

Каталог мутацій мікобактерій туберкульозного комплексу та їхніх асоціацій з медикаментозною резистентністю

**Всесвітня організація охорони здоров’я**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Каталог мутацій мікобактерій туберкульозного комплексу та їхніх асоціацій з медикаментозною резистентністю | | |
|  |  | **Всесвітня організація охорони здоров’я** |

Каталог мутацій мікобактерій туберкульозного комплексу та їхніх асоціацій з медикаментозною резистентністю

ISBN 978-92-4-002817-3 (електронна версія)

ISBN 978-92-4-002818-0 (друкована версія)

**© Всесвітня організація охорони здоров’я, 2021 рік**

Деякі права захищені. Ця настанова доступна на умовах Ліцензії Creative Commons із зазначенням авторства — Розповсюдження на тих самих умовах 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo).

Згідно з умовами цієї ліцензії копіювання, поширення та адаптація настанови для некомерційних цілей дозволяється за умови відповідного цитування всієї настанови, як зазначено нижче. Використання цієї настанови не означає, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, продукцію чи послуги. Заборонено використовувати логотип ВООЗ. У разі адаптації настанови потрібно ліцензувати свою роботу згідно з умовами тієї самої або аналогічної ліцензії Creative Commons. До перекладу цієї настанови треба додати таку відмову від відповідальності разом із фразою «Запропонована цитата»: «Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ) не є автором цього перекладу. ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне видання англійською мовою є перевіреним виданням, що має юридичну силу».

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

**Запропонована цитата**. Каталог мутацій мікобактерій туберкульозного комплексу та їхніх асоціацій з медикаментозною резистентністю. Женева: Всесвітня організація охорони здоров’я, 2021 рік. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

**Дані каталогізації документів перед їхньою публікацією**. Дані каталогізації документів перед їхньою публікацією доступні на вебсайті http://apps.who.int/iris.

**Продажі, права та ліцензування**. Щоб придбати публікації ВООЗ, перейдіть за посиланням http://apps.who.int/bookorders. Інформація щодо подання запитів стосовно комерційного використання, а також стосовно прав і ліцензування міститься за посиланням: http://www.who.int/about/licensing.

**Матеріали третіх сторін**. Якщо ви бажаєте повторно використати матеріали з цієї настанови, що належать третім сторонам, приміром таблиці, рисунки чи зображення, ви несете відповідальність за визначення потреби одержання дозволу для такого повторного використання та за отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій унаслідок порушення будь-якого компонента цієї настанови, що належить третій стороні, покладається виключно на користувача.

**Загальні заяви** про відмову від відповідальності Використані позначення та подання матеріалів у цій публікації не означають висловлення будь-якої позиції з боку ВООЗ щодо правового статусу будь-якої країни, території, міста чи району або їхніх органів влади, або щодо розмежування їхніх меж або кордонів. Пунктирні крапкові та штрихпунктирні лінії на рисунках позначають приблизні кордони, за якими ще не досягнуто повної згоди.

Згадка про конкретні компанії чи продукцію певних виробників не означає, що ВООЗ схвалила або рекомендує їх у порівнянні з іншими виробниками аналогічної продукції, не згаданими в цій настанові. За винятком помилок та упущень, запатентовані продукти вирізняються першими великими літерами в їхньому найменуванні.

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

**Зміст**

**Висловлення подяки V**

**Скорочення та абревіатури VII**

**Вступ 1**

**Розроблення каталогу мутацій 3**

**Огляд каталогу мутацій 5**

Географічний розподіл даних5

Резюме даних щодо ТМЧ6

Результативність мутацій, класифікованих за рівнем довіри, для прогнозування

фенотипічної медикаментозної чутливості7

**Каталог мутацій 11**

Використання таблиць11

Наочний приклад13

Рифампіцин15

Ізоніазид20

Етамбутол22

Піразинамід25

Левофлоксацин та моксифлоксацин36

Бедаквілін і клофазимін39

Лінезолід41

Деламанід42

Амікацин43

Стрептоміцин45

Етіонамід... 48

**Пріоритети майбутніх досліджень 51**

**Докладний опис методів 53**

Огляд 53

Джерела даних 53

Курація даних фенотипічного ТМЧ 54

Пріоритизація результатів фенотипічного ТМЧ 55

Аналіз варіантів 56

Анотація варіантів 61

Дослідження асоціацій «генотип-фенотип» 61

Класифікація мутацій за рівнем довіри 67

**Надавачі даних 73**

**Список використаної літератури 77**

**Висловлення подяки**

Розробленням цього документа керували Nazir Ahmed Ismail, Carl-Michael Nathanson та Alexei Korobitsyn за підтримки Matteo Zignol; під загальним керівництвом Tereza Kasaeva, директора Глобальної програми ВООЗ із боротьби з туберкульозом. В основі документа — систематичний аналіз великої колекції ізолятів мікобактерій туберкульозного комплексу із даними повногеномного секвенування і фенотипічного тестування медикаментозної чутливості. Аналіз даних, розроблення каталогу та підготовлення звіту виконали чотири особи: **Timothy Rodwell**, Фонд інноваційної діагностики (FIND), Женева, Швейцарія, і Каліфорнійський університет, Сан-Дієго, США; **Paolo Miotto**, Науковий інститут Сан-Рафаелі, Мілан, Італія; **Claudio Köser**, Кембридзький університет, Велика Британія; **Timothy Walker**, Оксфордський університет, Велика Британія. Підтримали в інший спосіб: **Philip Fowler**, Оксфордський університет, Велика Британія; **Jeff Knaggs**, Оксфордський університет, Велика Британія;**Zamin Iqbal**, Європейський інститут біоінформатики, Лондон, Велика Британія; **Martin Hunt**, Європейський інститут біоінформатики, Лондон, Велика Британія; **Leonid Chindelevitch**, Імперський коледж, Лондон, Велика Британія; **Maha Farhat**, Гарвардська медична школа, Бостон (штат Массачусетс), США; **Daniela Cirillo**, Науковий інститут Сан-Рафаелі, Мілан, Італія; **Derrick Crook**, Оксфордський університет, Велика Британія; **Iñaki Comas**, Інститут біомедицини Валенсії, Іспанія; **Jamie Posey**, Центри з контролю та профілактики захворювань, Атланта (штат Джорджія), США; **Shaheed Vally Omar**, Національний інститут із вивчення інфекційних захворювань, Преторія, Південно-Африканська Республіка; **Tim Peto**, Оксфордський університет, Велика Британія; **Sarah Walker**, Оксфордський університет, Велика Британія. Рецензування та редагування проєктів настанови здійснили **Anita Suresh**, **Swapna Upleka**, **Sacha Laurent** і **Rebecca Colman**, FIND, Женева, Швейцарія. Цю роботу було профінансовано коштом грантів, наданих Unitaid та Агентством США з міжнародного розвитку.

