i> , <i>mtrA</i>	13, 76
LZD	<i>rplC</i> (Rv0701), <i>rrl</i> (MTB000020)	<i>tsnR</i> (Rv1644)	13, 76
CFZ	<i>mmpL5</i> , <i>mmpS5</i> , <i>Rv0678</i> , <i>Rv1979c</i> , <i>pepQ</i>	<i>fgd1</i> (Rv0407), <i>fbiC</i> (Rv1173), <i>Rv2983</i> , <i>fbiA</i> (Rv3261), <i>fbiB</i> (Rv3262)	13, 84, 147
DLM	<i>fgd1</i> , <i>ddn</i> (Rv3547), <i>fbiC</i> , <i>Rv2983</i> , <i>fbiA</i> , <i>fbiB</i>	<i>ndh</i>	86, 148
AMK	<i>rrs</i> (MTB000019), <i>eis</i> (Rv2416c), <i>whiB7</i> (Rv3197A)	<i>ccsA</i> (Rv0529), <i>bacA</i> (Rv1819c), <i>Rv2477c</i> , <i>whiB6</i> (Rv3862c)	15, 76, 139, 149
STM	<i>rpsL</i> (Rv0682), <i>Rv1258c</i> , <i>rrs</i> , <i>whiB7</i> , <i>gid</i> (Rv3919c)	<i>bacA</i> , <i>Rv2477c</i> , <i>glpK</i>	6, 76, 137, 149, 150
ETO	<i>mshA</i> , <i>fabG1</i> , <i>inhA</i> , <i>ethA</i> (Rv3854c)	<i>Rv0565c</i> , <i>ndh</i> , <i>Rv3083</i> , <i>ethR</i> (Rv3855)	49, 97, 133, 134, 138, 139, 151, 152
KAN	<i>rrs</i> , <i>eis</i> , <i>whiB7</i>	<i>ccsA</i> , <i>bacA</i> , <i>Rv2477c</i> , <i>whiB6</i>	6, 76, 139, 149
CAP	<i>rrs</i> , <i>tlyA</i> (Rv1694)	<i>ccsA</i> , <i>rrl</i> , <i>bacA</i> , <i>Rv2680</i> , <i>Rv2681</i> , <i>whiB6</i>	6, 76, 135, 139, 153

Таблиця 22. Ділянки, розташовані в напрямку до 5'-кінця молекули/промотори генів-кандидатів на надання стійкості

Ген	Ділянки, розташовані в напрямку до 5'-кінця молекули/промотори	Первинна стартова точка транскрипції	Джерело
<i>aftB</i>	1–129	4268914	154
<i>ahpC</i>	1–93	2726151	131
<i>atpE</i>	1–51	1461045	154
<i>bacA</i>	1–81	2064758	155
<i>ccsA</i>	1–191	619751	155
<i>clpC1</i>	1–106	4040759	155
<i>ddn</i>	1–51	3986844	155
<i>dnaA</i>	1–314	4411270	155
<i>eis</i>	1–84	2715365	156
<i>embA</i>	1–86	4243233	155
<i>embC</i>	1–1982 ^a		
<i>embR</i>	1–103	1417399	155
<i>ethA</i>	1–51	4327473	155
<i>ethR</i>	1–26	4327505	154
<i>fbiA</i>	1–138	3640456	155
<i>fbiC</i>	1–127	1302855	155
<i>fgd1</i>	1–51	490783	155
<i>gid</i>	1–79	4408230	157
<i>glpK</i>	1–52	4139756	155
<i>gyrA</i>	1–35		
<i>gyrB</i>	1–108	5183	155

Ген	Ділянки, розташовані в напрямку до 5'-кінця молекули/промотори	Первинна стартова точка транскрипції	Джерело
<i>hadA</i>	1-51	731930	155
<i>inhA</i>	1-813 ^b	1673440	155
<i>katG</i>	1-532 ^c	2156592	158
<i>mmpS5</i>	1-85 ^d	778965	155
<i>mshA</i>	1-669	574730	155
<i>mtrA</i>	1-376	3627674	155
<i>mtrB</i>	1-50	3626821	155
<i>ndh</i>	1-96	2103087	155
<i>nusG</i>	1-201	734104	155
<i>panD</i>	1-51 та 1838-1949	4046179	155
<i>pepQ</i>	1-51	2860418	155
<i>pncA</i>	1-51	2289241	155
<i>PPE35</i>	1-122	2170683	155
<i>rplC</i>	1-51 та 323-503	800357	154
<i>rpoA</i>	1-536	3878992	154
<i>rpoB</i>	1-263	759595	155
<i>rpoC</i>	1-45		
<i>rpsA</i>	1-100	1833493	155
<i>rpsL</i>	1-234	781377	155
<i>rrl</i>	1-51		
<i>rrs</i>	1-151	1471746	³
<i>Rv0010c</i>	1-156		
<i>Rv0565c</i>	1-78	657497	155
<i>Rv1129c</i>	1-51	1254510	154
<i>Rv1258c</i>	1-58	1407347	155
<i>Rv1979c</i>	1-470	2223583	154
<i>Rv2477c</i>	1-88	2784079	155
<i>Rv2680</i>	1-153	2996003	155
<i>Rv2681</i>	1-2		
<i>Rv2752c</i>	1-51 та 934-984	3067124	155
<i>Rv2983</i>	1-51	3339118	155
<i>Rv3083</i>	1-51	3448504	155
<i>Rv3236c</i>	1-51 та 488-538	3613603	155
<i>sigE</i>	1-51	1364413	155
<i>tlyA</i>	1-51 та 185-236	1917755	155
<i>tsnR</i>	1-51		
<i>ubiA</i>	1-51		
<i>whiB6</i>	1-126	4338596 ^e	
<i>whiB7</i>	1-404	3569032	159

a Включає *aftA*, який був проаналізований на рівні нуклеотидів.

b Включає *fabG1*, який був проаналізований на рівні нуклеотидів.

c Включає *furA*, який був проаналізований на рівні нуклеотидів.

d Включає ділянку, розташовану в напрямку до 5'-кінця молекули, та стартову точку транскрипції *Rv0678* у 778990 (155).

e Стартова точка транскрипції невідома; замість неї була використана позиція 4338596, оскільки відомо, що вставка G в цій позиції впливає на експресію *whiB6* (160).

³ Cortes T, personal communication, 2023.

Таблиця 23. Прогнозовані ефекти та категорії варіантів, що використовуються в алгоритмі для встановлення зв'язків одиничних мутацій

Прогнозований ефект	Формат категорії варіанта	Приклад значень категорії варіанта
видалення ознаки (feature_ablation) ^{a,b}	Постійне значення	делеція
зсув рамки зчитування (frameshift) ^a	Номенклатура HGVS на основі білків	p.Arg158fs
делеція всередині рамки зчитування (inframe_deletion)	Номенклатура HGVS на основі білків	p.Ala136_Ala139del p.Lys766_Asp770delinsAsn
інсерція всередині рамки зчитування (inframe_insertion)	Номенклатура HGVS на основі білків	p.Cys46_Asp47insGly
варіант стартового кодону (initiator_codon_variant) ^c	Номенклатура HGVS на основі нуклеотидів	c.3G>A
місценс-варіант (missense_variant)	Номенклатура HGVS на основі білків	p.Ala277Thr
варіант некодувального екзона транскрипта (non_coding_transcript_exon_variant)	Номенклатура HGVS на основі нуклеотидів	n.1016G>T
втрата старт-кодону (start_lost) ^a	Номенклатура HGVS на основі білків	p.Met1?
набуття стоп-кодону (stop_gained) ^a	Номенклатура HGVS на основі білків	p.Trp36*
втрата стоп-кодону (stop_lost)	Номенклатура HGVS на основі білків	p.Ter215Argext*?
варіант зі збереженням стоп-кодону (stop_retained_variant) ^c	Номенклатура HGVS на основі нуклеотидів	c.1044G>A
синонімічний варіант (synonymous_variant) ^c	Номенклатура HGVS на основі нуклеотидів	c.1212G>A
варіант у напрямку до 5'-кінця молекули від гена (upstream_gene_variant)	Номенклатура HGVS на основі нуклеотидів	c.-134G>T c.-30_-29insGCC

^a Вважається мутацією ВФ. На відміну від першого видання каталогу, індели всередині рамки зчитування були виключені з цієї категорії, оскільки вони з меншою ймовірністю спричиняють фенотип ВФ.

^b Присвоюється у випадках видалення всього гена.

^c Вважається мовчазним варіантом.

Скрипт видобування-перетворення-завантаження в *PySpark* для генерування вхідних даних для алгоритму для одиничних мутацій та алгоритму класифікації був розроблений відповідно до таких правил:

- Мутації в промоторах і ділянках, розташованих у напрямку до 5'-кінця молекули, були проаналізовані через потенціал змінювати експресію генів стійкості, розташованих у напрямку до 3'-кінця молекули від них. Тому всі мутації в таких ділянках тлумачилися за допомогою системи *номенклатури HGVS на основі нуклеотидів*, навіть якщо вони збігалися з генами, що кодують білки, у напрямку до 5'-кінця молекули, які не вважалися генами стійкості.
- Різні генетичні зміни в генах стійкості (таблиця 21), які мали однаковий вплив зі зміною білка, класифікувалися та тлумачилися за допомогою стандартної системи найменування на основі білків — *номенклатури HGVS на основі білків*. Три гени стійкості (*aftA*, *fabG1* і *furA*) були проаналізовані з використанням системи *номенклатури HGVS на основі нуклеотидів*, тому що варіанти в цих регіонах потенційно можуть впливати на експресію генів стійкості у напрямку до 3'-кінця молекули (тобто вони вважалися частиною ділянок, розташованих у напрямку до 5'-кінця молекули/промоторів *embC*, *inhA* і *katG* відповідно, таблиця 22) (49, 54, 111).
- Генетичні зміни, які спричиняють зсув рамки зчитування в тій самій позиції генетичного коду, також класифікувалися та тлумачилися за допомогою системи *номенклатури HGVS на основі білків*.
- Синонімічні зміни, які не змінюють білок, розглядалися окремо та тлумачилися за допомогою системи найменування на основі нуклеотидів (*номенклатури HGVS на основі нуклеотидів*).
- Прогнозовані ефекти «synonymous_variant», «initiator_codon_variant» (мутації, які змінюють стартовий кодон на інший стартовий кодон у бактерій) та «stop_retained_variant» розглядалися в алгоритмі для одиничних мутацій та алгоритмі класифікації як мовчазні (таблиця 23).

- Послідовні точкові мутації, які охоплюють кілька нуклеотидів, аналізувалися разом, тільки якщо вони виникали в одному кодоні та спричиняли зміни білка. Точкові мутації в різних кодонах завжди розглядалися окремо в рамках відповідного кодону. Наприклад, одна рідкісна послідовна точкова зміна в *groV* (варіант, що виникає в геномній позиції 761138 і призводить до заміни нуклеотидної послідовності CCACA на GTCCC) тлумачилася як три різні одиниці: одна синонімічна зміна в кодоні 444, один міссенс-варіант у кодоні 445 (p.His445Ser) і один міссенс-варіант у кодоні 446 (p.Lys446Gln).
- Послідовні зміни нуклеотидів у некодувальних послідовностях оцінювалися окремо.
- Перші амінокислоти, кодовані неканонічними старт-кодонами у бактерій, були виправлені на метіонін. Хоча такі неканонічні старт-кодони кодують інші амінокислоти, ніж метіонін, в усіх інших місцях у нуклеотидній послідовності гена трансляція завжди ініціюється спеціальною тРНК, зв'язаною з формілметіоніном (161–163).

Скрипти перетворення для цих методів доступні за посиланням: <https://github.com/GTB-tbsequencing/mutation-catalogue-2023>.

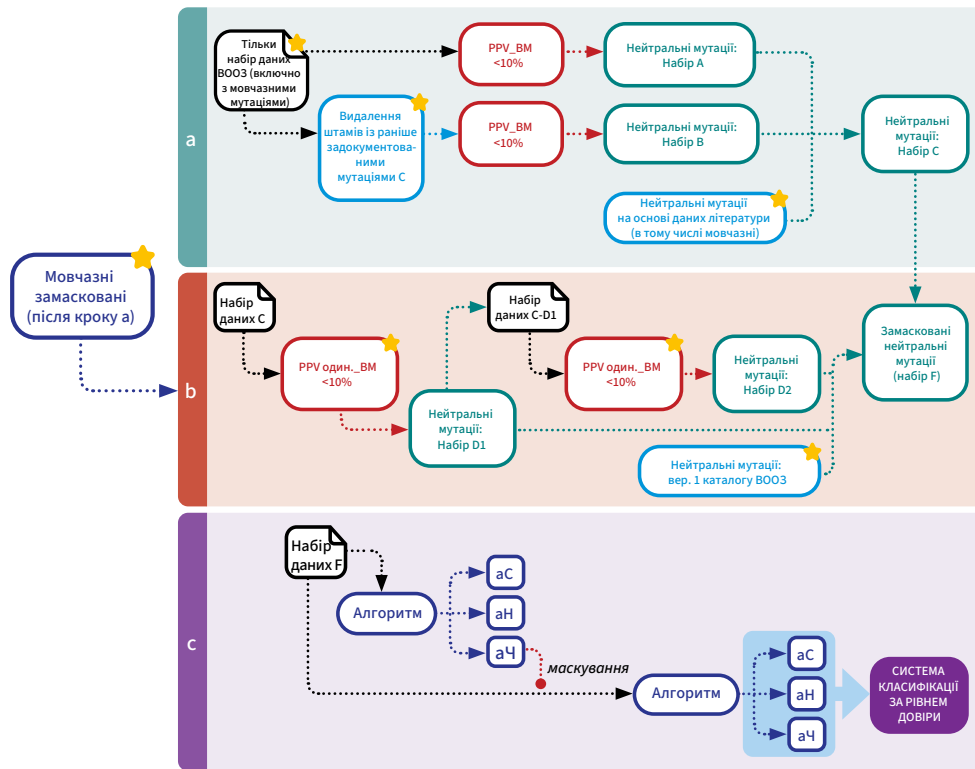
5.7 Дослідження зв'язків

Одиничні мутації — алгоритмічний метод ідентифікації одиничних мутацій

Друге видання каталогу окремих мутацій, які мають незалежний зв'язок зі стійкістю, було створене за допомогою методу, який був застосований до бактерій комплексу МБТ у 2015 р. (12) і адаптований у 2021 р. для створення першого каталогу мутацій (14). Підхід нагадує алгоритм «визначених дефектів», що використовується в тестуванні груп, уперше застосований у 1943 р. (164, 165). У ході опрацювання геномних даних бактерій комплексу МБТ він використовується для охарактеризування ефектів конкретних мутацій у різних генах і промоторах, які з високою ймовірністю пов'язані з експресією фенотипової стійкості. Відхилення від опублікованого методу (12) описані нижче.

Алгоритм, представлений на рис. 7, використовується для охарактеризування варіантів як таких, що визначають стійкість (алгоритмічно стійкі або «аС»), або таких, що сумісні з чутливістю (алгоритмічно чутливі або «аЧ»). Мовчазні мутації вважалися нейтральними («аЧ»). Перед кроком b проводилося їх маскування. Будь-який немовчазний варіант, який виявлявся єдиним варіантом у відповідних ділянках, що визначають стійкість (тобто одиничним варіантом), у фенотипово стійкого ізоляту, був класифікований як «аС». Будь-який немовчазний варіант, який був виявлений загалом або як одиничний варіант тільки у фенотипово чутливих ізолятів, був класифікований як «аЧ». Будь-яка немовчазна мутація, яку не можна було охарактеризувати як «аС» або «аЧ», наприклад, мутація, яка ніколи не зустрічалася як одинична і не спостерігалася ні у фенотипово чутливих, ні у фенотипово стійких ізолятів, була класифікована як алгоритмічно невизначена («аН»). Далі отримані одиничні мутації були класифіковані за допомогою алгоритму класифікації (розділ 5.8).

Рис. 7. Кроки алгоритму для одиничних мутацій для визначення нейтральних мутацій (a і b) та кількісного оцінювання зв'язків між генотипом і фенотипом



Зірочками позначені зміни в порівнянні з підходом, використаним у першому виданні каталогу.

Перед запуском алгоритму неопрацьовані дані були підготовлені для аналізу.

1. Відбір генів-кандидатів і промоторів

Щоб алгоритмічний підхід був успішним, необхідно досліджувати відносно короткі генетичні послідовності. У методі, опублікованому в 2015 р., досліджувана зона становила 1–8 генів і до 100 довільно визначених п. о. у напрямку до 5'-кінця молекули; така кількість скорочувалася в разі охоплення сусідньої кодувальної послідовності (12). Цільові гени (таблиця 21) та ділянки у напрямку до 5'-кінця молекули і промотори були уточнені порівняно з першим виданням (таблиця 22). Щоб мінімізувати вплив надмірної варіативності геномів на алгоритм, поділ геномних ділянок-кандидатів на два рівні, використаний у першому виданні, був збережений, хоча класифікація деяких генів була скоригована (напр., рівень *ubiA* був підвищений із 2 до 1). Рівень 1 включав послідовності генів і пов'язані з ними промотори, які, як вважається, з найбільшою ймовірністю містять мутації стійкості. Рівень 2 включав решту генів-кандидатів і пов'язаних із ними промоторів, які, як вважається, мають нижчу, але все ще обґрунтовану передтестову ймовірність наявності мутацій стійкості.

2. Дефекти секвенування та частка зчитувань, що підтверджують варіанти

У разі виявлення дефектів секвенування, які не можна було пояснити результатами виявлення делецій, згенерованими *delly* або *Freebayes*, інформація вносилася в алгоритм класифікації, як і всі варіанти, ідентифіковані принаймні у 25% зчитувань для конкретного зразка. Таким чином забезпечувалося, щоб виконання алгоритму з $\geq 75\%$ як пороговим значенням частоти для виявлення мутацій не призводило до виявлення помилкових одиничних мутацій. Наприклад, мутація *gyrA* з частотою варіанта 80% не могла бути одиничною мутацією, якщо вона виникала разом з іншою мутацією *gyrA* з частотою 30% у тому самому зразку.