ВООЗ вдячна таким особам, що надали технічну підтримку:

**Heidi Albert**, FIND, Кейптаун, Південно-Африканська Республіка; **Emmanuel André**, Університетські лікарні Льовена, Бельгія; **Arnold Bainomugisa**, Департамент охорони здоров'я Квінсленду, Брисбен, Австралія; **Marie Ballif**, Бернський університет, Швейцарія; **Ivan Barilar**, Дослідницький центр міста Борстель, Німеччина; **Draurio Barreira Cravo Neto**,Unitaid, Женева, Швейцарія; **Alain Baulard**, Інститут Пастера міста Лілль, Франція; **Erik Böttger**, Цюрихський університет, Швейцарія; **Francesc Coll**, Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Лондон, Велика Британія; **Teresa Cortes**, Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Велика Британія; **Chris Coulter**, Департамент охорони здоров'я Квінсленду, Брисбен, Австралія; **Alan Cristoffels**, Університет Західно-Капської провінції, Беллвілль, Південно-Африканська Республіка; **James Dawson**, Центри з контролю та профілактики захворювань, Атланта (штат Джорджія), США; **Matthias Egger**, Бернський університет, Швейцарія; **Victoria Furió**, Університет Валенсії, Іспанія; **Sebastien Gagneux**, Швейцарський інститут тропічних захворювань і громадського здоров'я, Базель, Швейцарія; **Wayne van Gemert**, Партнерство «Стоп туберкульоз», Женева, Швейцарія; **Patricia Hall**, Центри з контролю та профілактики захворювань, Атланта (штат Джорджія), США; **Zahra Hasan**, Університет Ага Хана, Карачі, Пакистан; **Harald Hoffmann**,

Інститут мікробіології та лабораторної медицини, Гаутінг, Німеччина; **Babak Javid**, Каліфорнійський університет, Сан-Франциско (штат Каліфорнія), США; **Moses Joloba**, Національна референс-лабораторія Національної програми з туберкульозу та лепри, Кампала, Уганда; **George Kasule**, Національна референс-лабораторія Національної програми з туберкульозу та лепри, Кампала, Уганда; **Peter Keller**, Бернський університет, Швейцарія; **Ellis Kelly**, Кембридзький університет, Велика Британія; **Marguerite Massinga Loembé**, Центр з контролю захворювань Африки, Лібревіль, Габон; **Alberto Mendoza**, Міністерство охорони здоров'я, Ліма, Перу; **Matthias Merker**, Дослідницький центр міста Борстель, Німеччина; **John Metcalf**, Каліфорнійський університет у Сан-Франциско (штат Каліфорнія), США; **Satoshi Mitarai**, Інститут вивчення туберкульозу, Токіо, Японія; **Stefan Niemann**, Дослідницький центр міста Борстель, Німеччина; **Sushil Pandey**, Департамент охорони здоров'я Квінсленду, Брисбен, Австралія; **Amy Piatek**, Агентство США з міжнародного розвитку (USAID), Вашингтон, округ Колумбія, США; **Paola Rancoita**, Університет Віта-Салюте Сан-Рафаелі, Мілан, Італія; **Leen Rigouts**, Інститут тропічної медицини, Антверпен, Бельгія; **Jaime Robledo**, Корпорація з біологічних досліджень, Медельїн, Колумбія; **Camilla Rodrigues**, доктор філософії, Національна лікарня та медичний дослідницький центр Хіндуджа, Мумбаї, Індія; **Michael Whitfield**, Інститут тропічної медицини, Антверпен, Бельгія; **Zhao Yanlin**, Національна референс-лабораторія з туберкульозу, Центр з контролю захворювань Китаю, Пекін, Китай; **Danila Zimenkov**, Інститут молекулярної біології ім. Енгельгардта, Москва, Російська Федерація. Технічне редагування — Elisabeth Heseltine; дизайн — агенція Inis Communication.

**Скорочення та абревіатури**

**7H10** Агар Міддлбрука 7H10

**7H11** Агар Міддлбрука 7H11

**СМБ** серійні мікророзведення у бульйоні (метод)

**п. о.** пари основ

**КК** критична концентрація

**ДІ** довірчий інтервал

**CLSI** Інститут клінічних і лабораторних стандартів

**ТМЧ** тестування медикаментозної чутливості

**РХПР** рівень хибно позитивних результатів

**ЧПП** частка підтримувальних зчитувань

**ПГФ** перетин «генотип–фенотип»

**індел** інсерція/делеція

**ВФ** втрата функції білка

**ПІРБ** Пробірка з індикатором росту мікобактерій BACTEC™ 960

**MIК** мінімальна інгібувальна концентрація

**МАМЧ** мікроскопічний аналіз медикаментозної чутливості

**МБТК** мікобактерії туберкульозного комплексу

**ВШ** відношення шансів

**ВШ ОДИНИЧНА** відношення шансів одиничних мутацій

**ПЦПР** прогностична цінність позитивного результату

**Р** резистентний чи резистенція

**ДВРР** ділянка, що визначає резистентність до рифампіцину

**Ч** чутливий або чутливість

**ОНП** однонуклеотидний поліморфізм

**ТБ** туберкульоз

**Н** невизначений

**VCF** формат файлів із визначеними варіантами (англ. Variant Call Format)

**ПГС** повногеномне секвенування

**Препарати**

**AMK** амікацин

**BDQ** бедаквілін

**CAP** капреоміцин

**CFZ** клофазимін

**DLM** деламанід

**EMB** етамбутол

**ETO** етіонамід

**FQ** фторхінолон

**INH** ізоніазид

**KAN** канаміцин

**LFX** левофоксацин

**LZD** лінезолід

**MFX** моксифоксацин

**OFX** офлоксацин

**PTO** протіонамід

**PZA** піразинамід

**RIF** рифампіцин

**STM** стрептоміцин

Терміни та скорочення, використані в таблицях, наведено в таблиці 3.

**Вступ**

У 2019 році від туберкульозу (ТБ) померло 1,4 мільйона осіб, і ще приблизно в 10 мільйонів осіб розвинулася активна форма туберкульозу через мікобактерії туберкульозного комплексу (МБТК). За оцінками, з цих 10 мільйонів у 500 000 був рифампіцин(RIF)-резистентний ТБ, і в одного мільйона осіб — ТБ, чутливий до RIF, але резистентний до ізоніазиду (INH). У сукупності резистентність до будь-якого з цих двох протитуберкульозних препаратів першого ряду становить приблизно 15 %. Її треба виявляти швидко та точно, щоб розпочати відповідне альтернативне лікування *(1)*.

Виявлення резистентності до RIF значно покращилося з появою інструментів швидкої діагностики, які вимагають менш складної інфраструктури та простіші у виконанні *(2)*. У 2012 році в усьому світі серед пацієнтів із бактеріологічно підтвердженим туберкульозом тестування резистентності до RIF пройшли тільки 7 % осіб, а у 2019 році — 61 %. Пропорційно збільшенню виявлення за той самий період кількість пацієнтів, що розпочали терапію туберкульозу з множинною медикаментозною резистентністю або резистентністю до RIF, збільшилася на 129 % з 77 321 особи до 177 099, що підкреслює центральну роль діагностики в протидії туберкульозу *(1, 3)*.Молекулярна основа резистентності до RIF — це перш за все мутації в ділянці, яка визначає резистентність до RIF (ДВРР), фрагменті з 81 пари основ гена *rpoB* *(4)*.Ці знання, а також дослідження та розроблення нових молекулярних інструментів, зіграли важливу роль у формуванні відповідної політики та прийнятті рішень *(5)*.

ВООЗ рекомендує рутинне тестування резистентності до RIF та INH всіх хворих на ТБ, в той час як фторхінолони (FQ) треба тестувати на можливість їхнього використання при ТБ, резистентному до RIF та INH *(5)*.Механізми резистентності до INH та FQ добре вивчені, а молекулярні інструменти для їх виявлення комерційно доступні *(6)*; проте тести для генотипічного тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до цих препаратів менш чутливі, ніж тести на резистентність до RIF; для виявлення резистентності, не виявленої генотипічним ТМЧ, треба проводити додаткове фенотипічне тестування *(5)*.

Після тривалого періоду застою в лікуванні ТБ впровадження нових і перепрофілювання наявних антибактеріальних препаратів для лікування ТБ породили оптимізм щодо поліпшення методів лікування ТБ. Однак у міру того, як резистентність до цих нових і перепрофільованих препаратів у суспільстві поступово зростає, виникає занепокоєння з приводу відсутності варіантів швидкого виявлення резистентності. Необхідні нові швидкі молекулярні інструменти; проте молекулярні основи резистентності до цих препаратів усе ще погано вивчено, тому наразі для виявлення клінічно значущої резистентності рекомендуються методи фенотипічного ТМЧ *(7)*.Для поширення використання генотипічного ТМЧ до нових препаратів, потрібні узгоджені дані фенотипічного ТМЧ та дані секвенування — для виявлення та розуміння мутацій, асоційованих із фенотипами резистентності. Отже, в той час як для виявлення резистентності до RIF потрібно молекулярне дослідження всього 81 нуклеотиду ДВРР одного гена (*rpoB*), виявлення резистентності до всіх інших поточних, перепрофільованих і нових препаратів потребує молекулярного дослідження більше ніж 90 генів у повному геномі МБТК, довжина якого перевищує 4 мільйони основ *(7, 8)*.

Потенційними розв’язаннями такої проблеми є нові молекулярні аналізи для комплексного генотипічного ТМЧ, особливо секвенування наступного покоління *(7)*. До них відноситься повногеномне секвенування (ПГС), яке зазвичай виконується на ізолятах культур, оскільки пряме тестування клінічних зразків за допомогою ПГС призводить до секвенування всього генетичного матеріалу, включно з величезною кількістю ДНК людини та інших коменсальних організмів. Натомість цільове секвенування наступного покоління може застосовуватися безпосередньо на клінічних зразках. Цей метод подібний до сучасних молекулярних тестів тим, що він передбачає ампліфікацію тільки генетичних цілей, які становлять інтерес *(2)*. Однак замість досліджень для виявлення варіантів виконується глибоке секвенування ампліфікованих фрагментів, що забезпечує деталізацію на рівні нуклеотидів, а також виявлення з високою роздільною здатністю мінорних варіантів у змішаних популяціях.