3. Контроль якості

Помилкове маркування зразків є відносно поширеним явищем, що може призводити до помилкових результатів аналізу на основі алгоритму. Одним зі способів мінімізації такої помилки є виключення з набору даних усіх ізолятів із попередньо встановленою мутацією стійкості, але чутливим фенотипом, тобто ізолятів, чутливий фенотип яких не є достовірним. Відповідно до цієї логіки, ізоляти комплексу МБТ, які мали мутацію *katG* Ser315Thr, що надає стійкості до INH, або мутацію *rpoB* Ser450Leu, що надає стійкості до RIF, але були зареєстровані в наборі даних як такі, що мають «чутливі» фенотипи стосовно відповідного препарату, були виключені з подальшого розгляду на основі припущення, що такі мутації найімовірніше можна пояснити неправильним маркуванням зразків. Тільки для цих двох мутацій був проведений окремий аналіз, що включав усі ізоляти — як фенотипово чутливі, так і стійкі, — щоб забезпечити точне встановлення зв'язків для *katG* Ser315Thr та *rpoB* Ser450Leu.

4. Первинна ідентифікація нейтральних мутацій

Оскільки метою алгоритмічного підходу є ідентифікація конкретних одиничних мутацій, пов'язаних зі стійкістю, попереднім кроком повинна бути ідентифікація якомога більшої кількості «нейтральних» (тобто не пов'язаних зі стійкістю) мутацій та їх маскування для подальшого аналізу. Для ідентифікації нейтральних мутацій був проведений окремий аналіз ізолятів, результати фТМЧ яких відповідали категоріям 1 і 2 (що утворюють набір даних ВООЗ), чотирма способами. У кожному випадку були виконані етапи контролю якості (див. вище), а невизначені результати виявлення основ були замасковані. Будь-яка мутація з НМ 95% ДІ PPV або PPV_один. < 10% вважалася нейтральною. Для забезпечення застосування консервативного підходу фенотипи, унікальні для категорії 3 (тобто не схвалені ВООЗ), не використовувалися для ідентифікації нейтральних мутацій.

Ідентифікація нейтральних мутацій проводилася поетапно, як описано нижче та показано на рис. 7a і 7b.

(i) $PPV = \frac{\text{Наявна_С}}{\text{Наявна_С} + \text{Наявна_Ч}}$ Для кожної мутації була розрахована PPV.

(ii) PPV була розрахована для кожної мутації після видалення ізолятів, які містили одну з кількох раніше задокументованих мутацій стійкості, що визначаються як:

- будь-які мутації, за винятком інделів, віднесені до групи 1/2 у першому виданні;
- усі несинонімічні мутації та індели в RRDR (кодони 426–452 *rpoB*-RIF);
- будь-які мутації ВФ у неосновних генах рівня 1 (таблиця 21), у яких принаймні деякі мутації ВФ, як відомо, надають стійкості; та
- будь-які мутації, окрім мовчазних, у *Rv0678* (для BDQ і CFZ).

(iii) До результатів (i) і (ii) було додано перелік мутацій, ідентифікованих конкретно як нейтральні на основі даних із літератури щодо RIF, INH, EMB і PZA (107), а також для BDQ (166, 167).

Нейтральні мутації були замасковані для всіх наступних аналізів; при цьому мовчазні мутації не класифікувалися як нейтральні у кроках (i) або (ii).

(iv) $PPV_один. = \frac{\text{Наявна_один_С}}{\text{Наявна_один_С} + \text{Наявна_один_Ч}}$ PPV_один. була розрахована для кожної мутації, яка залишалася єдиною мутацією в наборі генів-кандидатів після маскування нейтральних мутацій, ідентифікованих у кроках (i), (ii) та (iii).

(v) PPV_один. була розрахована для кожної мутації, яка залишалася єдиною мутацією в наборі генів-кандидатів після маскування нейтральних мутацій, ідентифікованих у кроках (i)–(iv).

Потім до результатів було додано перелік мутацій, конкретно ідентифікованих у першому виданні як нейтральні; нейтральні мутації були замасковані для всіх подальших аналізів.

Виконання алгоритму для ідентифікації мутацій, пов'язаних зі стійкістю

Алгоритм виконували окремо для кожної категорії даних фТМЧ (ВООЗ та УСІ). У кожному випадку спочатку проводилися кроки для контролю якості, описані вище; після цього нейтральні мутації, ідентифіковані, як показано на рис. 7a і 7b, разом із мовчазними мутаціями маскувалися перед запуском фінального алгоритму у дві ітерації (рис. 7c).

Пріоритизація цільових генів

Оскільки використаний алгоритмічний підхід був ієрархічним, спочатку досліджувалися послідовності цільових генів рівня 1 (із більшою ймовірністю зв'язку з фенотиповою стійкістю). У випадках стійкого фенотипу, пов'язаного з «aC» або «aH» мутацією, аналіз додаткової послідовності не проводився. Для решти даних були досліджені послідовності генів рівня 2. Було виконано два проходження алгоритму для послідовностей генів рівня 1 (рис. 7c), у рамках яких мутації, охарактеризовані як «aЧ» в першому проходженні, були замасковані під час другого проходження, з метою подальшого охарактеризування одиничних мутацій як «aЧ» або «aC». Послідовності генів рівня 2 оцінювалися лише після другого проходження послідовностей генів рівня 1. Для послідовностей рівня 2 виконувалося лише одне проходження алгоритму через нижчу ймовірність виявлення мутацій стійкості в цих цільових генах.

Валідація та оптимізація алгоритму для одиничних мутацій

Наша довгострокова ціль — ітеративне вдосконалення каталогу мутацій ВООЗ мірою накопичення достатньої кількості нових даних або принаймні щороку. Щоб така робота була сталою, необхідно переконатися, що методи, які використовуються для створення каталогу, є точними та максимально простими, дієвими й економічно ефективними. Зв'язки між генотипом і фенотипом, включені в перше видання, були згенеровані за допомогою алгоритму для одиничних мутацій, запрограмованого в Stata. Завданням для другого видання було зменшення залежності майбутньої роботи над каталогом від запатентованого або ліцензованого програмного забезпечення (напр., Stata), тому незалежний експерт переглянув увесь кодовий набір у Stata та відтворив його в R. Таким чином було забезпечене незалежне кодування алгоритму для одиничних мутацій для валідації оновлених результатів коду Stata, усі з яких пройшли перехресну перевірку для забезпечення однакових проміжних і кінцевих статистичних результатів обох кодів. В остаточних версіях алгоритму для одиничних мутацій у Stata та R усі результати були фактично ідентичними. Для майбутніх каталогів, імовірно, використовуватиметься версія алгоритму для одиничних мутацій із відкритим кодом у R. Що стосується другого видання, обидві версії — в R та у Stata — доступні онлайн (<https://github.com/GTB-tbsequencing/mutation-catalogue-2023>).

Сильні сторони та обмеження алгоритмічного підходу

Сильною стороною алгоритмічного підходу для одиничних мутацій є те, що він є ефективним для створення каталогів (12). Його теоретична основа в контексті групового тестування забезпечує додатковий рівень довіри (164). За умови акценту на наборі послідовностей-кандидатів із високою ймовірністю зв'язку з фенотиповою стійкістю шанси на правильну ідентифікацію одиничних «aC» мутацій збільшуються, хоча існує ризик невиявлення додаткових відповідних послідовностей. В оригінальному методі проводилося маскування всіх філогенетично глибоко вкорінених мутацій; проте в рамках розробки обох каталогів вони маскувалися лише за наявності достатніх доказів їх нейтральності. Таким чином, цей аналіз може бути більш схильним до викривлення результатів через структуру популяції МБТ, але менш схильним до неправильної класифікації, що призводить до довільного маскування неправильних мутацій.

У першому виданні передбачалося, що результати виявлення мутацій із часткою зчитувань, що їх підтверджують, нижчою за порогове значення (раніше 0,9, а тепер 0,75), були дикого типу, та, отже, вони фактично видалялися з аналізу; у другому виданні всі такі мутації були збережені для аналізу. За рахунок поширення невизначеності, пов'язаної з їх наявністю, забезпечувалося, щоб інші мутації в тому самому ізоляті та того самого рівня не були помилково класифіковані як одиничні мутації. Це допомогло запобігти неправильній класифікації мутацій як одиничних за наявності інших потенційних мутацій, хоча й з меншою кількістю зчитувань, що їх підтверджують.

Статистичні дані на підтвердження мутацій стійкості

Кількості стійких і чутливих ізолятів, які мають мутацію та не мають її, було зіставлено в таблицю спряженості розміром 2×2 , щоб оцінити зв'язки між генотипом і фенотипом; на їх основі були обчислені OR за допомогою точного критерію Фішера з відповідними значеннями P відповідно до гіпергеометричного розподілу та ДІ, обчисленими з нормальною апроксимацією. Для контролю багаторазової перевірки використовувалася поправка Бенджаміна-Хохберга з частотою хибно позитивних результатів (FDR) 5%. Передбачалося, що набір гіпотез містить усі мутації, за винятком мутацій, які були визначені як нейтральні в першому виданні, мутацій, які були визначені як нейтральні на основі даних із літератури (107, 166, 167), і мовчазних мутацій. Таку поправку було застосовано, оскільки лише варіанти, які підпадають під одну з перелічених вище категорій, можна було класифікувати як не пов'язані зі стійкістю до розгляду даних, тоді як статус решти мутацій (у тому числі тих, які не були остаточно класифіковані за допомогою алгоритму) визначався тільки після аналізу. Ту саму статистичну процедуру було застосовано до OR одиничних мутацій (OR один.); за її допомогою підраховувалися лише ізоляти з одиничною мутацією замість усіх ізолятів, які мають певну мутацію, та їх кількість порівнювалася з відповідною кількістю ізолятів без такої мутації:

$$\text{OR один.} = \frac{\text{Наявна_один_С}}{\text{Відсутня_С}} / \frac{\text{Наявна_один_Ч}}{\text{Відсутня_Ч}}$$

PPV|один. розраховували для всіх мутацій за такою формулою: кількість разів, коли мутація спостерігалася як одинична в ізоляті зі стійким фенотипом, поділена на суму цієї кількості та кількості разів, коли мутація спостерігалася в ізоляті із чутливим фенотипом. PPV_один. розраховували для всіх мутацій за такою формулою: кількість разів, коли мутація спостерігалася як одинична в ізоляті зі стійким фенотипом, поділена на суму цієї кількості та кількості разів, коли мутація спостерігалася як одинична в ізоляті із чутливим фенотипом.

$$\text{PPV|один.} = \frac{\text{Наявна_один_С}}{\text{Наявна_один_С} + \text{Наявна_Ч}}$$

$$\text{PPV один.} = \frac{\text{Наявна_один_С}}{\text{Наявна_один_С} + \text{Наявна_один_Ч}}$$

95% ДІ розраховували за допомогою методу Клоппера-Пірсона. Потім ці статистичні показники були використані для стратифікації та пріоритизації мутацій в описаному нижче алгоритмі класифікації за рівнем довіри.

Через кроки для контролю якості, виконані перед проведенням цих аналізів, мутації *katG* S315T і *rpoB* S450L обов'язково виявилися б ідеально пов'язаними зі стійкістю до INH і RIF відповідно. Щоб згенерувати реальні дані щодо цих мутацій, був проведений окремий аналіз, у якому мутації, пов'язані з INH та RIF, були повторно проаналізовані без видалення ймовірно неправильно маркованих ізолятів. Із цього аналізу були збережені лише результати для *katG* Ser315Thr і *rpoB* Ser450Leu та замінені на результати для цих мутацій в основному аналізі.

5.8 Класифікація за рівнем довіри

Після ідентифікації варіантів, які були та не були пов'язані зі стійкими фенотипами, за допомогою алгоритму для одиничних мутацій та генерування відповідних статистичних даних щодо зв'язків, як описано в розділі «Дослідження зв'язків» вище, були застосовані набір статистичних порогових значень, щодо яких існує консенсус, і додаткові правила для класифікації за рівнем довіри та проведене ранжування спостережуваних мутацій бактерій комплексу МБТ з метою стратифікації зв'язків на п'ять груп відповідно до сили доказів щодо зв'язку між генотипом і фенотипом та пріоритетності (відповідно до рівня доказів, що його підтверджують) використаного методу фенотипового тестування (див. «Пріоритизація результатів фТМЧ» вище):

Група 1. ПзС

Група 2. ПзС — проміжна

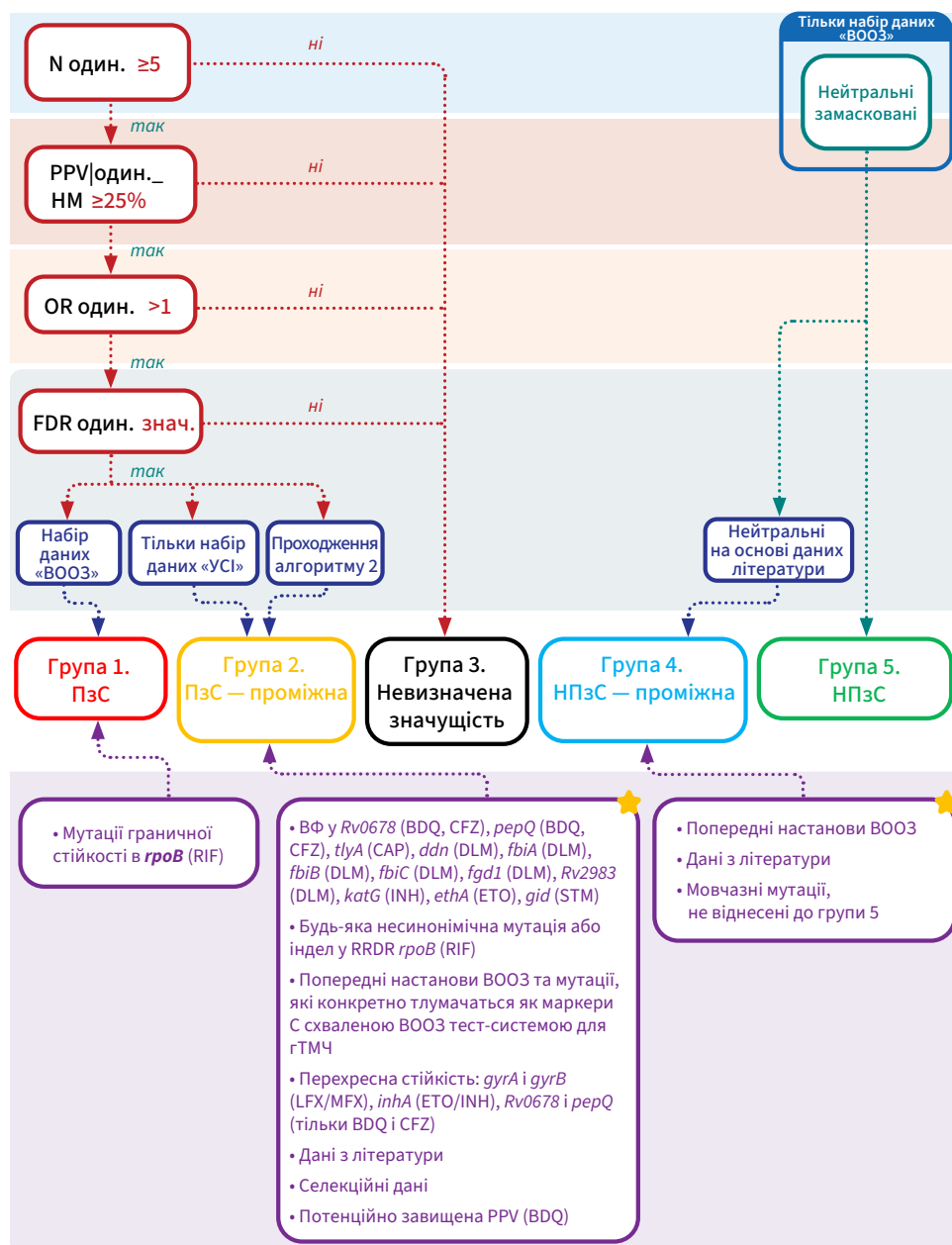
Група 3. Невизначена значущість

Група 4. НПзС — проміжна

Група 5. НПзС

Критерії класифікації (див. конкретні критерії нижче) застосовувалися однаково до всіх мутацій для всіх препаратів, як показано на рис. 8. Оскільки окремі мутації, пов'язані зі стійкістю до PZA, рідше виявляються та є більш широко розповсюдженими серед таких генів, як *rpsA*, ніж інші мутації стійкості (напр., у *rpoB*), вони потребували особливої уваги. Тому були застосовані «пом'якшені» критерії класифікації з менш суворими пороговими значеннями, щоб ідентифікувати додаткові рідкісні мутації, пов'язані та не пов'язані зі стійкістю до PZA, лише в гені *rpsA* (рис. 9).

Рис. 8. Стандартні критерії для класифікації варіантів



Зірочками позначені зміни в порівнянні з підходом, використаним для першого видання каталогу.

MIK, для INH та MFX (4, 15, 19). Тому для таких мутацій у таблицях у відповідному звіті наведені позначки «високі» або «низькі» (див. таблицю 1).

Критерії для початкової класифікації за рівнем довіри

Група 1. ПзС

Мутації, які відповідають п'яти критеріям:

1. кількість стійких і чутливих ізолятів із одиначною мутацією (Наявна_один._ЧС) ≥ 5 ;
2. нижня межа 95% ДІ PPV за умови, що мутація є одиначною (PPV|один._НМ), $\geq 25\%$;
3. OR > 1 (застосовується завжди, якщо виконується критерій 4);
4. OR один. > 1 ;
5. статистична значущість OR як одиначної мутації (OR один._ТФ-знач.) за результатами точного критерію Фішера для визначення частоти хибно позитивних результатів, *P*-значення, скориговане на частоту хибно позитивних результатів $\leq 0,05$.

Група 2. ПзС — проміжна

Мутації, які відповідають «пом'якшеним» критеріям для *prnA*:

1. кількість стійких ізолятів із одиначною мутацією (Наявна_один._С) ≥ 2 ;
2. PPV $\geq 50\%$.

Група 3. Невизначена значущість

Усі мутації, які не відповідають критеріям для включення до груп 1, 2, 4 або 5.

Група 4. НПзС — проміжна

Мовчазні мутації, не класифіковані як нейтральні у кроках а і b алгоритму для виявлення нейтральних мутацій (рис. 7a і 7b).