Основним обмеженням розроблення та діагностичної корисності технологій, що ґрунтуються на послідовностях, і молекулярних методів діагностики, заснованих на секвенуванні наступного покоління, для комплексного генотипічного ТМЧ є відсутність стандартизованого всеосяжного каталогу мутацій і їхніх асоціацій із медикаментозною резистентністю для використання розробниками тестів і кінцевими користувачами. Тривала технічна невизначеність щодо кількості, ідентичності та клінічної інтерпретації ділянок, що визначають геномну резистентність, обмежує широке поширення й клінічну значущість цих тестів, особливо щодо нових і перепрофільованих препаратів *(2, 9)*. Високоякісний, вичерпний каталог генетичних маркерів МБТК фенотипічної резистентності, класифікованих за рівнем довіри, потрібний для того, щоб відрізнити клінічно значущі резистентні варіанти від тих, які не асоційовані з резистентністю, або тих, щодо яких уже є достатньо даних.

Хоча експерименти з алельного обміну *in vitro* є еталонним стандартом для демонстрації того, що конкретна мутація необхідною та достатньою мірою відповідає критеріям визнання фенотипічної резистентності, ці підходи високовартісні, повільні та технічно складні; їх не можна використовувати для виявлення нових генів резистентності або для виявлення варіантів усього геному, що мають клінічне значення *(10)*. Отже, дослідження асоціацій «генотип–фенотип» за допомогою ПГС і пов'язані з ними дані, одержані з використанням, стандартизованого фенотипічного ТМЧ, потрібні для всебічного дослідження мутацій, асоційованих із резистентністю, особливо в несуттєвих генах, у яких до резистентності можуть призвести сотні мутацій, що є причиною втрати функції (ВФ) білка*(7, 11)*.

Під час розроблення попередньої версії каталогу проводили огляди опублікованих даних, але цей підхід має кілька обмежень: у джерелах даних відсутня стандартизація методів генотипування; публікації відрізняються об'ємом і масштабом наявних даних *(6, 12)*. Для представленого в цій настанові аналізу ми зібрали дані ПГС і фенотипічного тестування по найбільшій на сьогодні колекції транснаціональних ізолятів МБТК (> 38 000), щоб закласти фундамент для першого схваленого ВООЗ каталогу генетичних варіантів, асоційованих із резистентністю, для прогнозування клінічно значущих фенотипів резистентності за генетичними даними. Цей каталог мутацій — це загальний стандартизований довідник для інтерпретації резистентності до всіх препаратів першого ряду (RIF, INH, етамбутол [EMB] і піразинамід [PZA]), а також до препаратів другого ряду групи A (левофоксацин [LFX], моксифоксацин [MFX], бедаквілін [BDQ] і лінезолід [LZD]), групи B (клофазимін [CFZ]) та групи C (деламанід [DLM], амікацин [AMK], стрептоміцин [STM], етіонамід [ETO] й протіонамід [ПТО]). Канаміцин (KAN) і капреоміцин (CAP) більше не рекомендуються для лікування туберкульозу. Їх включено до настанови для порівняння з даними, одержаними в минулому, а також тому, що за допомогою KAN можна одержати корисну інформацію для інтерпретації деяких мутацій, які спричиняють резистентність до AMK *(13, 14)*. У цьому звіті описано використані методи та виявлені мутації, і надано короткий виклад основних результатів за кожним препаратом. Також намічено сфери для майбутніх досліджень.

**Розроблення каталогу мутацій**

Докладна інформація щодо методів, використаних для створення каталогу, міститься в розділі «Докладний опис методів». У цьому розділі наведено їхній короткий виклад. Дані було зібрано від багатьох надавачів з усього світу, перелічених у розділі «Надавачі даних». Вони охоплювали дані фенотипічного ТМЧ та ПГС культивованих ізолятів МБТК.

Для розроблення каталогу найважливіше значення мали чотири основні компоненти:

**1. Якісне фенотипічне ТМЧ**

Результати фенотипічного ТМЧ проходили спеціальну курацію, щоб гарантувати використання найкращого фенотипічного еталона. Оскільки протягом тривалого періоду використовувалися різні методи, а критичні концентрації (КК) змінювалися з плином часу, фенотипічні методи було ранжовано. Для конкретних ізолятів з множинними фенотипами використовувалася ієрархія відбору, в якій найостанніші методи ТМЧ, схвалені ВООЗ, мали найвищий ранг, а старіші або не схвалені ВООЗ методи — нижчий. Було включено великий набір даних по ТМЧ, отриманих за допомогою методу серійних мікророзведень у бульйоні (СМБ), що вніс вагомий внесок в інформацію про нові та перепрофільовані препарати. Оскільки цей метод і критерії його інтерпретації не було розглянуто або схвалено ВООЗ, результати, що засновані тільки на цих даних, було класифіковано в каталозі як «проміжні» асоціації.

**2. Високоякісне стандартизоване ПГС для генерування об'єктивних незміщених первинних даних про послідовність**

Були включено тільки дані ПГС, одержані за допомогою інструментів Illumina. Наразі ця платформа є найширше використовуваною, і забезпечує стандартизацію наданих даних секвенування. Вихідний файл необроблених зчитувань секвенування використовували як відправну точку для біоінформаційного аналізу.

**3. Стандартизований біоінформаційний конвеєр для визначення та анотації варіантів**

Щоб гарантувати однакову ідентифікацію мутацій у всіх джерелах даних, було використано стандартизований біоінформаційний конвеєр для вилучення нетуберкульозних зчитувань, оброблення даних за допомогою перевірок якості, вирівнювання зчитувань із референсним геномом H37Rv і, нарешті, для виявлення мутацій. Конвеєр було розроблено для максимального визначення варіантів — як однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП), так і невеликих інсерцій/делецій (інделів) — за допомогою комбінації інструментів. На цьому етапі виключали гетерорезистентні ізоляти з основним варіантом < 90 %.