Мутації, які відповідають «пом'якшеним» критеріям для *prnA*:

1. PPV один. $< 40\%$;
2. верхня межа 95% ДІ PPV один. $< 75\%$.

Для забезпечення застосування консервативного підходу фенотипи, унікальні для категорії 3 (тобто не схвалені ВООЗ), не використовувалися для ідентифікації мутацій групи 4 або 5.

Група 5. НПзС

Нейтральні мутації, які були замасковані перед використанням алгоритму (див. «Первинна ідентифікація нейтральних мутацій»).

Додаткові правила класифікації, застосовані для остаточної класифікації за рівнем довіри

Якщо початкова класифікація за рівнем довіри мутацій, відібраних відповідно до статистичних порогових значень, суперечила переконливим доказам до проведення аналізу, застосовувалися додаткові правила класифікації та встановлений прецедент. Класифікація ґрунтувалася на наявних даних, наскільки це було можливо, та такі зміни були зведені до мінімуму. Якщо додаткові критерії використовувалися для заміни початкової класифікації за рівнем довіри, анотування відповідної мутації виконувалося за конкретним критерієм, застосованим у таблицях мутацій. Основа таких змін і скорочення для кожного критерію описані нижче (правила, актуальні для класифікації мутацій, які не класифіковані в цьому каталозі, також включені в таблицю 1).

Група 1 (ПзС):

1. Чотирьом мутаціям граничної стійкості у *rpoB* (Leu430Pro, His445Asn, His445Ser і Ile491Phe) було присвоєно остаточну класифікацію мутацій групи 1, оскільки в попередніх настановах ВООЗ було прямо зазначено, що ці мутації є дійсними маркерами стійкості, що не потребує підтвердження методом фТМЧ, та що їх виявлення анулює чутливий результат фТМЧ (4). Без такої перекласифікації їх остаточна класифікація за рівнем довіри відповідала б групі 3, за винятком Ile491Phe, яка була б віднесена до групи 2.

Група 2 (ПзС — проміжна):

1. Тільки «УСІ»: мутації рівня 1, які відповідали критеріям для віднесення до групи 1 під час початкової класифікації за рівнем довіри лише тому, що набір даних «УСІ» включав методи, які не були схвалені ВООЗ.
2. Проходження 2: мутації рівня 1, які відповідали критеріям для віднесення до групи 1 лише під час початкової класифікації за рівнем довіри під час проходження 2 алгоритмічного методу (тобто після маскування мутацій, класифікованих як нейтральні під час проходження 1).
3. Рівень 2: ймовірно, мутації рівня 2, які відповідали критеріям для віднесення до групи 1 під час початкової класифікації за рівнем довіри (тобто на основі алгоритмічних рішень щодо мутацій рівня 1). Це правило не стосувалося жодної з мутацій у цьому аналізі.
4. Прецедент ВООЗ («поп. ВООЗ»): Дві мутації, що стосуються стійкості до LFX (*gyrA* Gly88Ala і Ala504Val), і одна мутація, що стосується стійкості до STM (*rpsL* Lys88Gln), були визнані мутаціями групи 2 відповідно до прецедентів ВООЗ (6, 168).
5. Схвалені ВООЗ тест-системи для генотипового ТМЧ («Схв. ВООЗ гТМЧ»): будь-які мутації, що тлумачаться конкретно як маркери стійкості однією або кількома схваленими ВООЗ тест-системами, наведеними в таблиці 4.
6. Додаткове правило класифікації щодо RRDR («RRDR»): Будь-яка несинонімічна мутація або індел у RRDR *rpoB* (4).
7. Додаткове правило класифікації щодо перехресної стійкості до FQ («ПС до FQ»): Класифікація будь-якої мутації *gyrA* або *gyrB*, яка в кінцевому підсумку була віднесена до групи 1 або 2 для LFX, але була віднесена до групи 3 для MFX під час первинної класифікації, переносилася до групи 2 для MFX, і навпаки.
8. Додаткове правило класифікації щодо перехресної стійкості до INH і ETO («ПС до INH-ETO»): Класифікація будь-якої мутації *inhA* або *fabG1*, яка в кінцевому підсумку була віднесена до групи 1 або 2 для INH, але була віднесена до групи 3 для ETO під час первинної класифікації, переносилася до групи 2 для ETO, і навпаки (19, 49, 50).
9. Додаткове правило класифікації щодо перехресної стійкості до BDQ і CFZ («ПС до BDQ-CFZ»): Класифікація будь-якої мутації *Rv0678* або *repQ*, яка в кінцевому підсумку була віднесена до групи 1 або 2 для BDQ, але була віднесена до групи 3 для CFZ під час первинної класифікації, переносилася до групи 2 для CFZ (70, 73, 74).

10. Додаткове правило класифікації на основі даних селекційних експериментів («Селекційні»): конкретні мутації в *atpE* (67–69, 71, 72) або *rrl* (79–84), які забезпечували стійкість у бактерій комплексу МБТ згідно з результатами селекції *in vitro* або селекції тварин принаймні у двох лабораторіях⁴. Таке порогове значення двох лабораторій також було досягнуте для поєднання мутацій ВФ у *ddn*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*, *fgd1* та *Rv2983* у контексті стійкості до DLM та/або PMD (84–87).
11. Додаткове правило класифікації щодо мутацій ВФ («ВФ»): Будь-які передчасний стоп-кодон (тобто нонсенс-мутація), делеція в гені (видалення ознаки), мутація зсуву рамки зчитування або втрата старт-кодону в кодувальних ділянках *ethA* (ETO), *gid* (STM), *katG* (INH), *pncA* (PZA), *Rv0678* (BDQ, CFZ), *pepQ* (BDQ, CFZ), *ddn* (DLM), *fbiA* (DLM), *fbiB* (DLM), *fbiC* (DLM), *fgd1* (DLM), *Rv2983* (DLM) і *tlyA* (CAP) вважалися мутаціями групи 2 для відповідного препарату. Механізми, за допомогою яких мутації ВФ у цих генах надають стійкості до препаратів, добре зрозумілі, та, за винятком *Rv0678*, про епістатичні взаємодії, які могли б зробити ізолят із мутацією ВФ в одному з цих генів чутливим, невідомо (64, 93, 94, 97, 145, 169–171).
12. Додаткове правило класифікації на основі даних із літератури («Літ.»): Це правило було використане для підтвердження класифікації мутації *pncA* Ile31Thr як мутації чутливості групи 2 для PZA (64).
13. Потенційно завищена PPV (Пот. зав. PPV): Це правило було використане для зниження класифікації всіх одиничних мутацій групи 1 для BDQ на основі даних від лабораторії 1 до групи 2.
14. Проміжна згідно з ВООЗ: Якщо початкова класифікація за рівнем довіри відповідає групі 2 на основі набору даних «ВООЗ», але групі 1 на основі набору даних «УСІ», використовувалася класифікація до групи 2.

Група 4 (НПЗС — проміжна):

1. Мовчазні мутації, не класифіковані як нейтральні у кроках а і б алгоритму для виявлення нейтральних мутацій.
2. Попередні настанови ВООЗ: мутації, раніше задокументовані як «НПЗС» (6, 34), які не відповідають критеріям для віднесення до груп 1, 2 або 5.
3. Додаткове правило класифікації на основі даних із літератури («Літ.»): мутації, раніше задокументовані як «НПЗС», які часто виникають у певних умовах, були віднесені до групи 4:
 - а. Мутації, які не можна було класифікувати як нейтральні на основі набору даних «ВООЗ», але які були класифіковані як нейтральні в науковій літературі для RIF, INH, EMB і PZA (107) і для BDQ (166, 167) відповідно до даних фТМЧ та, отже, були замасковані перед використанням алгоритмічного методу; та
 - б. мутації *gyrA* Thr80Ala і Ala90Gly, оскільки вони часто зустрічаються в Угандійському генотипі *Mycobacterium tuberculosis* (6, 28).

⁴ Lee J, personal communication, 2023; Takaki A, Mitarai S, personal communication, 2023; Andres S, personal communication, 2023.

6 Надавачі даних

Додаткові ізоляти та дані для другого видання надали:

Yuliana Atanasova, Національний центр інфекційних та паразитарних захворювань, Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Софія, Болгарія; **Ewa Augustynowicz-Kopeć**, Національний інститут дослідження туберкульозу та легеневих захворювань, Варшава, Польща; **Elizabeta Bachyiska**, Національний центр інфекційних та паразитарних захворювань, Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Софія, Болгарія; **Ágnes Bakos**, Національний інститут пульмонології імені Корані, Будапешт, Угорщина; **Anna Bateson**, Центр клінічної мікробіології, Університетський коледж Лондона; **Virginia Batignani**, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; **Ana Baykova**, Національний центр інфекційних та паразитарних захворювань, Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Софія, Болгарія; **Dorte Bek Folkvardsen**, Державний інститут сироватки крові, Копенгаген, Данія; **Riccardo Bollini**, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; **Emanuele Borroni**, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; **Chhavarath Dary**, Університет медичних наук, Пномпень, Камбоджа; **Matus Dohal**, Університет імені Коменського, Братислава, Словаччина; **Věra Dvořáková**, Національна референс-лабораторія для дослідження мікобактерій, Національний інститут громадського здоров'я, Прага, Чехія; **Konstantin Edokimov**, Школа громадського здоров'я імені Со Сві Хока, Національний університет Сінгапура та Система охорони здоров'я Національного університету, Сінгапур; **Vegard Eldholm**, Національна референс-лабораторія для дослідження мікобактерій, Кафедра бактеріології, Норвезький інститут громадського здоров'я, Осло, Норвегія; **Margaret Fitzgibbon**, Лікарня Святого Якова, Дублін, Ірландія; **Arash Ghodousi**, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; **Agnieszka Głogowska**, Національний інститут дослідження туберкульозу та легеневих захворювань, Варшава, Польща; **Marjo Haanperä**, Фінський інститут охорони здоров'я і добробуту, Гельсінкі, Фінляндія; **Qing Hao Miow**, Кафедра медицини, Школа медицини Юн Лу Лін, Національний університет Сінгапура, Сінгапур; **Dan Hartley**, Інститут «Critical Path Institute», Тусон (штат Аризона), США; **Twee Hee Rick Ong**, Школа громадського здоров'я імені Со Сві Хока, Національний університет Сінгапура, Сінгапур; **Li-Yang Hsu**, Школа громадського здоров'я імені Со Сві Хока, Національний університет Сінгапура та Система охорони здоров'я Національного університету, Сінгапур; **Alamdar Hussain**, Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Ісламабад, Пакистан; **Kadri Klaos**, Кафедра мікобактеріології, Лабораторія «United Laboratories», Лікарня Університету Тарту, Тарту, Естонія; **Lex Leong**, Університет Південної Австралії, Аделаїда, Австралія; **Federico Lorenzo**, Мікробіологічна служба, Національний інститут інфекційних захворювань, Національна адміністрація лабораторій та інститутів охорони здоров'я Мальбран, Аргентина; **Yelena Losev**, Національний центр туберкульозу, Тель-Авів, Ізраїль; **Austin March**, Інститут «Critical Path Institute», Тусон (штат Аризона), США; **Faisal Masood**, Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Ісламабад, Пакистан; **Timothy McHugh**, Центр клінічної мікробіології, Університетський коледж Лондона, Сполучене Королівство; **Roxana Mihaela Coriu**, Інститут пульмонології імені Маріуса Насти, Бухарест, Румунія; **Simone Mok**, Лікарня Святого Якова, Дублін, Ірландія; **Mihaela Obrovac**, Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Хорватський інститут громадського здоров'я, Загреб, Хорватія; **Shaheed Vally Omar**, Національний інститут інфекційних захворювань, Преторія, ПАР; **Janne Oseberg Rønning**, Національна референс-лабораторія для дослідження мікобактерій, Кафедра бактеріології, Норвезький інститут громадського здоров'я, Осло, Норвегія; **Roxana Paul**, Служба дослідження мікобактерій, Мікробіологічна служба, Національний інститут інфекційних захворювань, Національна адміністрація лабораторій та інститутів охорони здоров'я Мальбран, Аргентина; **Anna Ralph**, Референс-лабораторія для дослідження мікобактерій Квінсленду, Брисбен, Австралія; **Sylvia Rofael**, Університетський коледж Лондона, Сполучене Королівство; **Emma Roycroft**, Лікарня Святого Якова, Дублін, Ірландія;

Vonthanak Saphonn, Університет медичних наук, Пномпень, Камбоджа; **Marco Schito**, Інститут «Critical Path Institute», Тусон (штат Аризона), США; **Keith Scollick**, Інститут «Critical Path Institute», Тусон (штат Аризона), США; **Caitlin Selway**, організація «South Australia Pathology», Аделаїда, Австралія; **Giri Shan Rajahram**, Центр клінічних досліджень, Лікарня королеви Єлизавети, Кота-Кінабалу, Малайзія; **Lisa Shepard**, організація «South Australia Pathology», Аделаїда, Австралія; **Norberto Simboli**, Служба дослідження мікобактерій, Мікробіологічна служба, Національний інститут інфекційних захворювань, Національна адміністрація лабораторій та інститутів охорони здоров'я Мальбран, Аргентина; **Dan Sivilli**, Інститут «Critical Path Institute», Тусон (штат Аризона), США; **Neil Stoker**, Університет Святого Георгія в Лондоні, Сполучене Королівство; **Elisa Tagliani**, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; **Sabira Tahseen**, Національна програма контролю туберкульозу, Ісламабад, Пакистан; **Juliano Timm**, організація «TB Alliance», Вашингтон, США; **Anne Torunn Mengshoel**, Національна референс-лабораторія для дослідження мікобактерій, Кафедра бактеріології, Норвезький інститут громадського здоров'я, Осло, Норвегія; **Laima Vasiliauskaite**, Центр лабораторної медицини, Лабораторія з діагностики туберкульозу, Лікарня Вільнюського університету «Santaros Klinikos», Вільнюс, Литва; **Timothy William**, Центр клінічних досліджень, Лікарня королеви Єлизавети, Кота-Кінабалу, Малайзія; **Adam Witney**, Університет Святого Георгія в Лондоні, Сполучене Королівство; **Yoshiyuki Yamada**, Школа громадського здоров'я імені Со Сві Хока, Національний університет Сінгапура та Система охорони здоров'я Національного університету, Сінгапур; **Stanislava Yordanova**, Національний центр інфекційних та паразитарних захворювань, Національна референс-лабораторія з діагностики ТБ, Софія, Болгарія; **Danila Zimenkov**, Інститут молекулярної біології імені В. А. Енгельгардта, Москва, Російська Федерація; **Ljiljana Žmak**, Національна референс-лабораторія з діагностики туберкульозу, Хорватський інститут громадського здоров'я, Загреб, Хорватія.

Ізоляти та дані для каталогу, опублікованого в 2021 р., надали:

Solange Alves Vinhas, Федеральний університет Еспіріту-Санту, Віторія, Бразилія; **Jason Andrews**, Школа медицини Стенфордського університету, Стенфорд (штат Каліфорнія), США; **Simone Battaglia**, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; **Marcel Behr**, Центр охорони здоров'я Університету Макгілла, Монреаль, Канада; **Emanuele Borroni**, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; **Andrea Cabibbe**, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; **Joshua Carter**, Оксфордський університет, Оксфорд, Сполучене Королівство; **Angkana Chaiprasert**, Махідольський університет, Бангкок, Таїланд; **Alvaro Chiner-Oms**, Інститут біомедицини Валенсії, Іспанія; **Joconiah Chirenda**, Університет Зімбabwe, Хараре, Зімбabwe; **Daniela Cirillo**, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; **Pauline Claxton**, Шотландська референс-лабораторія для дослідження мікобактерій, Единбург, Сполучене Королівство; **David Clifton**, Оксфордський університет, Оксфорд, Сполучене Королівство; **Ted Cohen**, Ельський університет, Нью-Гейвен (штат Коннектикут), США; **Iñaki Comas**, Інститут біомедицини Валенсії, Іспанія; **Tom Connor**, Служба громадського здоров'я Уельсу, Кардіфф, Сполучене Королівство; **Marcelo Cordeiro dos Santos**, Фонд тропічної медицини доктора Ейтора Віейра Доурадо, Манаус, Бразилія; **Jorge Coronel**, Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Лондон, Сполучене Королівство та Перуанський університет імені Каєтано Ередіа, Ліма, Перу; **Julio Croda**, Федеральний університет Мату-Гросу-ду-Сул, Кампу-Гранді, Бразилія; **Derrick Crook**, Оксфордський університет, Сполучене Королівство; **Keertan Dheda**, Університет Кейптауна, ПАР; **Sarah Dunstan**, Мельбурнський університет, Австралія; **Tatiana Dutra**, Федеральний університет Ріо-де-Жанейро, Бразилія; **Sarah Earle**, Оксфордський університет, Сполучене Королівство; **Vincent Escuyer**, Департамент охорони здоров'я штату Нью-Йорк, Олбані (штат Нью-Йорк), США; **Kiatichi Faksri**, Університет Кхонкена, Кхонкен, Таїланд; **Maha Farhat**, Гарвардська медична школа, Бостон (штат Массачусетс), США; **Lucilaine Ferrazoli**, Інститут Адольфо Лутца, Сан-Паулу, Бразилія; **Philip Fowler**, Оксфордський університет, Сполучене Королівство; **Sebastien Gagneux**, Швейцарський інститут тропічної медицини та громадського здоров'я, Базель, Швейцарія; **Neel Gandhi**, Університет Еморі, Атланта (штат Джорджія), США; **George Gao**, Центри з контролю захворювань Китаю, Пекін, Китай; **Jennifer Gardy**, Університет Британської Колумбії, Ванкувер, Канада; **Amy Gaskin**, Служба громадського здоров'я Уельсу, Кардіфф, Сполучене Королівство; **Arash Ghodousi**, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; **Ana Gibertoni Cruz**, Оксфордський університет, Сполучене Королівство;

Simon Grandjean Lapierre, Інститут Пастера в Мадагаскарі, Антананаріву, Мадагаскар; **Jennifer Guthrie**, Служба громадського здоров'я Онтаріо, Торонто, Канада; **Tanya Halse**, Департамент охорони здоров'я штату Нью-Йорк, Олбані (штат Нью-Йорк), США; **Guangxue He**, Центр із контролю захворювань Китаю, Пекін, Китай; **Harald Hoffmann**, Інститут мікробіології та лабораторної медицини, Гаутінг, Німеччина; **Kathryn Holt**, Університет Монаша, Мельбурн, Австралія; **Sarah Hoosdally**, Оксфордський університет, Сполучене Королівство; **Martin Hunt**, Європейський інститут біоінформатики, Лондон, Сполучене Королівство; **Stella Huo**, Університет Каліфорнії у Сан-Франциско (штат Каліфорнія), США; **Zamin Iqbal**, Європейський інститут біоінформатики, Лондон, Сполучене Королівство; **Frances Jamieson**, Служба громадського здоров'я Онтаріо, Торонто, Канада (колишній співробітник); **Lisa Jarrett**, Служба громадського здоров'я Англії, Бірмінгем, Сполучене Королівство; **Bouke de Jong**, Інститут тропічної медицини, Антверпен, Бельгія; **Lavania Joseph**, Національний інститут інфекційних захворювань, Преторія, ПАР; **Ruwen Jou**, Центр із контролю захворювань Тайваню, Тайбей, Тайвань (Китай); **Priti Kambli**, Національна лікарня та медичний дослідницький центр П. Д. Хіндуджа, Мумбай, Індія; **Rukhsar Khot**, Національна лікарня та медичний дослідницький центр П. Д. Хіндуджа, Мумбай, Індія; **HeeJin Kim**, Корейський інститут туберкульозу, Сеул, Республіка Корея; **Jeff Knaggs**, Європейський інститут біоінформатики, Лондон, Сполучене Королівство; **Anastasia Koch**, Університет Кейптауна, ПАР; **Thomas Kohl**, Науково-дослідний центр Борстеля, Німеччина; **Samaneh Kouchaki**, Оксфордський університет, Сполучене Королівство; **Afrânio Kritski**, Федеральний університет Ріо-де-Жанейро, Бразилія; **Julianna Kus**, Служба громадського здоров'я Онтаріо, Торонто, Канада; **Alexander Lachapelle**, Оксфордський університет, Сполучене Королівство; **Ajit Lalvani**, Імперський коледж Лондона, Сполучене Королівство; **Pascal Lapierre**, Департамент охорони здоров'я штату Нью-Йорк, Олбані (штат Нью-Йорк), США; **Ian Laurensen**, Шотландська референс-лабораторія для дослідження мікобактерій, Единбург, Сполучене Королівство; **Brice Letcher**, Європейський інститут біоінформатики, Лондон, Сполучене Королівство; **Wan-Hsuan Lin**, Центр із контролю захворювань Тайваню, Тайбей, Тайвань (Китай); **Chunfa Liu**, Центр із контролю захворювань Китаю, Пекін, Китай; **Maria Lucia Rossetti**, Центр науково-технічного розвитку, Порту-Алегрі, Бразилія; **Maria Luiza Bazzo**, Федеральний університет Санта-Катаріни, Флоріанополіс, Бразилія; **Aijing Ma**, Центр із контролю захворювань Китаю, Пекін, Китай; **Juliana Maira Watanabe Pinhata**, Інститут Адольфо Лутца, Сан-Паулу, Бразилія; **Kerri Malone**, Європейський інститут біоінформатики, Лондон, Сполучене Королівство; **Ayan Mandal**, Фонд медичних досліджень, Мумбай, Індія; **Flora Martinez**, Федеральний університет Гранде-Дорадус, Бразилія; **Neil Martinson**, Вітватерсрандський університет, Йоганнесбург, ПАР; **Daniela Matias**, Служба громадського здоров'я Англії, Бірмінгем, Сполучене Королівство; **Vidya Mave**, Медичний коледж В.І. Пуне, Індія; **Conor Meehan**, Бредфордський університет, Сполучене Королівство; **Fabrizio Menardo**, Швейцарський інститут тропічної медицини та громадського здоров'я, Базель, Швейцарія; **Carl Mendel**, організація «TV Alliance», Лондон, Сполучене Королівство (колишній співробітник); **Matthias Merker**, Науково-дослідний центр Борстеля, Німеччина; **James Millard**, Африканський інститут досліджень у сфері охорони здоров'я, Дурбан, ПАР; **Paolo Miotto**, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; **Nerges Mistry**, Фонд медичних досліджень, Мумбай, Індія; **David Moore**, Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Лондон, Сполучене Королівство та Перуанський університет імені Каetano Ередіа, Ліма, Перу; **Kimberlee Musser**, Департамент охорони здоров'я штату Нью-Йорк, Олбані (штат Нью-Йорк), США; **Han de Neeling**, Національний інститут громадського здоров'я та довкілля, Більтховен, Нідерланди (Королівство); **Isabela Neves de Almeida**, Федеральний університет Мінас-Жерайс, Белу-Оризонті, Бразилія; **Dumisani Ngcamu**, Національний інститут інфекційних захворювань, Преторія, ПАР; **Hoang Ngoc Nhung**, Відділ клінічних досліджень Оксфордського університету, Хошимін, В'єтнам; **Stefan Niemann**, Науково-дослідний центр Борстеля, Німеччина; **Kayzad Nilgiriwala**, Фонд медичних досліджень, Мумбай, Індія; **Camus Nimmo**, Університетський коледж Лондона, Сполучене Королівство; **Nana Okozi**, Національний інститут інфекційних захворювань, Преторія, ПАР; **Shaheed Vally Omar**, Національний інститут інфекційних захворювань, Преторія, ПАР; **Rick Ong Twee Hee**, Національний університет Сінгапура, Сінгапур; **Moises Palaci**, Федеральний університет Еспіріту-Санту, Віторія, Бразилія; **Nicholas Paton**, Національний університет Сінгапура, Сінгапур; **Tim Peto**, Оксфордський університет, Сполучене Королівство;

Sara Plesnik, Інститут мікробіології та лабораторної медицини, Гаутінг, Німеччина; **Jamie Posey**, Центри з контролю та профілактики захворювань, Атланта (штат Джорджія), США; **Marie-Sylvianne Rabodoarivelo**, Інститут Пастера в Мадагаскарі, Антананаріву, Мадагаскар; **Niaina Rakotosamimanana**, Інститут Пастера в Мадагаскарі, Антананаріву, Мадагаскар; **Priti Rathod**, Служба громадського здоров'я Англії, Бірмінгем, Сполучене Королівство; **Elis Regina Dalla Costa**, Центр науково-технічного розвитку, Порту-Алегрі, Бразилія; **Camilla Rodrigues**, Національна лікарня та медичний дослідницький центр П. Д. Хіндуджа, Мумбай, Індія; **Tom Rogers**, Триніті-коледж Дубліна, Ірландія; **Alex Rosenthal**, Національний інститут здоров'я, Бетесда (штат Меріленд), США; **Emma Roycroft**, Лікарня Святого Якова, Дублін, Ірландія; **Richard Salvato**, Центр науково-технічного розвитку, Мумбай, Індія; **Rukhsar Khot**, Національна лікарня та медичний дослідницький центр П. Д. Хіндуджа, Мумбай, Індія; **HeeJin Kim**, Корейський інститут туберкульозу, Сеул, Республіка Корея; **Jeff Knaggs**, Європейський інститут біоінформатики, Лондон, Сполучене Королівство; **Anastasia Koch**, Університет Кейптауна, ПАР; **Thomas Kohl**, Науково-дослідний центр Борстеля, Німеччина; **Samaneh Kouchaki**, Оксфордський університет, Сполучене Королівство; **Afrânio Kritski**, Федеральний університет Ріо-де-Жанейро, Бразилія; **Julianna Kus**, Служба громадського здоров'я Онтаріо, Торонто, Канада; **Alexander Lachapelle**, Оксфордський університет, Сполучене Королівство; **Ajit Lalvani**, Імперський коледж Лондона, Сполучене Королівство; **Pascal Lapierre**, Департамент охорони здоров'я штату Нью-Йорк, Олбані (штат Нью-Йорк), США; **Ian Laurenson**, Шотландська референс-лабораторія для дослідження мікобактерій, Единбург, Сполучене Королівство; **Brice Letcher**, Європейський інститут біоінформатики, Лондон, Сполучене Королівство; **Wan-Hsuan Lin**, Центр із контролю захворювань Тайваню, Тайбей, Тайвань (Китай); **Chunfa Liu**, Центр із контролю захворювань Китаю, Пекін, Китай; **Maria Lucia Rossetti**, Центр науково-технічного розвитку, Порту-Алегрі, Бразилія; **Maria Luiza Bazzo**, Федеральний університет Санта-Катаріни, Флоріанополіс, Бразилія; **Aijing Ma**, Центр із контролю захворювань Китаю, Пекін, Китай; **Juliana Maira Watanabe Pinhata**, Інститут Адольфо Лутца, Сан-Паулу, Бразилія; **Kerri Malone**, Європейський інститут біоінформатики, Лондон, Сполучене Королівство; **Ayan Mandal**, Фонд медичних досліджень, Мумбай, Індія; **Flora Martinez**, Федеральний університет Гранде-Дорадус, Бразилія; **Neil Martinson**, Вітватерсрандський університет, Йоганнесбург, ПАР; **Daniela Matias**, Служба громадського здоров'я Англії, Бірмінгем, Сполучене Королівство; **Vidya Mave**, Медичний коледж ВJ, Пуне, Індія; **Conor Meehan**, Бредфордський університет, Сполучене Королівство; **Fabrizio Menardo**, Швейцарський інститут тропічної медицини та громадського здоров'я, Базель, Швейцарія; **Carl Mendel**, організація «ТВ Alliance», Лондон, Сполучене Королівство (колишній співробітник); **Matthias Merker**, Науково-дослідний центр Борстеля, Німеччина; **James Millard**, Африканський інститут досліджень у сфері охорони здоров'я, Дурбан, ПАР; **Paolo Miotto**, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; **Nerges Mistry**, Фонд медичних досліджень, Мумбай, Індія; **David Moore**, Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Лондон, Сполучене Королівство та Перуанський університет імені Каєтано Ередіа, Ліма, Перу; **Kimberlee Musser**, Департамент охорони здоров'я штату Нью-Йорк, Олбані (штат Нью-Йорк), США; **Han de Neeling**, Національний інститут громадського здоров'я та довкілля, Більтховен, Нідерланди (Королівство); **Isabela Neves de Almeida**, Федеральний університет Мінас-Жерайс, Белу-Оризонті, Бразилія; **Dumisani Ngcamu**, Національний інститут інфекційних захворювань, Преторія, ПАР; **Hoang Ngoc Nhung**, Відділ клінічних досліджень Оксфордського університету, Хошимін, В'єтнам; **Stefan Niemann**, Науково-дослідний центр Борстеля, Німеччина; **Kayzad Nilgiriwala**, Фонд медичних досліджень, Мумбай, Індія; **Camus Nimmo**, Університетський коледж Лондона, Сполучене Королівство; **Nana Okozi**, Національний інститут інфекційних захворювань, Преторія, ПАР; **Shaheed Vally Omar**, Національний інститут інфекційних захворювань, Преторія, ПАР; **Rick Ong Twee Hee**, Національний університет Сінгапура, Сінгапур; **Moises Palaci**, Федеральний університет Еспіріту-Санту, Віторія, Бразилія; **Nicholas Paton**, Національний університет Сінгапура, Сінгапур; **Tim Peto**, Оксфордський університет, Сполучене Королівство; **Sara Plesnik**, Інститут мікробіології та лабораторної медицини, Гаутінг, Німеччина; **Jamie Posey**, Центри з контролю та профілактики захворювань, Атланта (штат Джорджія), США; **Marie-Sylvianne Rabodoarivelo**, Інститут Пастера в Мадагаскарі, Антананаріву, Мадагаскар; **Niaina Rakotosamimanana**, Інститут Пастера в Мадагаскарі, Антананаріву, Мадагаскар; **Priti Rathod**, Служба громадського здоров'я Англії, Бірмінгем, Сполучене Королівство;

Elis Regina Dalla Costa, Центр науково-технічного розвитку, Порту-Алегрі, Бразилія; **Camilla Rodrigues**, Національна лікарня та медичний дослідницький центр П. Д. Хіндуджа, Мумбай, Індія; **Tom Rogers**, Триніті-коледж Дубліна, Ірландія; **Alex Rosenthal**, Національний інститут здоров'я, Бетесда (штат Меріленд), США; **Emma Roycroft**, Лікарня Святого Якова, Дублін, Ірландія; **Richard Salvato**, Центр науково-технічного розвитку, Порту-Алегрі, Бразилія; **Marco Schito**, Інститут «Critical Path Institute», Тусон (штат Аризона), США; **Sanchi Shah**, Фонд медичних досліджень, Мумбай, Індія; **Joseph Shea**, Департамент охорони здоров'я штату Нью-Йорк, Олбані (штат Нью-Йорк), США; **Soyoun Shin**, Корейський інститут туберкульозу, Сеул, Республіка Корея; **Elisangela Silva**, Федеральний університет Ріо-де-Жанейро, Бразилія; **Vitali Sintchenko**, Сіднейський університет, Австралія; **Rosangela Siqueira de Oliveira**, Інститут Адольфо Лутца, Сан-Паулу, Бразилія; **Grace Smith**, Служба громадського здоров'я Англії, Бірмінгем, Сполучене Королівство; **Walter Solano**, Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Лондон, Сполучене Королівство та Перуанський університет імені Каєтано Ередіа, Ліма, Перу; **Dick van Soelingen**, Національний інститут громадського здоров'я та довкілля, Більтховен, Нідерланди (Королівство); **Mel Spigelman**, організація «TV Alliance», Нью-Йорк (штат Нью-Йорк), США; **Silvana Spindola de Miranda**, Федеральний університет Мінас-Жерайс, Белу-Оризонті, Бразилія; **Andrea Spitaleri**, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; **Prapaporn Srilohasin**, Махідольський університет, Бангкок, Таїланд; **Vijay Srinivasan**, Відділ клінічних досліджень Оксфордського університету, Хошимін, В'єтнам; **Angela Starks**, Центри з контролю та профілактики захворювань, Атланта (штат Джорджія), США; **Utkarsha Surve**, Національна лікарня та медичний дослідницький центр П. Д. Хіндуджа, Мумбай, Індія; **Sabira Tahseen**, Національна програма контролю ТБ, Ісламабад, Пакистан; **Jill Taylor**, Асоціація лабораторій у сфері громадського здоров'я, Сілвер-Спрінг (штат Меріленд), США; **Grant Theron**, Стелленбоський університет, Кейптаун, ПАР; **Nguyen Thuy Thuong Thuong**, Відділ клінічних досліджень Оксфордського університету, Хошимін, В'єтнам; **Guy Thwaites**, Відділ клінічних досліджень Оксфордського університету, Хошимін, В'єтнам; **Katharina Todt**, Інститут мікробіології та лабораторної медицини, Гаутінг, Німеччина; **Alberto Trovato**, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія; **Annelies Van Rie**, Антверпенський університет, Бельгія; **Mirela Verza**, Федеральний університет Санта-Катаріни, Флоріанополіс, Бразилія; **Timothy Walker**, Відділ клінічних досліджень Оксфордського університету, Хошимін, В'єтнам; **Sarah Walker**, Оксфордський університет, Сполучене Королівство; **Rob Warren**, Стелленбоський університет, Кейптаун, ПАР; **Jim Werngren**, Агентство громадського здоров'я, Стокгольм, Швеція; **Robert Wilkinson**, Університет Кейптауна, Імперський коледж Лондона та Інститут Френсіса Кріка, ПАР; **Daniel Wilson**, Оксфордський університет, Сполучене Королівство; **Penelope Wintringer**, Європейський інститут біоінформатики, Лондон, Сполучене Королівство; **Yu-Xin Xiao**, Центр із контролю захворювань Тайваню, Тайбей, Тайвань (Китай); **Yang Yang**, Оксфордський університет, Сполучене Королівство; **Zhao Yanlin**, Національна референс-лабораторія з діагностики туберкульозу, Центр із контролю захворювань Китаю, Китай; **Shen Yuan Yao**, Національний інститут інфекційних захворювань, Преторія, ПАР; **Baoli Zhu**, Інститут мікробіології, Академія наук Китаю, Пекін, Китай.

Список використаних джерел

1. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization.; 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/363752>, accessed 21 March 2023).
2. Mohamed S, Köser CU, Salfinger M, Sougakoff W, Heysell SK. Targeted next-generation sequencing: a Swiss army knife for mycobacterial diagnostics? *Eur Respir J.* 2021;57(3):2004077. doi:10.1183/13993003.04077-2020.
3. Global tuberculosis report 2013. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/91355>, accessed 18 June 2023).
4. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). Geneva: World Health Organization; 2021(<https://apps.who.int/iris/handle/10665/339275>, accessed 13 August 2021).
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342331>, accessed 7 July 2021).
6. Miotto P, Tessema B, Tagliani E, Chindelevitch L, Starks AM, 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(6):1701354. doi:10.1183/13993003.01354-2017.
7. Köser CU, Maurer FP, Kranzer K. “Those who cannot remember the past are condemned to repeat it”: Drug-susceptibility testing for bedaquiline and delamanid. *Int J Infect Dis.* 2019;80S:S32–5. doi:10.1016/j.ijid.2019.02.027.
8. Alagna R, Cabibbe AM, Miotto P, Saluzzo F, Köser CU, Niemann S et al. Is the new WHO definition of extensively drug-resistant tuberculosis easy to apply in practice? *Eur Respir J.* 2021;58(1):2100959. doi:10.1183/13993003.00959-2021.
9. Ness T, Van LH, Petermane I, Duarte R, Lange C, Menzies D et al. Rolling out new anti-tuberculosis drugs without diagnostic capacity. *Breathe (Sheff).* 2023;19(2):230084. doi:10.1183/20734735.0084-2023.
10. Use of targeted next-generation sequencing to detect drug-resistant tuberculosis: rapid communication, July 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/371687>, accessed 4 August 2023).
11. Nebenzahl-Guimaraes H, Jacobson KR, Farhat MR, Murray MB. Systematic review of allelic exchange experiments aimed at identifying mutations that confer drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(2):331–42. doi:10.1093/jac/dkt358.
12. Walker TM, Kohl TA, Omar SV, Hedge J, Del Ojo Elias C, Bradley P et al. Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(10):1193–202. doi:10.1016/S1473-3099(15)00062-6.
13. Kadura S, King N, Nakhoul M, Zhu H, Theron G, Köser CU et al. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed *Mycobacterium tuberculosis* drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(8):2031–43. doi:10.1093/jac/dkaa136.
14. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/341981>, accessed 26 June 2021).
15. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/260470>, accessed 13 August 2021).