**4. Стандартизований валідований методологічний підхід до встановлення асоціацій варіантів із фенотипами**

Після того як було виключено нейтральні мутації (не асоційовані із резистентністю), зіставлені та курировані дані по фенотипу та генотипу обробляли в алгоритмі для виявлення «одиничних» мутацій, тобто мутацій у наборі генів, що становлять інтерес, які найкраще пояснюють спостережуваний фенотип резистентності до препаратів. Потім остаточні дані для всіх мутацій і фенотипів оцінювали статистично, класифікуючи за рівнем довіри. Це охоплювало визначення відношення шансів (ВШ) для асоціації варіанту з резистентністю та прогностичної цінності позитивного результату (ПЦПР). Оскільки набір даних був великим і різнорідним, застосовували суворі критерії та, якщо застосовувалися, межі 95 % довірчого інтервалу (ДІ).

В описаному вище процесі кожну мутацію було класифіковано як «асоційовану з резистентністю», «не асоційовану з резистентністю» або «невизначеної значущості»; для «асоційованих із резистентністю» і «не асоційованих із резистентністю» було включено проміжні категорії, в результаті чого одержали п'ять груп мутацій. Проміжні категорії мутацій призначені для демонстрації невизначеності в деяких спостережуваних асоціаціях, і їх потрібно розглядати як такі, що можуть змінюватися з плином часу та в разі одержання нових доказів. Мутації в проміжних категоріях складалися здебільшого з тих, які було виявлено в сценаріях, у яких застосовували менш суворі пороги статистичної класифікації, де це доречно (приміром, для PZA), коли використовували інформацію з попередньої настанови ВООЗ (приміром, для деяких мутацій промотора inhA для INH) та застосовували експертні правила (якщо вони були обґрунтованими) та в інших конкретних сценаріях, докладно описаних нижче в цьому документі.

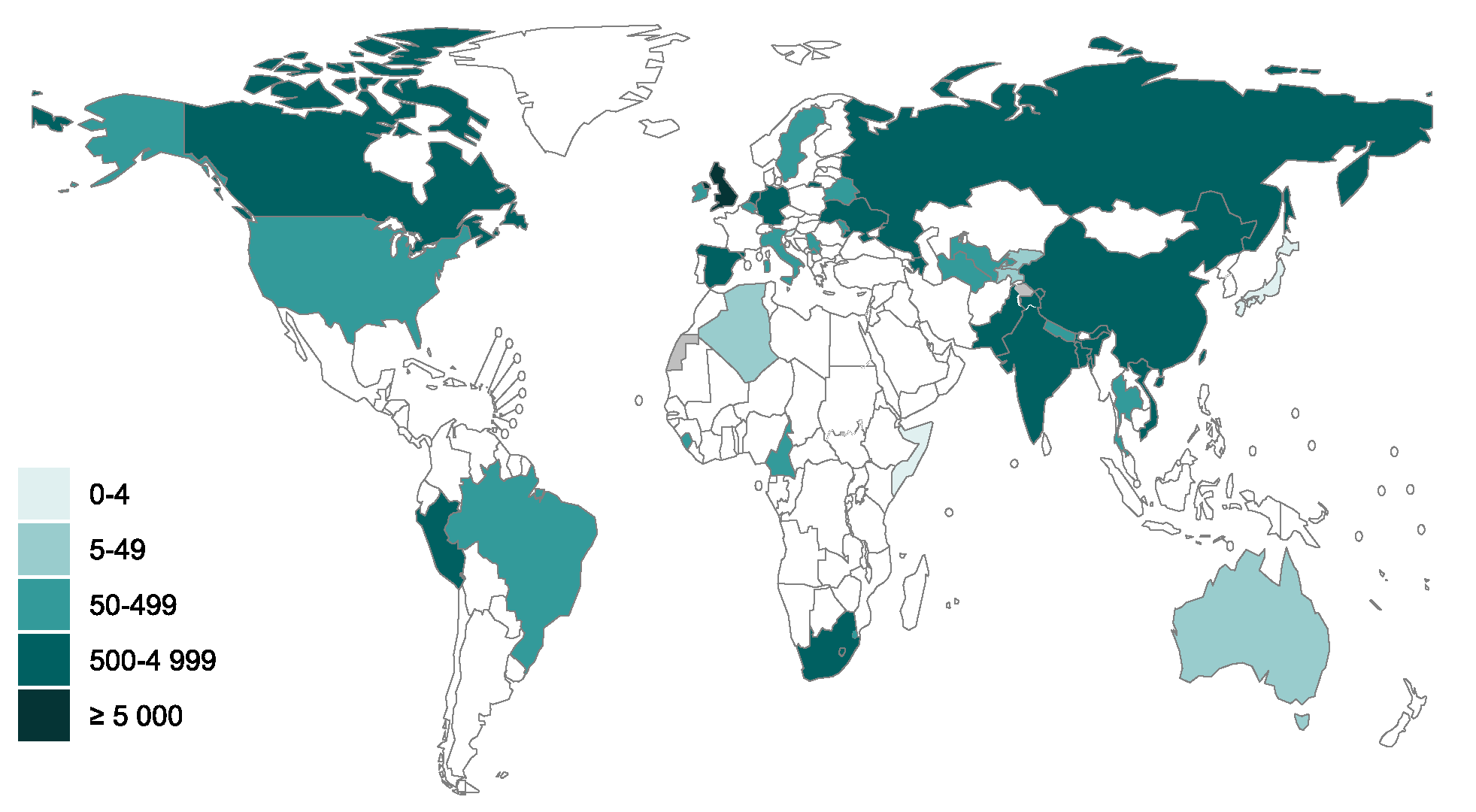
**Огляд каталогу мутацій**

Загалом було зіставлено 50 396 ізолятів МБТК, для яких були наявні результати фенотипічного ТМЧ. Відповідні результати ПГС були наявні для 41 137 ізолятів. Після додаткових етапів контролю якості 2 922 ізоляти було виключено з подальшого розгляду; загалом для подальшого аналізу було використано 38 215 ізолятів.