16. Optimized broth microdilution plate methodology for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/353066>, accessed 12 April 2022).
17. Bateson A, Ortiz Canseco J, McHugh TD, Witney AA, Feuerriegel S, Merker M et al. Ancient and recent differences in the intrinsic susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* complex to pretomanid. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(6):1685–93. doi:10.1093/jac/dkac070.
18. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, valid from 2023–01–01. Växjö: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2023 (https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.0_Breakpoint_Tables.xlsx, accessed 2 January 2023).
19. Line probe assays for detection of drug-resistant tuberculosis. Interpretation and reporting manual for laboratory staff and clinicians. Geneva: Global Laboratory Initiative, World Health Organization; 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/354240>, accessed 22 November 2022).
20. Gomes LC, Campino S, Marinho CRF, Clark TG, Phelan JE. Whole genome sequencing reveals large deletions and other loss of function mutations in *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance genes. *Microb Genom.* 2021;7(12):000724. doi:10.1099/mgen.0.000724.
21. Antimycobacterial Susceptibility Testing Group. Updating the approaches to define susceptibility and resistance to anti-tuberculosis agents: implications for diagnosis and treatment. *Eur Respir J.* 2022;59(4):2200166. doi:10.1183/13993003.00166–2022.
22. CRYPTIC Consortium. Epidemiological cut-off values for a 96-well broth microdilution plate for high-throughput research antibiotic susceptibility testing of *M. tuberculosis*. *Eur Respir J.* 2022;60:2200239. doi:10.1183/13993003.00239–2022.
23. Köser CU, Maurer FP. Minimum inhibitory concentrations and sequencing data have to be analysed in more detail to set provisional epidemiological cut-off values for *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Eur Respir J.* 2023;61(5):2202397. doi:10.1183/13993003.02397–2022.
24. Kahlmeter G, Turnidge J. The determination of epidemiological cut-off values requires a systematic and joint approach based on quality controlled, non-truncated minimum inhibitory concentration series. *Eur Respir J.* 2023;61(5):2202259. doi:10.1183/13993003.02259–2022.
25. CRYPTIC Consortium. Reply: Epidemiological cut-off values for a 96-well broth microdilution plate for high-throughput research antibiotic susceptibility testing of *M. tuberculosis*. *Eur Respir J.* 2023;61(5):2300426. doi:10.1183/13993003.00426–2023.
26. Hall MB, Coin LJM. Assessment of the 2021 WHO *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance mutation catalogue on an independent data set. *Lancet Microbe.* 2022;3(9):e645. doi:10.1016/S2666–5247(22)00151–3.
27. Correction to *Lancet Microbe* 2022; published online May 31. [https://doi.org/10.1016/S2666–5247\(22\)00151–3](https://doi.org/10.1016/S2666–5247(22)00151–3). *Lancet Microbe.* 2022;3(9):e649. doi:10.1016/S2666–5247(22)00195–1.
28. Ajileye A, Alvarez N, Merker M, Walker TM, Akter S, Brown K et al. Some synonymous and nonsynonymous *gyrA* mutations in *Mycobacterium tuberculosis* lead to systematic false-positive fluoroquinolone resistance results with the Hain GenoType MTBDRsl assays. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(4):e02169–16. doi:10.1128/AAC.02169–16.
29. Beckert P, Sanchez-Padilla E, Merker M, Dreyer V, Kohl TA, Utpatel C et al. MDR *M. tuberculosis* outbreak clone in Eswatini missed by Xpert has elevated bedaquiline resistance dated to the pre-treatment era. *Genome Med.* 2020;12(1):104. doi:10.1186/s13073–020–00793–8.
30. Köser CU, Robledo J, Shubladze N, Schön T, Dolinger DL, Salfinger M. Guidance is needed to mitigate the consequences of analytic errors during antimicrobial susceptibility testing for TB. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(10):791–4. doi:10.5588/ijtld.21.0428.
31. WHO standard: universal access to rapid tuberculosis diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/366854>, accessed 20 April 2023).
32. André E, Goeminne L, Cabibbe A, Beckert P, Kabamba Mukadi B, Mathys V et al. Consensus numbering system for the rifampicin resistance-associated *rpoB* gene mutations in pathogenic mycobacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(3):167–72. doi:10.1016/j.cmi.2016.09.006.

33. Köser CU, Georghiou SB, Schön T, Salfinger M. On the consequences of poorly defined breakpoints for rifampin susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Clin Microbiol.* 2021;59(4):e02328–20. doi:10.1128/JCM.02328–20.
34. 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>, accessed 20 September 2018).
35. RealTime MTB RIF/INH Resistance Amplification Reagent Kit. 08N28–090. 51–608276/R4. Abbot Park (IL): Abbott; 2023 (<https://www.molecular.abbott/int/en/knowledge-center/support/instructions-for-use>, accessed 2 September 2023).
36. BD MAX™ MDR-TB. 443878. P0228(11). Franklin Lakes (NJ): Becton Dickinson; 2022 (<https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=35759>).
37. Xpert® MTB/RIF. CGXMTB/RIF-10. 301–0192. Rev. J May 2023. Maurens-Scopont: Cepheid; 2023 (https://info.cepheid.com/2023-EMEA-EN-CHILD-PPC-SEARCH-CID-MTBXDR?utm_campaign=2023-emea-en-child-ppc-search-cid-mtbxdr&utm_medium=cpc&utm_source=google&utm_term=xpert%20mtb%20rif&LeadCampaignID=7011T000001Yvz3QAC&gclid=CjwKCAjw6p-oBhAYEiwAgg2PghbT7HtRwD-mtEITAow2OSrb5PPrvCVaQsSThInafO7GjmalrcTScBoCRjAQAvD_BwE).
38. Xpert® MTB/RIF Ultra. GXMTB/RIF-ULTRA-10. GXMTB/RIF-ULTRA-50. Instructions for use. 301–5987, Rev. L November 2022. Maurens-Scopont: Cepheid; 2023 (<https://www.cepheid.com/fr-FR/tests/tb-emerging-infectious-diseases/xpert-mtb-rif-ultra.html>).
39. Xpert® MTB/XDR. GXMTB/XDR-10. Instructions for use. 302–3514, Rev F April 2023. Maurens-Scopont: Cepheid; 2023 (<https://www.cepheid.com/content/dam/www-cepheid-com/documents/package-insert-files/Xpert%20MTB-XDR%20ENGLISH%20Package%20Insert%20302-3514%20Rev%20C.pdf>).
40. FluoroType® MTBDR VER 2.0. Instructions for use. IFU-628–07. 2021–11–04. Nehren: Hain Lifescience; 2023 (https://www.hain-lifescience.de/include_datei/kundenmodule/packungsbeilage/download.php?id=3984, accessed 2 September 2023).
41. GenoTypeMTBDRplusVER2.0. Instructionsforuse. IFU-304A-09.2019–04–25. Nehren: Hain Lifescience; 2023 (https://www.hain-lifescience.de/include_datei/kundenmodule/packungsbeilage/download.php?id=2877, accessed 2 September 2023).
42. GenoType MTBDRs/VER 2.0. Instructions for use. IFU-317A-04. 2017–12–01. Nehren: Hain Lifescience; 2023 (https://www.hain-lifescience.de/include_datei/kundenmodule/packungsbeilage/download.php?id=2020, accessed 2 September 2023).
43. Truenat® MTB-RIF Dx. TNMTB-RIFDx/0323/V-06. Molbio Diagnostics Pvt. Ltd.; 2023 (https://www.molbiodiagnostics.com/uploads/product_download/20230323.152625~Truenat-MTB-RIF-Dx-packinsert-V-06.pdf, посилання не дійсне).
44. Genoscholar™-PZA-TB II. D-GEN-AK-PZA2–01. Osaka: Nipro; 2023 (<https://www.nipro-group.com/en/our-offer/products-services/genoscholartm-pza-tb-ii>).
46. Cobas® MTB-RIF/INH. 08727368001–03EN. Doc Rev. 3.0. Basel: Roche Holding AG; 2023 (<https://diagnostics.roche.com/fr/fr/products/params/cobas-mtb-rif-inh.html>).
47. Deeplex® Myc-TB user manual CE-IVD (V5 – December 2022). Lyon: GenoScreen; 2023 (https://www.genoscreen.fr/images/genoscreen-services/deeplex/technical_note_20200706_CE.pdf, посилання не дійсне).
48. Anthony RM, Tagliani E, Nikolayevskyy V, de Zwaan R, Mulder A, Kamst M et al. Experiences from 4 years of organization of an external quality assessment for *Mycobacterium tuberculosis* whole-genome sequencing in the European Union/European Economic Area. *Microbiol Spectr.* 2023;11(1):e0224422. doi:10.1128/spectrum.02244–22.
49. Ando H, Miyoshi-Akiyama T, Watanabe S, Kirikae T. A silent mutation in *mabA* confers isoniazid resistance on *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol.* 2014;91(3):538–47. doi:10.1111/mmi.12476.
50. Vilchèze C, Wang F, Arai M, Hazbon MH, Colangeli R, Kremer L et al. Transfer of a point mutation in *Mycobacterium tuberculosis inhA* resolves the target of isoniazid. *Nat Med.* 2006;12(9):1027–9. doi:10.1038/nm1466.

51. Machado D, Perdigão J, Ramos J, Couto I, Portugal I, Ritter C et al. High-level resistance to isoniazid and ethionamide in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* of the Lisboa family is associated with *inhA* double mutations. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(8):1728–32. doi:10.1093/jac/dkt090.
52. Ghodousi A, Tagliani E, Karunaratne E, Niemann S, Perera J, Köser CU et al. Isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* is a heterogeneous phenotype composed of overlapping MIC distributions with different underlying resistance mechanisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(7):e00092–19. doi:10.1128/AAC.00092–19.
53. Napier G, Campino S, Phelan JE, Clark TG. Large-scale genomic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* reveals extent of target and compensatory mutations linked to multi-drug resistant tuberculosis. *Sci Rep.* 2023;13(1):623. doi:10.1038/s41598–023–27516–4.
54. Safi H, Lingaraju S, Amin A, Kim S, Jones M, Holmes M et al. Evolution of high-level ethambutol-resistant tuberculosis through interacting mutations in decaprenylphosphoryl- β -D-arabinose biosynthetic and utilization pathway genes. *Nat Genet.* 2013;45(10):1190–7. doi:10.1038/ng.2743.
55. Gygli SM, Keller PM, Ballif M, Blochliger N, Homke R, Reinhard M et al. Whole-genome sequencing for drug resistance profile prediction in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(4):e02175–18. doi:10.1128/AAC.02175–18.
56. Nonghanphithak D, Kaewprasert O, Chaiyachai P, Reechaipichitkul W, Chaiprasert A, Faksri K. Whole-genome sequence analysis and comparisons between drug-resistance mutations and minimum inhibitory concentrations of *Mycobacterium tuberculosis* isolates causing M/XDR-TB. *PLoS One.* 2020;15(12):e0244829. doi:10.1371/journal.pone.0244829.
57. Performance standards for susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes (CLSI supplement M24S). 2nd edition. Wyne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2023 (<https://clsi.org/media/vnslt3qk/m24sed2sample.pdf>).
58. Loiseau C, Menardo F, Aseffa A, Hailu E, Gumi B, Ameni G et al. An African origin for *Mycobacterium bovis*. *Evol Med Public Health.* 2020;2020(1):49–59. doi:10.1093/emph/eoaa005.
59. 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 first national survey. *Sci Rep.* 2017;7(1):17672. doi:10.1038/s41598–017–17705–3
60. Briquet A, Vong R, Roseau JB, Javelle E, Cazes N, Rivière F et al. Clinical features of *Mycobacterium canettii* infection: a retrospective study of 20 cases among French soldiers and relatives. *Clin Infect Dis.* 2019;69(11):2003–10. doi:10.1093/cid/ciz107.
61. Feuerriegel S, Köser CU, Richter E, Niemann S. *Mycobacterium canettii* is intrinsically resistant to both pyrazinamide and pyrazinoic acid. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(6):1439–40. doi:10.1093/jac/dkt042.
62. Loiseau C, Brites D, Moser I, Coll F, Pourcel C, Robbe-Austerman S et al. Revised interpretation of the Hain Lifescience GenoType MTBC to differentiate *Mycobacterium canettii* and members of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(6):e00159–19. doi:10.1128/AAC.00159–19.
63. Willby MJ, Wijkander M, Havumaki J, Johnson K, Werngren J, Hoffner S et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis pncA* mutations by the Nipro Genoscholar PZA-TB II assay compared to conventional sequencing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(1):e01871–17. doi:10.1128/AAC.01871–17.
64. Köser CU, Cirillo DM, Miotto P. How to optimally combine genotypic and phenotypic drug susceptibility testing methods for pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(9):e01003–20. doi:10.1128/AAC.01003–20.
65. Köser CU, Ellington MJ, Peacock SJ. Whole-genome sequencing to control antimicrobial resistance. *Trends Genet.* 2014;30(9):401–7. doi:10.1016/j.tig.2014.07.003.
66. Brankin AE, Fowler PW. Inclusion of minor alleles improves catalogue-based prediction of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *JAC Antimicrob Resist.* 2023;5(2):dlad039. doi:10.1093/jacamr/dlad039.
67. Huitric E, Verhasselt P, Koul A, Andries K, Hoffner S, Andersson D. Rates and mechanisms of resistance development in *Mycobacterium tuberculosis* to a novel diarylquinoline ATP synthase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):1022–8. doi:10.1128/AAC.01611–09.

68. Andries K, Villellas C, Coeck N, Thys K, Gevers T, Vranckx L et al. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline. PLoS One. 2014;9(7):e102135. doi:10.1371/journal.pone.0102135.
69. Hartkoorn RC, Upekar S, Cole ST. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through up-regulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(5):2979–81. doi:10.1128/AAC.00037–14.
70. Almeida D, Ioerger T, Tyagi S, Li SY, Mdluli K, Andries K et al. Mutations in *pepQ* confer low-level resistance to bedaquiline and clofazimine in *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(8):4590–9. doi:10.1128/AAC.00753–16.
71. Sarathy J, Blanc L, Alvarez-Cabrera N, O'Brien P, Dias-Freedman I, Mina M et al. Fluoroquinolone efficacy against tuberculosis is driven by penetration into lesions and activity against resident bacterial populations. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(5):e02516–18. doi:10.1128/AAC.02516–18.
72. Degiacomi G, Sammartino JC, Sinigiani V, Marra P, Urbani A, Pasca MR. *In vitro* study of bedaquiline resistance in *Mycobacterium tuberculosis* multi-drug resistant clinical isolates. Front Microbiol. 2020;11:559469. doi:10.3389/fmicb.2020.559469.
73. Shi J, Liu Y, Wu T, Li L, Han S, Peng X et al. Spontaneous mutational patterns and novel mutations for bedaquiline and clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Microbiol Spectr. 2023:e0009023. doi:10.1128/spectrum.00090–23.
74. Snobre J, Villellas MC, Coeck N, Mulders W, Tzfadia O, de Jong BC et al. Bedaquiline- and clofazimine-selected *Mycobacterium tuberculosis* mutants: further insights on resistance driven largely by Rv0678. Sci Rep. 2023;13(1):10444. doi:10.1038/s41598-023-36955-y.
75. Vargas Jr R, Freschi L, Spitaleri A, Tahseen S, Barilar I, Niemann S et al. Role of epistasis in amikacin, kanamycin, bedaquiline, and clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(11):e0116421. doi:10.1128/AAC.01164–21.
76. Li S, Poulton NC, Chang JS, Azadian ZA, DeJesus MA, Ruecker N et al. CRISPRi chemical genetics and comparative genomics identify genes mediating drug potency in *Mycobacterium tuberculosis*. Nat Microbiol. 2022;7(6):766–79. doi:10.1038/s41564-022-01130-y.
77. Yamamoto K, Nakata N, Mukai T, Kawagishi I, Ato M. Coexpression of MmpS5 and MmpL5 contributes to both efflu transporter MmpL5 trimerization and drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. mSphere. 2021;6(1):e00518–20. doi:10.1128/mSphere.00518–20.
78. Xu J, Li D, Shi J, Wang B, Ge F, Guo Z et al. Bedaquiline resistance mutations: correlations with drug exposures and impact on the proteome in *M. tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 2023;67(7):e0153222. doi:10.1128/aac.01532–22.
79. Balasubramanian V, Solapure S, Iyer H, Ghosh A, Sharma S, Kaur P et al. Bactericidal activity and mechanism of action of AZD5847, a novel oxazolidinone for treatment of tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(1):495–502. doi:10.1128/AAC.01903–13.
80. Zhang S, Chen J, Cui P, Shi W, Shi X, Niu H et al. *Mycobacterium tuberculosis* mutations associated with reduced susceptibility to linezolid. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(4):2542–4. doi:10.1128/AAC.02941–15.
81. McNeil MB, Dennison DD, Shelton CD, Parish T. *In vitro* isolation and characterization of oxazolidinone-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(10):e01296–17. doi:10.1128/AAC.01296–17.
82. Ismail N, Omar SV, Ismail NA, Peters RPH. *In vitro* approaches for generation of *Mycobacterium tuberculosis* mutants resistant to bedaquiline, clofazimine or linezolid and identification of associated genetic variants. J Microbiol Meth. 2018;153:1–9. doi:10.1016/j.mimet.2018.08.011.
83. Pi R, Liu Q, Jiang Q, Gao Q. Characterization of linezolid-resistance-associated mutations in *Mycobacterium tuberculosis* through WGS. J Antimicrob Chemother. 2019;74(7):1795–8. doi:10.1093/jac/dkz150.
84. Waller NJE, Cheung CY, Cook GM, McNeil MB. The evolution of antibiotic resistance is associated with collateral drug phenotypes in *Mycobacterium tuberculosis*. Nat Commun. 2023;14(1):1517. doi:10.1038/s41467-023-37184-7.
85. Fujiwara M, Kawasaki M, Hariguchi N, Liu Y, Matsumoto M. Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis (Edinb). 2018;108:186–94. doi:10.1016/j.tube.2017.12.006.

86. Rifat D, Li SY, loerger T, Shah K, Lanoix JP, Lee J et al. Mutations in *fbid* (*Rv2983*) as a novel determinant of resistance to pretomanid and delamanid in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;65(1):e01948–20. doi:10.1128/AAC.01948–20.
87. Wang X, Inoyama D, Russo R, Li SG, Jadhav R, Stratton TP et al. Antitubercular triazines: optimization and intrabacterial metabolism. *Cell Chem Biol*. 2020;27(2):172–85.e11. doi:10.1016/j.chembiol.2019.10.010.
88. Battaglia S, Spitaleri A, Cabibbe AM, Meehan CJ, Utpatel C, Ismail N et al. Characterization of genomic variants associated with resistance to bedaquiline and delamanid in naive *Mycobacterium tuberculosis* clinical strains. *J Clin Microbiol*. 2020;58(11):e01304–20. doi:10.1128/JCM.01304–20.
89. Mansjö M, Karlsson Lindsjö O, Gronfors Seeth C, Groenheit R, Werngren J. The *ddn* Trp20Stop mutation and its association with lineage 4.5 and resistance to delamanid and pretomanid in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(12):e0102622. doi:10.1128/aac.01026–22.
90. Lee BM, Harold LK, Almeida DV, Afriat-Jurnou L, Aung HL, Forde BM et al. Predicting nitroimidazole antibiotic resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* with protein engineering. *PLoS Pathog*. 2020;16(2):e1008287. doi:10.1371/journal.ppat.1008287.
91. Manson AL, Cohen KA, Abeel T, Desjardins CA, Armstrong DT, Barry CE, 3rd et al. Genomic analysis of globally diverse *Mycobacterium tuberculosis* strains provides insights into the emergence and spread of multidrug resistance. *Nat Genet*. 2017;49(3):395–402. doi:10.1038/ng.3767.
92. Domenech P, Mouhoub E, Reed MB. Experimental confirmation that an uncommon *rrs* gene mutation (g878a) of *Mycobacterium tuberculosis* confers resistance to streptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(3):e0191521. doi:10.1128/AAC.01915–21.
93. Okamoto S, Tamaru A, Nakajima C, Nishimura K, Tanaka Y, Tokuyama S et al. Loss of a conserved 7-methylguanosine modification in 16S rRNA confers low-level streptomycin resistance in bacteria. *Mol Microbiol*. 2007;63(4):1096–106. doi:10.1111/j.1365–2958.2006.05585.x.
94. Wong SY, Lee JS, Kwak HK, Via LE, Boshoff HI, Barry CE. Mutations in *gidB* confer low-level streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2515–22. doi:10.1128/AAC.01814–10.
95. Cohen KA, Stott KE, Munsamy V, Manson AL, Earl AM, Pym AS. Evidence for expanding the role of streptomycin in the management of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9):e00860–20. doi:10.1128/AAC.00860–20.
96. Vilchère C, Jacobs WR, Jr. Resistance to isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*: Genes, mutations, and causalities. *Microbiol Spectr*. 2014;2(4):MGM2–0014–2013. doi:10.1128/microbiolspec.MGM2–0014–2013.
97. Grant SS, Wellington S, Kawate T, Desjardins CA, Silvis MR, Wivagg C et al. Baeyer-Villiger monooxygenases EthA and MymA are required for activation of replicating and non-replicating *Mycobacterium tuberculosis* inhibitors. *Cell Chem Biol*. 2016;23(6):666–77. doi:10.1016/j.chembiol.2016.05.011.
98. Lefford MJ, Mitchison DA. Comparison of methods for testing the sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to ethionamide. *Tubercle*. 1966;47(3):250–61. doi:10.1016/s0041–3879(66)80003-x.
99. Cambau E, Viveiros M, Machado D, Raskine L, Ritter C, Tortoli E et al. Revisiting susceptibility testing in MDR-TB by a standardized quantitative phenotypic assessment in a European multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(3):686–96. doi:10.1093/jac/dku438.
100. Rueda J, Realpe T, Mejia GI, Zapata E, Rozo JC, Ferro BE et al. Genotypic analysis of genes associated with independent resistance and cross-resistance to isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(12):7805–10. doi:10.1128/AAC.01028–15.
101. Matrat S, Veziris N, Mayer C, Jarlier V, Truffot-Pernot C, Camuset J et al. Functional analysis of DNA gyrase mutant enzymes carrying mutations at position 88 in the A subunit found in clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(12):4170–3. doi:10.1128/AAC.00944–06.
102. Nimmo C, Millard J, Brien K, Moodley S, van Dorp L, Lutchminarain K et al. Bedaquiline resistance in drug-resistant tuberculosis HIV co-infected patients. *Eur Respir J*. 2020;55(6):1902383. doi:10.1183/13993003.02383–2019.

103. Modlin SJ, Marbach T, Werngren J, Mansjo M, Hoff er SE, Valafar F. Atypical genetic basis of pyrazinamide resistance in mono-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(6):e01916–20. doi:10.1128/AAC.01916–20.
104. Nakatani Y, Opel-Reading HK, Merker M, Machado D, Andres S, Kumar SS et al. Role of alanine racemase mutations in *Mycobacterium tuberculosis* D-cycloserine resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(12):e01575–17. doi:10.1128/AAC.01575–17.
105. Fitzgibbon MM, Roycroft E, Sheehan G, Mc Laughlin AM, Quintyne KI, Brabazon E et al. False detection of rifampicin resistance using Xpert® MTB/RIF Ultra assay due to an A451V mutation in *Mycobacterium tuberculosis*. *JAC Antimicrob Resist.* 2021;3(3):dlab101. doi:10.1093/jacamr/dlab101.
106. Zhang L, Zhang Y, Li Y, Huo F, Chen X, Zhu H et al. *Rv1453* is associated with clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiol Spectr.* 2023:e0000223. doi:10.1128/spectrum.00002-23
107. Merker M, Kohl TA, Barilar I, Andres S, Fowler PW, Chrystanthou E et al. Phylogenetically informative mutations in genes implicated in antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Genome Med.* 2020;12(1):27. doi:10.1186/s13073–020–00726–5.
108. Abrahams KA, Batt SM, Gurcha SS, Veerapen N, Bashiri G, Besra GS. DprE2 is a molecular target of the anti-tubercular nitroimidazole compounds pretomanid and delamanid. *Nat Commun.* 2023;14(1):3828. doi:10.1038/s41467–023–39300-z.
109. Antoine R, Gaudin C, Hartkoorn RC. Intragenic distribution of *IS6110* in clinical *Mycobacterium tuberculosis* strains: bioinformatic evidence for gene disruption leading to underdiagnosed antibiotic resistance. *Microbiol Spectr.* 2021;9(1):e0001921. doi:10.1128/Spectrum.00019–21.
110. Roberts LW, Malone KM, Hunt M, Joseph L, Wintringer P, Knaggs J et al. Repeated evolution of bedaquiline resistance in *Mycobacterium tuberculosis* is driven by truncation of *mmpR5*. *bioRxiv.* 2022. doi.org/10.1101/2022.12.08.519610.
111. Siu GK, Yam WC, Zhang Y, Kao RY. An upstream truncation of the *furA-katG* operon confers high-level isoniazid resistance in a *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolate with no known resistance-associated mutations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(10):6093–100. doi:10.1128/AAC.03277–14.
112. Liu Y, Yang Q, Zhao F. Synonymous but not silent: the codon usage code for gene expression and protein folding. *Annu Rev Biochem.* 2021;90:375–401. doi:10.1146/annurev-biochem-071320–112701.
113. Rodriguez A, Wright GS, Lundgren TJ, Moss MJ, Li J, Milenkovic T et al. Synonymous codon substitutions regulate transcription and translation of an upstream gene. *bioRxiv.* 2022. doi:10.1101/2022.08.05.502938.
114. Hegelmeyer NK, Previti ML, Andrade J, Utama R, Sejour RJ, Gardin J et al. Gene recoding by synonymous mutations creates promiscuous intragenic transcription initiation in mycobacteria. *bioRxiv.* 2023. doi:10.1101/2023.03.17.532606
115. Yadon AN, Maharaj K, Adamson JH, Lai YP, Sacchettini JC, Ioerger TR et al. A comprehensive characterization of PncA polymorphisms that confer resistance to pyrazinamide. *Nat Commun.* 2017;8(1):588. doi:10.1038/s41467–017–00721–2.
116. Omar SV, Hillemann D, Pandey S, Merker M, Witt AK, Nadarajan D et al. Systematic rifampicin resistance errors with Xpert® MTB/RIF Ultra: implications for regulation of genotypic assays. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(12):1307–11. doi:10.5588/ijtld.20.0396.
117. Ocheretina O, Brandao AP, Pang Y, Rodrigues C, Banu S, Ssengooba W et al. Impact of the bacillary load on the accuracy of rifampicin resistance results by Xpert® MTB/RIF. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(11):881–5. doi:10.5588/ijtld.21.0564.
118. Rigouts L, Keyzers J, Rabab R, Fissette K, van Deun A, de Jong BC. GeneXpert MTB/RIF Ultra performance to detect uncommon *rpoB* mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *BMC Res Notes.* 2023;16(1):146. doi:10.1186/s13104–023–06394-z.
119. Blakemore R, Alland D. Described diagnostic inconsistencies were observed with an obsolete version of the Xpert MTB/RIF assay and are unlikely to recur in the current version of the assay. *J Clin Microbiol.* 2014;52(2):704. doi:10.1128/JCM.02575–13.
120. Hunt M, Letcher B, Malone KM, Nguyen G, Hall MB, Colquhoun RM et al. Minos: variant adjudication and joint genotyping of cohorts of bacterial genomes. *Genome Biol.* 2022;23(1):147. doi:10.1186/s13059–022–02714-x.

121. Rausch T, Zichner T, Schlattl A, Stütz AM, Benes V, Korbel JO. DELLY: structural variant discovery by integrated paired-end and split-read analysis. *Bioinformatics*. 2012;28(18):i333–9. doi:10.1093/bioinformatics/bts378.
122. Seq&Treat. Next-generation TB care. Geneva: FIND; 2023 (<https://www.finddx.org/tb/seq-trea>, посилання не дійсне).
123. 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>).
124. Noncommercial culture and drug-susceptibility testing methods for screening patients at risk for multidrug-resistant tuberculosis. Policy statement. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44601/9789241501620_eng.pdf).
125. Martin L, Coronel J, Faulx D, Valdez M, Metzler M, Crudder C et al. A field evaluation of the Hardy TB MODS Kit™ for the rapid phenotypic diagnosis of tuberculosis and multi-drug resistant tuberculosis. *PLoS One*. 2014;9(9):e107258. doi:10.1371/journal.pone.0107258.
126. Guidelines for drug susceptibility testing for second-line anti-tuberculosis drugs for dots-plus. Geneva: World Health Organization; 2001 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/83807>).
127. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. Geneva: World Health Organization; 2008 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/70500>).
128. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/130918>).
129. Torrea G, Ng KCS, Van Deun A, André E, Kaisergruber J, Ssengooba W et al. Variable ability of rapid tests to detect *Mycobacterium tuberculosis* *rpoB* mutations conferring phenotypically occult rifampicin resistance. *Sci Rep*. 2019;9(1):11826. doi:10.1038/s41598-019-48401-z.
130. Verboven L, Phelan J, Heupink TH, Van Rie A. TBProfiler for automated calling of the association with drug resistance of variants in *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One*. 2022;17(12):e0279644. doi:10.1371/journal.pone.0279644.
131. Zhang Y, Dhandayuthapani S, Deretic V. Molecular basis for the exquisite sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(23):13212–6. doi:10.1073/pnas.93.23.13212.
132. Hicks ND, Giffen SR, Culviner PH, Chao MC, Dulberger CL, Liu Q et al. Mutations in *dnaA* and a cryptic interaction site increase drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*. 2020;16(11):e1009063. doi:10.1371/journal.ppat.1009063.
133. Vilchèze C, Av-Gay Y, Attarian R, Liu Z, Hazbón M, Colangeli R et al. Mycothiol biosynthesis is essential for ethionamide susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol*. 2008;69(5):1316–29. doi:10.1111/j.1365-2958.2008.06365.x.
134. Vilchèze C, Av-Gay Y, Barnes SW, Larsen MH, Walker JR, Glynn RJ et al. Coresistance to isoniazid and ethionamide maps to mycothiol biosynthetic genes in *Mycobacterium bovis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(9):4422–3. doi:10.1128/AAC.00564-11.
135. Green AG, Yoon CH, Chen ML, Ektefaie Y, Fina M, Freschi L et al. A convolutional neural network highlights mutations relevant to antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Commun*. 2022;13(1):3817. doi:10.1038/s41467-022-31236-0.
136. Hicks ND, Yang J, Zhang X, Zhao B, Grad YH, Liu L et al. Clinically prevalent mutations in *Mycobacterium tuberculosis* alter propionate metabolism and mediate multidrug tolerance. *Nat Microbiol*. 2018;3(9):1032–42. doi:10.1038/s41564-018-0218-3.
137. Liu J, Shi W, Zhang S, Hao X, Maslov DA, Shur KV et al. Mutations in efflu pump Rv1258c (Tap) cause resistance to pyrazinamide, isoniazid, and streptomycin in *M. tuberculosis*. *Front Microbiol*. 2019;10:216. doi:10.3389/fmicb.2019.00216.
138. Vilchèze C, Weisbrod T, Chen B, Kremer L, Hazbón M, Wang F et al. Altered NADH/NAD⁺ ratio mediates coresistance to isoniazid and ethionamide in mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(2):708–20. doi:10.1128/AAC.49.2.708-720.2005.
139. Farhat MR, Freschi L, Calderon R, Ioerger T, Snyder M, Meehan CJ et al. GWAS for quantitative resistance phenotypes in *Mycobacterium tuberculosis* reveals resistance genes and regulatory regions. *Nat Commun*. 2019;10(1):2128. doi:10.1038/s41467-019-10110-6.

140. Martini MC, Hicks ND, Xiao J, Alonso MN, Barbier T, Sixsmith J et al. Loss of RNase J leads to multi-drug tolerance and accumulation of highly structured mRNA fragments in *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*. 2022;18(7):e1010705. doi:10.1371/journal.ppat.1010705.
141. Safi H, Gopal P, Lingaraju S, Ma S, Levine C, Dartois V et al. Phase variation in *Mycobacterium tuberculosis glpK* produces transiently heritable drug tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(39):19665–74. doi: 10.1073/pnas.1907631116.
142. Farhat MR, Shapiro BJ, Kieser KJ, Sultana R, Jacobson KR, Victor TC et al. Genomic analysis identifies targets of convergent positive selection in drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Genet*. 2013;45(10):1183–9. doi:10.1038/ng.2747.
143. Srivastava S, Ayyagari A, Dhole T, Nyati K, Dwivedi S. *emb* nucleotide polymorphisms and the role of *embB306* mutations in *Mycobacterium tuberculosis* resistance to ethambutol. *Int J Med Microbiol*. 2009;299(4):269–80. doi:10.1016/j.ijmm.2008.07.001.
144. Gopal P, Sarathy JP, Yee M, Ragunathan P, Shin J, Bhushan S et al. Pyrazinamide triggers degradation of its target aspartate decarboxylase. *Nat Commun*. 2020;11(1):1661. doi:10.1038/s41467-020-15516-1.
145. Lamont EA, Dillon NA, Baughn AD. The bewildering antitubercular action of pyrazinamide. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2020;84(2):e00070–19. doi:10.1128/MMBR.00070-19.
146. Thiede JM, Dillon NA, Howe MD, Aflakpui R, Modlin SJ, Hoffner SE et al. Pyrazinamide susceptibility is driven by activation of the SigE-dependent cell envelope stress response in *Mycobacterium tuberculosis*. *mBio*. 2022:e0043921. doi:10.1128/mbio.00439-21.
147. CRyPTIC Consortium, Carter JL. Quantitative measurement of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* reveals genetic determinants of resistance and susceptibility in a target gene approach. *bioRxiv*. 2021. doi:10.1101/2021.09.14.460353.
148. Hayashi M, Nishiyama A, Kitamoto R, Tateishi Y, Osada-Oka M, Nishiuchi Y et al. Adduct formation of delamanid with NAD in mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(5):e01755–19. doi:10.1128/AAC.01755-19.
149. Reeves AZ, Campbell PJ, Sultana R, Malik S, Murray M, Plikaytis BB et al. Aminoglycoside cross-resistance in *Mycobacterium tuberculosis* due to mutations in the 5' untranslated region of *whiB7*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1857–65. doi:10.1128/AAC.02191-12.
150. Torrey HL, Keren I, Via LE, Lee JS, Lewis K. High persister mutants in *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155127. doi:10.1371/journal.pone.0155127.
151. Dover LG, Alahari A, Graudat P, Gomes JM, Bhowruth V, Reynolds RC et al. EthA, a common activator of thiocarbamide-containing drugs acting on different mycobacterial targets. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(3):1055–63. doi:10.1128/AAC.01063-06.
152. Hicks ND, Carey AF, Yang J, Zhao Y, Fortune SM. Bacterial genome-wide association identifies novel factors that contribute to ethionamide and prothionamide susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *MBio*. 2019;10(2):e00616–19. doi:10.1128/mBio.00616-19.
153. Conkle-Gutierrez D, Kim C, Ramirez-Busby SM, Modlin SJ, Mansjo M, Werngren J et al. Distribution of common and rare genetic markers of second-line-injectable-drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* revealed by a genome-wide association study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(6):e0207521. doi:10.1128/aac.02075-21.
154. Cortes T, Schubert OT, Rose G, Arnvig KB, Comas I, Aebersold R et al. Genome-wide mapping of transcriptional start sites defines an extensive leaderless transcriptome in *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Rep*. 2013;5(4):1121–31. doi:10.1016/j.celrep.2013.10.031.
155. Shell SS, Wang J, Lapierre P, Mir M, Chase MR, Pyle MM et al. Leaderless transcripts and small proteins are common features of the mycobacterial translational landscape. *PLoS Genet*. 2015;11(11):e1005641. doi:10.1371/journal.pgen.1005641.
156. Roberts EA, Clark A, McBeth S, Friedman RL. Molecular characterization of the *eis* promoter of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Bacteriol*. 2004;186(16):5410–7. doi:10.1128/JB.186.16.5410-5417.2004.
157. Casart Y, Gamero E, Rivera-Gutierrez S, Gonzalez YMJA, Salazar L. *par* genes in *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium smegmatis* are arranged in an operon transcribed from “SigGC” promoters. *BMC Microbiol*. 2008;8:51. doi:10.1186/1471-2180-8-51