**Географічний розподіл даних**

Сорок одна країна надала дані по п'яти або більше ізолятах МБТК, 32 країни — по ≥ 50 ізолятах і 17 — по ≥ 500. Тільки одна країна (Велика Британія) надала дані по ≥ 5000 ізолятах (рис. 1).

**Рис. 1. Глобальний розподіл джерел даних по ізолятах МБТК, використовуваних у цьому каталозі асоціацій «генотип–фенотип»**



Використовувані позначення та подання матеріалу в цій публікації не є висловленням будь-якої позиції з боку Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо правового статусу будь-якої країни, території, міста або району або його влади, або щодо визначення меж або кордонів. Пунктирні крапкові та штрихпунктирні лінії на рисунках позначають приблизні кордони, за якими ще не досягнуто повної згоди.

**Резюме результатів фенотипічного ТМЧ**

Кількість результатів фенотипічного ТМЧ, доступних для кожного ізоляту, коливалася; найчастіше зустрічалися результати для чотирьох препаратів першого ряду (RIF, INH, EMB та PZA). Кількість результатів фенотипічного ТМЧ та даних щодо резистентних фенотипів для кожного препарату наведено в таблиці 1. Набір даних УСІ охоплював фенотипічне ТМЧ, засноване як на методах, схвалених ВООЗ (набір даних ВООЗ), так і на методах, не схвалених ВООЗ. Останні переважали стосовно BDQ, CFZ, DLM і LZD, але поширеність резистентності до цих препаратів становила ≤ 1,2 %. У наборі даних УСІ було доступно більше ніж 10 000 ізолятів для всіх препаратів, окрім BDQ та DLM, а для деяких препаратів було більше як 30 000 ізолятів. Поширеність резистентності до RIF та INH становила 24–36 %, а до FQ — 14–20 %, залежно від препарату та набору даних. Для PZA було доступно більше як 15 000 ізолятів, з яких 14,6 % були резистентними за результатами дослідження методами, схваленими ВООЗ. Поширеність резистентності в наборі даних ВООЗ коливалася від 0,6 % для CFZ до 40,5 % для ETO. У наборі даних УСІ діапазон становив від 0,9 % для BDQ до 35,4 % для INH.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tаблиця 1. Результати тестування фенотипічної медикаментозної чутливості, стратифіковані за препаратом і набором даних** | | | | |
| Препарат | Набір данихa | Загальна к-ть ізолятів | К-ть резистентних ізолятів | Відсоткова частка (95 % ДІ) |
| Рифампіцин | ВООЗ | 27 063 | 6 736 | 24.9 (24.4-25.4) |
|  | УСІ | 34 375 | 9 868 | 28.7 (28.2-29.2) |
| Ізоніазид | ВООЗ | 26 727 | 8 440 | 31.6 (31.0-32.1) |
|  | УСІ | 34 437 | 12 199 | 35.4 (34.9-35.9) |
| Етамбутол | ВООЗ | 23 706 | 3 615 | 15.2 (14.8-15.7) |
|  | УСІ | 30 708 | 4 900 | 16.0 (15.5-16.4) |
| Піразинамід | ВООЗ | 15 903 | 2 329 | 14.6 (14.1-15.2) |
|  | УСІ | 15 902 | 2 329 | 14.6 (14.1-15.2) |
| Левофлоксацин | ВООЗ | 10 305 | 2 019 | 19.6 (18.8-20.4) |
|  | УСІ | 18 277 | 3 108 | 17.0 (16.5-17.6) |
| Моксифлоксацин | ВООЗ | 6 904 | 1 094 | 15.8 (15.0-16.7) |
|  | УСІ | 13 351 | 1 869 | 14.0 (13.4-14.6) |
| Бедаквілін | ВООЗ | 88 | 3 | 3.4 (0.7-9.6) |
|  | УСІ | 8 321 | 73 | 0.9 (0.7-1.1) |
| Лінезолід | ВООЗ | 1 131 | 9 | 0.8 (0.4-1.5) |
|  | УСІ | 11 018 | 123 | 1.1 (0.9-1.3) |
| Клофазимін | ВООЗ | 3 635 | 23 | 0.6 (0.4-0.9) |
|  | УСІ | 10 179 | 125 | 1.2 (1.0-1.5) |
| Деламанід | ВООЗ | 89 | 2 | 2.2 (0.3-7.9) |
|  | УСІ | 7 778 | 82 | 1.1 (0.8-1.3) |
| Амікацин | ВООЗ | 8 040 | 664 | 8.3 (7.7-8.9) |
|  | УСІ | 16 978 | 1 288 | 7.6 (7.2-8.0) |
| Стрептоміцин | ВООЗ | 9 043 | 2 562 | 28.3 (27.4-29.3) |
|  | УСІ | 13 984 | 4 635 | 33.1 (32.4-33.9) |
| Етіонамід | ВООЗ | 2 184 | 884 | 40.5 (38.4-42.6) |
|  | УСІ | 13 918 | 2 965 | 21.3 (20.6-22.0) |
| Канаміцинa | ВООЗ | 7 381 | 688 | 9.3 (8.7-10.0) |
|  | УСІ | 16 154 | 1 481 | 9.2 (8.7-9.6) |
| Капреоміцинa | ВООЗ | 9 103 | 702 | 7.7 (7.2-8.3) |
|  | УСІ | 11 526 | 970 | 8.4 (7.9-8.9) |

a Набір даних фенотипічного ТМЧ: Набір даних ВООЗ охоплює результати фенотипічного ТМЧ, одержані відповідно до поточної або попередньої настанов ВООЗ, тоді як набір даних «УСІ» охоплює результати, отримані за допомогою додаткових методів, не схвалених ВООЗ.

b Більше не рекомендовано для лікування туберкульозу.