158. Master S, Zahrt TC, Song J, Deretic V. Mapping of *Mycobacterium tuberculosis katG* promoters and their differential expression in infected macrophages. *J Bacteriol.* 2001;183(13):4033–9. doi:10.1128/JB.183.13.4033–4039.2001.
159. Burian J, Ramon-Garcia S, Sweet G, Gomez-Velasco A, Av-Gay Y, Thompson CJ. The mycobacterial transcriptional regulator *whiB7* gene links redox homeostasis and intrinsic antibiotic resistance. *J Biol Chem.* 2012;287(1):299–310. doi:10.1074/jbc.M111.302588.
160. Solans L, Aguiló N, Samper S, Pawlik A, Frigui W, Martin C et al. A specific polymorphism in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv causes differential ESAT-6 expression and identifies WhiB6 as a novel ESX-1 component. *Infect Immun.* 2014;82(8):3446–56. doi:10.1128/IAI.01824–14.
161. Milón P, Rodnina MV. Kinetic control of translation initiation in bacteria. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2012;47(4):334–48. doi:10.3109/10409238.2012.678284.
162. Hecht A, Glasgow J, Jaschke PR, Bawazer LA, Munson MS, Cochran JR et al. Measurements of translation initiation from all 64 codons in *E. coli*. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(7):3615–26. doi:10.1093/nar/gkx070.
163. Fijalkowska D, Fijalkowski I, Willems P, Van Damme P. Bacterial riboproteogenomics: the era of N-terminal proteoform existence revealed. *FEMS Microbiol Rev.* 2020;44(4):418–31. doi:10.1093/femsre/fuaa013.
164. Dorfman R. The detection of defective members of large populations. *Ann Math Stat.* 1943;14(4):436–40. doi:10.1214/aoms/1177731363.
165. Aldridge M, Baldassini L, Johnson O. Group testing algorithms: bounds and simulations. *IEEE Trans Inf Theory.* 2014;60(6):3671–87. doi:10.48550/arXiv.1306.6438.
166. Villellas C, Coeck N, Meehan CJ, Lounis N, de Jong B, Rigouts L et al. Unexpected high prevalence of resistance-associated *Rv0678* variants in MDR-TB patients without documented prior use of clofazimine or bedaquiline. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(3):684–90. doi:10.1093/jac/dkw502.
167. Chesov E, Chesov D, Maurer FP, Andres S, Utpatel C, Barilar I et al. Emergence of bedaquiline resistance in a high tuberculosis burden country. *Eur Respir J.* 2022;59(3):2100621. doi:10.1183/13993003.00621–2021.
168. 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(6):675–83. doi:10.1016/S1473–3099(18)30073–2.
169. Zhang Y, Heym B, Allen B, Young D, Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature.* 1992;358(6387):591–3. doi:10.1038/358591a0.
170. Ando H, Kitao T, Miyoshi-Akiyama T, Kato S, Mori T, Kirikae T. Downregulation of *katG* expression is associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol.* 2011;79(6):1615–28. doi:10.1111/j.1365–2958.2011.07547.x.
171. Wong SY, Javid B, Addepalli B, Piszczek G, Strader MB, Limbach PA et al. Functional role of methylation of G518 of the 16S rRNA 530 loop by GidB in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6311–8. doi:10.1128/AAC.00905–13.

Додаток 1. Додаткова інформація

Ефективність варіантів у першому виданні порівнювалася з ефективністю поширених варіантів (частота алелів $\geq 75\%$) у наборі даних «УСІ» у другому виданні. Останні цифри відповідають показникам «сукупної ефективності», наведеним у таблиці 3 в основній частині документа. Роль рідкісних варіантів (частота алелів $\geq 25\%$) була розрахована лише для другого видання.

Таблиця А1.1. Порівняння ефективності першого і другого видання та вплив рідкісних варіантів

Препарат	Каталог, порогове значення для варіантів (%)	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	Зміни в чутливості, специфічності, PPV (%)
RIF	Попередній, 75	93,3 (92,9–93,7), 96,9 (96,7–97,1), 94,2 (93,9–94,6)	
	Поточний, 75	93,3 (92,9–93,7), 96,9 (96,7–97,1), 94,2 (93,9–94,6)	0, 0, 0
	Поточний, 25	94,4 (94,0–94,7), 96,8 (96,6–97,0), 94,2 (93,8–94,5)	1,1, -0,1, 0
INH	Попередній, 75	91,0 (90,6–91,4), 98,1 (97,9–98,2), 97,3 (97,1–97,5)	
	Поточний, 75	91,6 (91,2–92,0), 97,9 (97,8–98,1), 97,1 (96,8–97,3)	0,6, -0,2, -0,2
	Поточний, 25	92,1 (91,7–92,4), 97,9 (97,7–98,0), 97,0 (96,8–97,2)	0,5, 0,0, -0,1
EMB	Попередній, 75	83,8 (83,1–84,6), 91,2 (90,9–91,5), 71,6 (70,7–72,4)	
	Поточний, 75	81,1 (80,3–81,9), 91,6 (91,3–91,9), 71,9 (71,0–72,8)	-2,7, 0,4, 0,3
	Поточний, 25	82,1 (81,3–82,9), 91,4 (91,1–91,7), 71,7 (70,9–72,6)	1, -0,2, -0,2
PZA	Попередній, 75	73,7 (72,4–75,0), 98,0 (97,8–98,2), 90,8 (89,8–91,7)	
	Поточний, 75	78,0 (76,8–79,2), 97,9 (97,6–98,1), 90,5 (89,5–91,4)	4,3, -0,1, -0,3
	Поточний, 25	80,0 (78,8–81,2), 97,7 (97,5–98,0), 90,3 (89,4–91,2)	2, -0,2, -0,2
LFX	Попередній, 75	83,7 (82,7–84,6), 97,1 (96,9–97,3), 88,7 (87,8–89,5)	
	Поточний, 75	84,8 (83,9–85,7), 96,9 (96,7–97,1), 88,1 (87,3–89,0)	1,1, -0,2, -0,6
	Поточний, 25	89,2 (88,4–90,0), 96,7 (96,4–96,9), 87,9 (87,0–88,7)	4,4, -0,2, -0,2
MFX	Попередній, 75	85,0 (83,8–86,1), 93,8 (93,4–94,1), 74,5 (73,2–75,8)	
	Поточний, 75	85,7 (84,6–86,8), 93,5 (93,2–93,9), 74,0 (72,7–75,2)	0,7, -0,3, -0,5
	Поточний, 25	90,3 (89,4–91,2), 93,2 (92,8–93,5), 74,0 (72,7–75,2)	4,6, -0,3, 0
BDQ	Попередній, 75	0 (0–0,4), 100,0 (100,0–100,0), 0 (0–0)	
	Поточний, 75	49,4 (46,3–52,5), 98,7 (98,5–98,9), 75,2 (71,8–78,4)	49,4, -1,3, 75,2
	Поточний, 25	59,6 (56,5–62,6), 98,4 (98,2–98,6), 75,0 (71,9–77,9)	10,2, -0,3, -0,2
LZD	Попередній, 75	27,3 (22,8–32,1), 99,8 (99,8–99,9), 78,5 (70,4–85,2)	
	Поточний, 75	34,0 (29,2–39,0), 99,8 (99,7–99,9), 78,4 (71,3–84,5)	6,7, 0, -0,1
	Поточний, 25	35,0 (30,2–40,1), 99,8 (99,7–99,8), 75,7 (68,6–81,9)	1,0, 0, -2,7
CFZ	Попередній, 75	0 (0–0,5), 100,0 (100,0–100,0), 0 (0–0)	
	Поточний, 75	17,0 (14,2–20,0), 98,7 (98,5–98,9), 38,1 (32,6–43,8)	17,0, -1,3, 38,1
	Поточний, 25	21,3 (18,2–24,5), 98,4 (98,2–98,6), 38,9 (33,9–44,1)	4,3, -0,3, 0,8

Препарат	Каталог, порогове значення для варіантів (%)	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	Зміни в чутливості, специфічності, PPV (%)
DLM	Попередній, 75	4,4 (2,2–7,7), 100,0 (99,9–100,0), 84,6 (54,6–98,1)	
	Поточний, 75	14,7 (10,6–19,7), 99,9 (99,8–99,9), 72,5 (58,3–84,1)	10,3, -0,1, -12,1
	Поточний, 25	15,1 (10,9–20,1), 99,8 (99,7–99,9), 62,3 (49,0–74,4)	0,4, -0,1, -10,2
AMK	Попередній, 75	72,9 (71,1–74,6), 98,1 (97,9–98,3), 81,3 (79,6–82,9)	
	Поточний, 75	72,8 (71,0–74,6), 98,3 (98,1–98,5), 82,8 (81,2–84,4)	-0,1, 0,2, 1,5
	Поточний, 25	75,4 (73,7–77,1), 98,2 (98,0–98,4), 82,2 (80,6–83,8)	2,6, -0,1, -0,6
STM	Попередній, 75	79,2 (78,4–80,0), 94,1 (93,7–94,5), 89,9 (89,2–90,5)	
	Поточний, 75	79,7 (78,9–80,5), 94,1 (93,7–94,4), 89,9 (89,3–90,5)	0,5, 0, 0
	Поточний, 25	80,3 (79,5–81,1), 94,0 (93,6–94,4), 89,8 (89,2–90,4)	0,6, -0,1, -0,1
ETO	Попередній, 75	72,5 (71,3–73,7), 86,6 (86,1–87,2), 64,4 (63,2–65,7)	
	Поточний, 75	74,8 (73,6–76,0), 85,9 (85,3–86,4), 63,9 (62,7–65,1)	2,3, -0,7, -0,5
	Поточний, 25	76,1 (74,9–77,2), 85,6 (85,0–86,1), 63,8 (62,6–65,0)	1,3, -0,3, -0,1
KAN^a	Попередній, 75	75,1 (73,6–76,5), 96,5 (96,3–96,8), 78,7 (77,2–80,0)	
	Поточний, 75	74,9 (73,4–76,3), 96,7 (96,4–96,9), 79,3 (77,9–80,7)	-0,2, 0,2, 0,6
	Поточний, 25	77,2 (75,8–78,5), 96,6 (96,3–96,8), 79,2 (77,8–80,5)	2,3, -0,1, -0,1
CAP^a	Попередній, 75	66,4 (64,3–68,4), 97,8 (97,6–98,1), 80,1 (78,2–82,0)	
	Поточний, 75	66,2 (64,1–68,2), 97,8 (97,6–98,1), 80,1 (78,1–81,9)	-0,2, 0, 0
	Поточний, 25	69,3 (67,3–71,3), 97,6 (97,3–97,8), 79,2 (77,3–81,1)	3,1, -0,2, -0,9

^a Препарати, які більше не рекомендовані для лікування ТБ.

Показники ефективності другого видання у розрізі рідкісних варіантів у наборі даних «УСІ» (ці показники також включені в таблицю А.1) були стратифіковані за результатом генотипового ТМЧ до RIF (результати фТМЧ не можна було використовувати, оскільки вони не були доступні для всіх ізолятів). Результати для RIF не наведені, оскільки їх стратифікація за генотиповою стійкістю до RIF не дала б значущих результатів.

Таблиця А1.2. Вплив стійкості до рифампіцину на ефективність другого видання

Препарат	Результати генотипового ТМЧ до RIF	% С (95% ДІ)	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	Зміни в чутливості, специфічності, PPV (%)
INH	C+Ч	43,0 (42,6–43,5)	92,1 (91,7–92,4), 97,9 (97,7–98,0), 97,0 (96,8–97,2)	
	C	93,5 (93,2–93,9)	96,7 (96,4–97,0), 73,1 (70,5–75,7), 98,1 (97,9–98,3)	4,6, –24,8, 1,1
	Ч	14,2 (13,8–14,6)	74,8 (73,5–76,0), 98,9 (98,8–99,0), 92,0 (91,0–92,9)	–17,3, 1,0, –5
EMB	C+Ч	21,0 (20,6–21,3)	82,1 (81,3–82,9), 91,4 (91,1–91,7), 71,7 (70,9–72,6)	
	C	56,8 (56,0–57,6)	86,0 (85,2–86,7), 56,9 (55,7–58,1), 72,4 (71,6–73,3)	3,9, –34,5, 0,7
	Ч	2,3 (2,1–2,5)	32,1 (28,6–35,8), 99,4 (99,3–99,4), 54,1 (49,1–59,0)	–50, 8,0, –17,6
PZA	C+Ч	20,8 (20,2–21,3)	80,0 (78,8–81,2), 97,7 (97,5–98,0), 90,3 (89,4–91,2)	
	C	58,4 (57,2–59,6)	88,7 (87,6–89,7), 86,3 (85,0–87,6), 90,1 (89,1–91,0)	8,7, –11,4, –0,2
	Ч	4,9 (4,5–5,2)	36,0 (32,5–39,6), 99,9 (99,8–99,9), 93,2 (89,6–95,9)	–44, 2,2, 2,9
LFX	C+Ч	21,3 (20,8–21,8)	89,2 (88,4–90,0), 96,7 (96,4–96,9), 87,9 (87,0–88,7)	
	C	36,0 (35,3–36,8)	92,6 (91,8–93,2), 93,0 (92,4–93,5), 88,1 (87,2–88,9)	3,4, –3,7, 0,2
	Ч	3,6 (3,3–4,0)	49,6 (44,9–54,3), 99,6 (99,5–99,7), 83,0 (78,0–87,3)	–39,6, 2,9, –4,9
MFX	C+Ч	17,7 (17,2–18,2)	90,3 (89,4–91,2), 93,2 (92,8–93,5), 74,0 (72,7–75,2)	
	C	35,1 (34,2–36,0)	93,3 (92,5–94,1), 82,6 (81,7–83,5), 74,4 (73,1–75,6)	3, –10,6, 0,4
	Ч	2,6 (2,3–2,9)	54,9 (49,2–60,5), 99,3 (99,1–99,4), 66,3 (60,2–72,0)	–35,4, 6,1, –7,7
BDQ	C+Ч	7,3 (6,9–7,8)	59,6 (56,5–62,6), 98,4 (98,2–98,6), 75,0 (71,9–77,9)	
	C	14,2 (13,3–15,0)	61,8 (58,7–64,9), 96,6 (96,1–97,1), 75,0 (71,8–78,0)	2,2, –1,8, 0
	Ч	1,0 (0,8–1,3)	31,6 (21,4–43,3), 99,9 (99,8–100,0), 75,0 (56,6–88,5)	–28, 1,5, 0,1
LZD	C+Ч	2,1 (1,9–2,3)	35,0 (30,2–40,1), 99,8 (99,7–99,8), 75,7 (68,6–81,9)	
	C	3,0 (2,7–3,4)	44,9 (39,0–50,9), 99,6 (99,4–99,7), 75,7 (68,6–82,0)	9,9, –0,2, 0
	Ч	1,0 (0,8–1,3)	3,4 (0,7–9,5), 100,0 (99,9–100,0), 75,0 (19,4–99,4)	–31,6, 0,2, –0,7
CFZ	C+Ч	4,5 (4,2–4,9)	21,3 (18,2–24,5), 98,4 (98,2–98,6), 38,9 (33,9–44,1)	
	C	6,3 (5,7–6,9)	31,5 (27,2–36,2), 96,8 (96,3–97,2), 39,6 (34,4–45,0)	10,2, –1,6, 0,7
	Ч	3,1 (2,7–3,5)	3,6 (1,7–6,8), 99,7 (99,6–99,8), 31,0 (15,3–50,8)	–17,7, 1,3, –7,9
DLM	C+Ч	2,1 (1,9–2,4)	15,1 (10,9–20,1), 99,8 (99,7–99,9), 62,3 (49,0–74,4)	
	C	2,4 (2,0–2,8)	16,0 (9,9–23,8), 99,8 (99,6–99,9), 63,3 (43,9–80,1)	0,9, 0, 1
	Ч	2,0 (1,7–2,3)	14,3 (8,8–21,4), 99,8 (99,7–99,9), 61,3 (42,2–78,2)	–0,8, 0, –1
AMK	C+Ч	10,0 (9,7–10,4)	75,4 (73,7–77,1), 98,2 (98,0–98,4), 82,2 (80,6–83,8)	
	C	17,0 (16,4–17,7)	80,2 (78,5–81,8), 96,5 (96,1–96,8), 82,4 (80,7–83,9)	4,8, –1,7, 0,2
	Ч	1,7 (1,5–2,0)	19,8 (14,5–26,1), 99,9 (99,8–99,9), 76,5 (62,5–87,2)	–55,6, 1,7, –5,7
STM	C+Ч	39,8 (39,2–40,4)	80,3 (79,5–81,1), 94,0 (93,6–94,4), 89,8 (89,2–90,4)	
	C	77,7 (76,8–78,5)	85,0 (84,2–85,8), 76,5 (74,7–78,2), 92,6 (92,0–93,2)	4,7, –17,5, 2,8
	Ч	14,9 (14,4–15,5)	64,3 (62,4–66,3), 97,0 (96,7–97,3), 79,0 (77,1–80,8)	–16, 3, –10,8
ETO	C+Ч	25,0 (24,4–25,6)	76,1 (74,9–77,2), 85,6 (85,0–86,1), 63,8 (62,6–65,0)	
	C	38,6 (37,7–39,5)	77,9 (76,6–79,1), 72,5 (71,5–73,5), 64,1 (62,8–65,3)	1,8, –13,1, 0,3
	Ч	7,4 (6,8–7,9)	63,8 (60,0–67,4), 96,8 (96,4–97,2), 61,6 (57,9–65,2)	–12,3, 11,2, –2,2
KAN^a	C+Ч	14,5 (14,1–15,0)	77,2 (75,8–78,5), 96,6 (96,3–96,8), 79,2 (77,8–80,5)	
	C	25,1 (24,4–25,9)	82,3 (81,0–83,6), 92,8 (92,3–93,3), 79,3 (77,9–80,7)	5,1, –3,8, 0,1
	Ч	2,5 (2,2–2,8)	17,6 (13,4–22,5), 99,8 (99,7–99,9), 71,4 (59,4–81,6)	–59,6, 3,2, –7,8
CAP^a	C+Ч	11,7 (11,2–12,1)	69,3 (67,3–71,3), 97,6 (97,3–97,8), 79,2 (77,3–81,1)	
	C	16,6 (15,9–17,2)	72,8 (70,7–74,8), 96,3 (95,9–96,7), 79,7 (77,7–81,5)	3,5, –1,3, 0,5
	Ч	2,4 (2,0–2,8)	23,6 (16,9–31,4), 99,7 (99,5–99,8), 64,2 (49,8–76,9)	–45,7, 2,1, –15