**Результативність мутацій, класифікованих за рівнем довіри, для прогнозування фенотипічної медикаментозної чутливості**

Чутливість, специфічність і ПЦПР мутацій, класифікованих за рівнем довіри, як предикторів фенотипічної медикаментозної чутливості наведено в таблиці 2. Показники результативності представлено за рівнем асоціації з мутацією (група 1: Асоційовані з Р; група 2: Не асоційовані з Р — Проміжні), а також в комбінації, щоб вказати на внесок різних мутацій, класифікованих за рівнем довіри, в загальну результативність прогнозування фенотипічної медикаментозної чутливості. Важливі обмеження в оцінюванні результативності мутацій для прогнозування фенотипічної медикаментозної чутливості пов'язані з недосконалими еталонними стандартами, значення КК, які змінювалися з плином часу, і шумом, властивим результатам фенотипічного ТМЧ, зібраним у сотнях різних лабораторій. Ці обмеження докладно обговорюються для кожного препарату нижче в цьому звіті. KAN і CAP включено тільки з інформативною метою, оскільки ці препарати більше не рекомендуються для лікування туберкульозу.

**Таблиця 2. Чутливість, специфічність і ПЦПР мутацій, класифікованих за рівнем довіри, як предикторів фенотипічної медикаментозної чутливості на підставі набору даних УСІ**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | 1) Асоційовані з Р | 2) Не асоційовані з Р — Проміжні | 3) Невизначена значущість | 4) Не асоційовані з Р — Проміжні | 5) Не асоційовані з Р |
| RIF | К-ть виявлених варіантів | 24 | 111 | 1550 | 0 | 28 |
|  | чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) | 92.3 (91.8-92.8), 98.3 (98.1-98.5),  95.6 (95.2-96.0) | 3.5 (3.2-3.9), 99.8 (99.8-99.9), 88.7 (85.2-91.7) |  |  |  |
|  | Складена результативність | **93.8 (93.3-94.2), 98.2 (98.0-98.3), 95.4 (94.9-95.8)** | |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| INH | К-ть виявлених варіантів | 5 | 118 | 2252 | 6 (1) | 22 |
|  | чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) | 90.0 (89.4-90.5), 98.5 (98.4-98.7),  97.1 (96.8-97.4) | 2.8 (2.5-3.1), 99.9 (99.8-99.9), 91.8 (88.6-94.4) |  |  |  |
|  | Складена результативність | **91.2 (90.7-91.7), 98.4 (98.2-98.6), 96.9 (96.6-97.2)** | |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| EMB | К-ть виявлених варіантів | 14 | 1 | 2641 | 5 | 39 |
|  | чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) | 86.3 (85.3-87.3), 93.3 (93.0-93.6),  71.1 (69.9-72.2) | 0.4 (0.2-0.6), 100.0 (99.9-100.0), 72.0 (50.6-87.9) |  |  |  |
|  | Складена результативність | **86.7 (85.7-87.6), 93.3 (93.0-93.6), 71.1 (69.9-72.2)** | |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | 1) Асоційовані з Р | 2) Не асоційовані з Р — Проміжні | 3) Невизначена значущість | 4) Не асоційовані з Р — Проміжні | 5) Не асоційовані з Р |
| PZA | К-ть виявлених варіантів | 105 | 233 (5) | 775 | 16 (1) | 15 |
|  | чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) | 56.8 (54.8-58.8), 99.1 (99.0-99.3),  91.9 (90.4-93.3) | 15.6 (14.2-17.2), 99.6 (99.5-99.7),  88.1 (84.6-91.1) |  |  |  |
|  | Складена результативність | **72.3 (70.5-74.2), 98.8 (98.6-99.0), 91.1 (89.7-92.3)** | |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| LFX | К-ть виявлених варіантів | 8 | 6 | 672 | 2 | 14 |
|  | чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) | 83.1 (81.7-84.4), 98.7 (98.5-98.9),  93.0 (92.0-93.9) | 2.4 (1.9-3.0), 99.6 (99.5-99.7), 54.8 (46.0-63.4) |  |  |  |
|  | Складена результативність | **84.4 (83.1-85.7), 98.3 (98.1-98.5), 91.1 (90.0-92.2)** | |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| MFX | К-ть виявлених варіантів | 9 | 5 | 552 | 2 | 11 |
|  | чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) | 87.3 (85.7-88.8), 91.8 (91.3-92.3),  63.6 (61.7-65.4) | 1.3 (0.8-1.9), 99.7 (99.6-99.8), 40.0 (27.6-53.5) |  |  |  |
|  | Складена результативність | **87.7 (86.2-89.2), 91.6 (91.0-92.1), 62.9 (61.0-64.7)** | |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| BDQ | К-ть виявлених варіантів | 0 | 0 | 533 | 0 | 4 |
|  |  |  |  |  |  |  |
| LZD | варіанти | 1 | 0 | 403 | 0 | 2 |
|  | чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) | 38.2 (29.6-47.4), 99.8 (99.8-99.9),  73.4 (60.9-83.7) |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| CFZ | К-ть виявлених варіантів | 0 | 0 | 601 | 0 | 7 |
|  |  |  |  |  |  |  |
| DLM | варіанти | 0 | 1 | 359 | 0 | 0 |
|  | чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) |  | 6.1 (2.0-13.7), 100.0 (99.9-100.0),  83.3 (35.9-99.6) |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| АМК | К-ть виявлених варіантів | 2 | 2 | 1543 | 0 | 24 |
|  | чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) | 76.4 (74.0-78.7), 99.1 (98.9-99.2),  87.4 (85.3-89.3) | 0.9 (0.4-1.5), 99.9 (99.9-100.0), 47.8 (26.8-69.4) |  |  |  |
|  | Складена результативність | **77.3 (74.9-79.5), 99.0 (98.9-99.2), 86.6 (84.5-88.5)** | |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | 1) Асоційовані з Р | 2) Не асоційовані з Р — Проміжні | 3) Невизначена значущість | 4) Не асоційовані з Р — Проміжні | 5) Не асоційовані з Р |
|  |  |  |  |  |  |  |
| STM | К-ть виявлених варіантів | 12 | 166 | 1327 | 1 (1) | 15 |
|  | чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) | 75.2 (73.9-76.4), 98.0 (97.6-98.2),  94.8 (94.0-95.5) | 7.8 (7.0-8.6), 97.5 (97.1-97.8), 60.5 (56.4-64.4) |  |  |  |
|  | Складена результативність | **82.4 (81.3-83.5), 95.4 (95.0-95.8), 89.9 (89.0-90.8)** | |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| ETO | К-ть виявлених варіантів | 4 | 327 | 1099 | 0 | 0 |
|  | чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) | 47.2 (45.3-49.0), 95.8 (95.4-96.2),  75.2 (73.2-77.2) | 34.3 (32.6-36.0), 95.5 (95.1-95.9), 67.3 (64.9-69.7) |  |  |  |
|  | Складена результативність | **75.7 (74.1-77.3), 91.4 (90.8-91.9), 70.4 (68.8-72.0)** | |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| \*KAN | К-ть виявлених варіантів | 7 | 1 | 594 | 1 | 12 |
|  | чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) | 72.9 (70.6-75.2), 98.4 (98.2-98.6),  82.4 (80.3-84.5) | 0.3 (0.1-0.7), 100.0 (100.0-100.0), 66.7 (22.3-95.7) |  |  |  |
|  | Складена результативність | **73.2 (70.9-75.4), 98.4 (98.2-98.6), 82.4 (80.2-84.4)** | |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| \*CAP | К-ть виявлених варіантів | 5 | 33 | 1009 | 0 | 20 |
|  | чутл., специф., ПЦПЗ (% 95 % ДІ) | 64.3 (61.2-67.3), 98.5 (98.2-98.7),  79.4 (76.4-82.2) | 5.1 (3.8-6.6), 99.8 (99.8-99.9), 75.4 (63.1-85.2) |  |  |  |
|  | Складена результативність | **69.4 (66.4-72.3), 98.3 (98.0-98.6), 79.1 (76.2-81.8)** | |  |  |  |