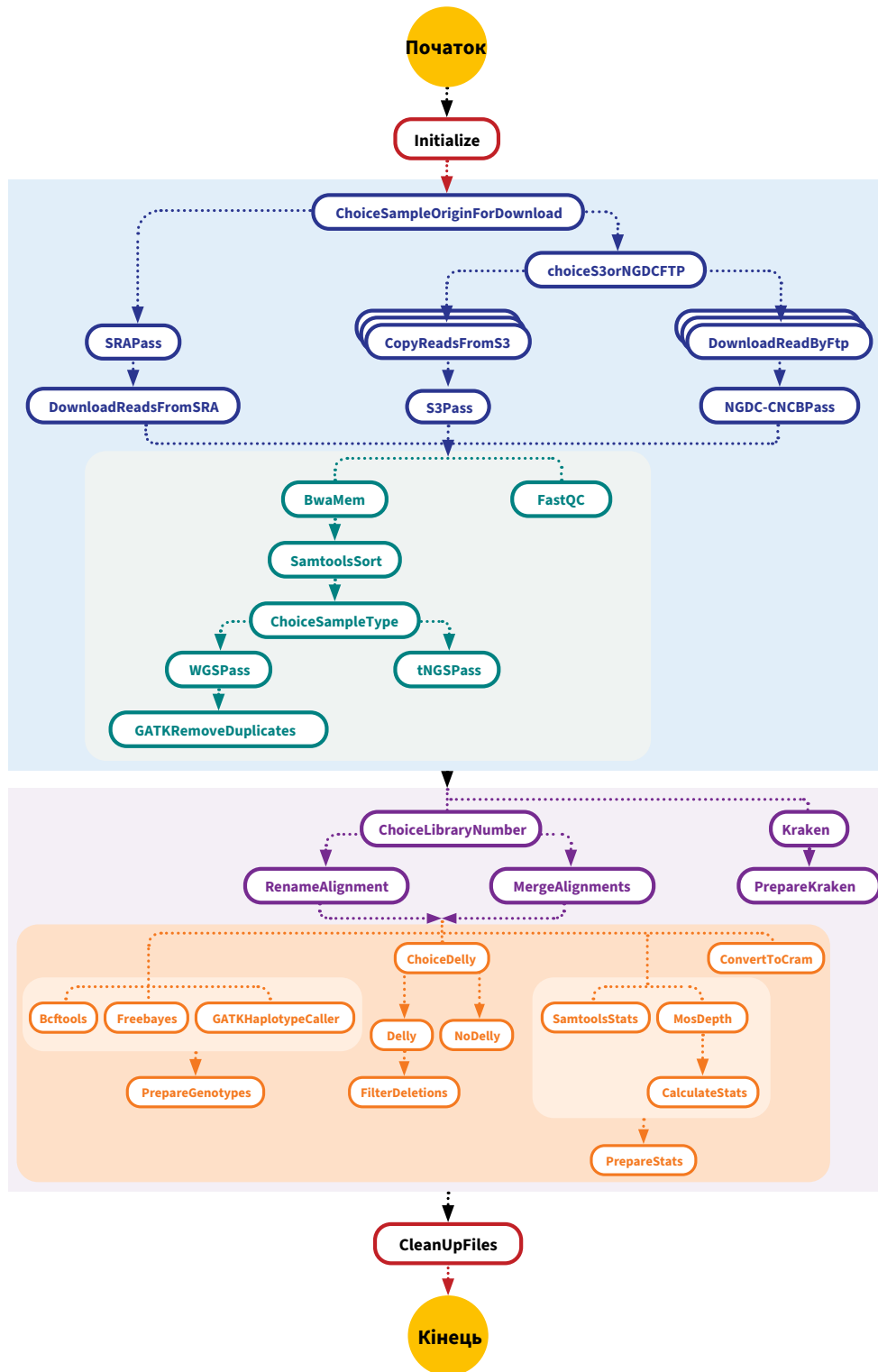
^a Препарати, які більше не рекомендовані для лікування ТБ.

Було проведене дослідження того, наскільки рідкісні мутації групи 3 у зазначених нижче неосновних генах, що не відповідають стандартним пороговим значенням для класифікації (рис. 8), можуть бути причиною «відсутності» чутливості до таких препаратів у порівнянні з результатами фТМЧ: INH (*katG*), PZA (*pncA*), BDQ і CFZ (*Rv0678*) та CFZ (*ddn*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*, *fgd1*, і *Rv2983*). Для цього застосовувалися два підходи. По-перше, «пом'якшені» критерії класифікації, що були схвалені ВООЗ у першому виданні для віднесення рідкісних мутацій *pncA* до групи 2 (рис. 9) були поширені на решту генів, що становлять інтерес (кодувальних ділянок та ділянок, розташованих у напрямку до 5'-кінця молекули). Мутації, які відповідали таким «пом'якшеним» критеріям, були виділені у виносках в основному файлі каталогу. Отримані показники чутливості, специфічності та PPV зазначені в таблиці нижче з приміткою «1+2+3 за «пом'якшеними» критеріями». Оскільки «пом'якшені» критерії вже були схвалені для *pncA*, примітка «1+2+3 за «пом'якшеними» критеріями» для PZA не вказана (тобто відповідні мутації вже були віднесені до групи 2, тому вони включені до категорії «групи 1+2»). По-друге, було зроблено припущення, що будь-яка кодувальна мутація (за винятком ділянок, розташованих у напрямку до 5'-кінця молекули) у згаданих вище генах, окрім мовчазних мутацій і мутацій груп 4/5, також може бути дійсним маркером стійкості в ізолятів, які є генотипово стійкими до RIF. Отримані показники наведені з приміткою «1+2+3 кодувальні». Усі розрахунки проводилися з частотою алелів 25% як пороговим значенням для виявлення мутацій у наборі даних «УСІ». **Ці результати ґрунтуються лише на доступній наразі інформації**; до цих розрахунків також застосовуються обмеження, розглянуті в розділі 2.4, напр., пов'язані з формуванням вибірки та надмірною апроксимацією. Більш детальне обговорення цих результатів див. у відповідних розділах щодо конкретних препаратів у розділі 3.

Таблиця А1.3. Потенційна роль рідкісних мутацій групи 3 у прогнозуванні стійкості до INH, PZA, BDQ і DLM

Пре-парат	Результати генотипового ТМЧ до RIF	% С (95% ДІ)	Групи мутацій	Чутливість, специфічність, PPV (% [95% ДІ])	Зміни в чутливості, специфічності і PPV відносно груп 1+2 (%)
INH	С+С	43,0 (42,6–43,5)	1+2	92,1 (91,7–92,4), 97,9 (97,7–98,0), 97,0 (96,8–97,2)	1,2, –0,2, –0,2
			1+2+3 за «пом'якшеними» критеріями	93,3 (93,0–93,6), 97,7 (97,5–97,9), 96,8 (96,6–97,1)	
			1+2+3 кодувальні	93,8 (93,4–94,1), 97,5 (97,3–97,7), 96,6 (96,4–96,9)	
	С	93,5 (93,2–93,9)	1+2	96,7 (96,4–97,0), 73,1 (70,5–75,7), 98,1 (97,9–98,3)	0,9, –1,3, –0,1
			1+2+3 за «пом'якшеними» критеріями	97,6 (97,4–97,9), 71,8 (69,1–74,4), 98,0 (97,8–98,3)	
			1+2+3 кодувальні	98,8 (98,7–99,0), 65,3 (62,4–68,0), 97,6 (97,4–97,9)	
С	14,2 (13,8–14,6)	1+2	74,8 (73,5–76,0), 98,9 (98,8–99,0), 92,0 (91,0–92,9)	2,2, –0,1, –0,5	
		1+2+3 за «пом'якшеними» критеріями	77,0 (75,7–78,2), 98,8 (98,7–98,9), 91,5 (90,5–92,4)		
PZA	С+С	20,8 (20,2–21,3)	1+2	80,0 (78,8–81,2), 97,7 (97,5–98,0), 90,3 (89,4–91,2)	2,6, –0,7, –2,4
			1+2+3 кодувальні	82,6 (81,5–83,7), 97,0 (96,7–97,3), 87,9 (86,8–88,9)	
	С	58,4 (57,2–59,6)	1+2	88,7 (87,6–89,7), 86,3 (85,0–87,6), 90,1 (89,1–91,0)	3,1, –4,7, –2,6
			1+2+3 кодувальні	91,8 (90,8–92,6), 81,6 (80,1–83,0), 87,5 (86,4–88,5)	
	С	4,9 (4,5–5,2)	1+2	36,0 (32,5–39,6), 99,9 (99,8–99,9), 93,2 (89,6–95,9)	
BDQ	С+С	7,3 (6,9–7,8)	1+2	59,6 (56,5–62,6), 98,4 (98,2–98,6), 75,0 (71,9–77,9)	9,2, –0,1, 1,6
			1+2+3 за «пом'якшеними» критеріями	68,8 (65,8–71,6), 98,3 (98,1–98,5), 76,6 (73,7–79,3)	
			1+2+3 кодувальні	75,1 (72,4–77,7), 97,7 (97,4–97,9), 71,9 (69,1–74,5)	
	С	14,2 (13,3–15,0)	1+2	61,8 (58,7–64,9), 96,6 (96,1–97,1), 75,0 (71,8–78,0)	9,2, –0,2, 1,6
			1+2+3 за «пом'якшеними» критеріями	71,0 (68,0–73,8), 96,4 (95,9–96,9), 76,6 (73,7–79,4)	
			1+2+3 кодувальні	78,6 (75,8–81,1), 94,9 (94,3–95,4), 71,8 (68,9–74,5)	
С	1,0 (0,8–1,3)	1+2	31,6 (21,4–43,3), 99,9 (99,8–100,0), 75,0 (56,6–88,5)	9,2, 0, 0,6	
		1+2+3 за «пом'якшеними» критеріями	40,8 (29,6–52,7), 99,9 (99,7–99,9), 75,6 (59,7–87,6)		
CFZ	С+С	4,5 (4,2–4,9)	1+2	21,3 (18,2–24,5), 98,4 (98,2–98,6), 38,9 (33,9–44,1)	2,9, –0,1, 1,7
			1+2+3 за «пом'якшеними» критеріями	24,2 (21,0–27,6), 98,3 (98,1–98,5), 40,6 (35,8–45,6)	
			1+2+3 кодувальні	29,4 (26,0–33,0), 97,7 (97,4–97,9), 37,6 (33,5–41,9)	
	С	6,3 (5,7–6,9)	1+2	31,5 (27,2–36,2), 96,8 (96,3–97,2), 39,6 (34,4–45,0)	4, –0,2, 1,8
			1+2+3 за «пом'якшеними» критеріями	35,5 (31,0–40,3), 96,6 (96,2–97,1), 41,4 (36,3–46,6)	
			1+2+3 кодувальні	44,4 (39,6, 49,2), 95,2 (94,6, 95,7), 38,0 (33,7, 42,4)	
С	3,1 (2,7–3,5)	1+2	3,6 (1,7–6,8), 99,7 (99,6–99,8), 31,0 (15,3–50,8)	1,2, 0, 1,4	
		1+2+3 за «пом'якшеними» критеріями	4,8 (2,5–8,3), 99,7 (99,5–99,8), 32,4 (18,0–49,8)		
DLM	С+С	2,1 (1,9–2,4)	1+2	15,1 (10,9–20,1), 99,8 (99,7–99,9), 62,3 (49,0–74,4)	2,8, 0, 3,9
			1+2+3 за «пом'якшеними» критеріями	17,9 (13,3–23,2), 99,8 (99,7–99,9), 66,2 (53,7–77,2)	
			1+2+3 кодувальні	25,0 (19,8–30,8), 91,6 (91,0–92,1), 6,1 (4,7–7,7)	
	С	2,4 (2,0–2,8)	1+2	16,0 (9,9–23,8), 99,8 (99,6–99,9), 63,3 (43,9–80,1)	1,6, 0, 2,3
			1+2+3 за «пом'якшеними» критеріями	17,6 (11,3–25,7), 99,8 (99,6–99,9), 65,6 (46,8–81,4)	
			1+2+3 кодувальні	37,0 (28,3–46,3), 80,4 (79,3–81,5), 4,4 (3,2–5,8)	
С	2,0 (1,7–2,3)	1+2	14,3 (8,8–21,4), 99,8 (99,7–99,9), 61,3 (42,2–78,2)	3,7, 0, 5,4	
		1+2+3 за «пом'якшеними» критеріями	18,0 (11,9–25,6), 99,8 (99,7–99,9), 66,7 (49,0–81,4)		

Рис. А1.1. Схема біоінформатичного конвеєра, використаного для виявлення варіантів у другому виданні



Додаток 2. Оцінювання конфліктів інтересів учасників консультацій із експертами ВООЗ для оновлення каталогу мутацій ТБ

28 лютого, 1 березня і 9 березня 2023 р. ВООЗ провела консультації з експертами. Усі фахівці, які забезпечували технічні внески, повинні були розкрити будь-які потенційні конфлікти інтересів, що включають як фінансові, так і нефінансові інтереси.

Співробітники ВООЗ Nazir Ismail і Carl-Michael Nathanson перевіряли форми декларацій інтересів (DOI) кандидатів та інформацію, отриману з інтернету, щоб оцінити, чи існували або могли існувати фактичні чи передбачувані конфлікти інтересів та, якщо так, чи потрібен був план управління ними. Цей процес оцінювання та відповідні плани управління ґрунтувалися на документах Guidelines for declaration of interests [Настанови щодо декларації інтересів] (експерти ВООЗ) і WHO handbook for guideline development [Посібник ВООЗ із розробки настанов] (2-е видання).

Розглядалися як фінансові, так і нефінансові інтереси. «Суттєвими» конфліктами інтересів вважалися:

- «інтелектуальна упередженість» — якщо людина неодноразово публічно займала певну позицію щодо питання, що розглядається, що може вплинути на її об'єктивність і незалежність у процесі розробки глобальної політики;
- участь у дослідженнях або публікації матеріалів, пов'язаних із питаннями, що розглядаються;
- фінансовий інтерес, що становить понад 5 000 дол. США.

Розробники будь-якої тест-системи ніколи не беруть участі в процесі розробки політик — така участь автоматично вважається конфліктом інтересів.

За результатами перевірки не було виявлено суттєвих конфліктів інтересів. Заяви учасників були узагальнені ВООЗ на початку зустрічі.

Результати огляду підсумовані в таблиці А2.1.

Таблиця А2.1. Декларації інтересів

Учасники	Заявлені інтереси	Висновки
Heidi Albert	FIND має кілька проектів клінічних досліджень для оцінювання кількох нових діагностичних тестів на основі опублікованих цільових профілів продуктів, які були визначені за допомогою процесів досягнення консенсусу.	Конфлікт інтересів не є суттєвим
Uladzimir Antoneka	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Arnold Bainomugisa	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Leonid Chindelevitch	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Daniela Cirillo	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Francesc Coll	Консультації та працевлаштування, компанія «Next Gen Diagnostics» (раніше)	Конфлікт інтересів не є суттєвим
Rebecca Colman	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Iñaki Comas	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Sarah Cook-Scalise	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Chris Coulter	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
James Dawson	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Maha Farhat	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Philip Fowler	Консультавання — науково-технічний консультант компанії «GPAS Ltd»	Конфлікт інтересів не є суттєвим
Sophia Georghiou	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Patricia Hall-Eidson	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Zahra Hasan	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Harald Hoffman	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Zamin Iqbal	Грант на підтримку розробки й пілотування хмарного інструменту глобального нагляду за геномами ТБ та тестування в Буенос-Айресі.	Конфлікт інтересів не є суттєвим
George Kasule	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Claudio Köser	Консультавання для компаній «BD» та «TB Alliance», винагорода не заявлена; безкоштовне консультавання для компанії «Cepheid» у 2022 р., співпраця з компаніями «Janssen», «PZA Innocation» і «Thermo Fisher» без винагороди	Конфлікт інтересів не є суттєвим
Sanjana Kulkarni	Не заявлено, спостерігачка	Н/з
Sacha Laurent	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Marguerite Massinga Loembé	Грант (виконання обов'язків наукового керівника проекту для компанії «ASLM», що є одним з одержувачів гранту) від EDCTP Грант (виконання обов'язків наукового керівника проекту для компанії «ASLM», що є одержувачем гранту) від FIND/BMGF	Конфлікт інтересів не є суттєвим
Heather McLaughlin	Не заявлено, спостерігачка	Н/з
Alberto Mendoza	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Matthias Merker	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Paolo Miotto	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Satoshi Mitarai	Грант на дослідження від «Roche diagnostics KK», до 2021 р.	Конфлікт інтересів не є суттєвим
Stefan Niemann	Консультавання для «Illumina», відшкодування коштів у розмірі 3 700 євро, до 2022 р.	Конфлікт інтересів не є суттєвим
Jamie Posey	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Leen Rigouts	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Camilla Rodrigues	Грант на дослідження від FIND	Конфлікт інтересів не є суттєвим

Учасники	Заявлені інтереси	Висновки
Timothy Rodwell	Співвинахідник патенту, що включає опрацювання даних секвенування з метою виявлення мутацій лікарсько-стійкого ТБ. Усі права на майбутню експлуатацію та потенційний дохід від патенту були передані UCSD	Конфлікт інтересів не є суттєвим
Anita Suresh	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Swapna Uplekar	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Shaheed Vally Omar	Грант на дослідження від «Janssen Pharma» для оцінювання превалентності стійкості до BDQ за допомогою WGS	Конфлікт інтересів не є суттєвим
Wayne van Gemert	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Timothy Walker	Грант на дослідження від «Janssen Pharma» для оцінювання превалентності стійкості до BDQ за допомогою WGS	Конфлікт інтересів не є суттєвим
Zhao Yanlin	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній
Danila Zimenkov	Не заявлено	Конфлікт інтересів відсутній

По додаткову інформацію звертайтеся до:

Global Tuberculosis Programme

World Health Organization

20 Avenue Appia CH-1211 Geneva 27 Switzerland

Web site: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/overview>