\* Препарати, що більше не рекомендуються для лікування туберкульозу

Числа в дужках для INH, PZA та STM було виключено з цих обчислень, оскільки вони представляють мутації, які не було виявлено в проаналізованих ізолятах, проте було включено в цю настанову на підставі попередніх настанов ВООЗ або науковій літературі.

Для більшості препаратів мутації груп 1 і 2 разом показали чутливість ≥ 75 % і специфічність ≥ 95 %. 24 мутації групи 1 резистентності до RIF мали чутливість 92,3 % і ПЦПР 95,6 %, у той час як п'ять мутацій групи 1 резистентності до INH показали комбіновану чутливість 90,0 % і ПЦПР 97,1 %. Дев'ять мутацій групи 1 мали чутливість 87,3 % для резистентності до моксифоксацину, а 14 мутацій для резистентності до EMB показали чутливість 86,3 %. Оскільки деякі ізоляти були резистентними до нових і перепрофільованих препаратів, асоціації мутацій із резистентністю до цих препаратів було неможливо визначити однозначно. Деякі препарати показали нижчу специфічність, ніж очікувалося, що може бути пояснено проблемами, пов'язаними з результатами фенотипічного тестування, або використовуваними критеріями інтерпретації, які обговорюються нижче в настанові, де це доречно. Категорія проміжних мутацій (група 2) істотно не вплинула на прогнозовану результативність більшості препаратів; однак через неї чутливість до PZA та ETO збільшилася з 56,8 % до 72,3 % і з 47,2 % до 75,7 %, відповідно.

Основними чинниками резистентності часто є всього кілька ключових мутацій. Такі знання полегшили розроблення експрес-тестів, що ґрунтуються на методі ампліфікації нуклеїнових кислот, а нова інформація, представлена в цій настанові, має сприяти подальшому прогресу. Також очевидно, що комплексне молекулярне ТМЧ потребує нового підходу, в ідеалі для охоплення декількох генів. Поза тим, хоча кожна мутація не завжди може вносити значний внесок у спостережувану резистентність, імовірно, важливим є їхній сукупний ефект. У міру накопичення більшої кількості даних і додаткових доказів очікується, що деякі з проміжних мутацій може бути переміщено в групу 1; також може виявитися, що деякі з багатьох мутацій невизначеної значущості є асоційованими з резистентністю або нейтральністю, що розширює горизонти ще далі.

Навіть попри те, що загальна прогностична результативність мутацій може не бути оптимальною для деяких препаратів, таку ситуацію треба розглядати в контексті поширеності резистентності до препаратів у наборі даних і в тестованій спільноті. Отже, якщо передтестова імовірність є вищою (приміром, в умовах високої поширеності або серед людей, у яких ТБ від початку є резистентним до RIF), чутливість цих мутацій як предикторів результатів фенотипічного ТМЧ, імовірно, є різною.

Також важливо виявляти мутації, асоційовані з резистентністю. Для класифікації таких мутацій ми використовували консервативний підхід; наявні дані показали, що явно існує багато мутацій у цій категорії, які не було виявлено раніше (8). Це ще одне важливе досягнення, котре має допомогти розробникам тестів і користувачам даних секвенування інформативніше інтерпретувати окремі мутації. Крім того, виробникам тестів та їхнім комерційним представникам, рекомендується переглянути інструкції щодо інтерпретації своїх тестів, щоб уникнути систематичних хибних результатів по резистентності, де це доречно (15).

Деякі недоліки цього аналізу, імовірно, буде усунено, у майбутніх версіях каталогу мутацій, розроблених із використанням додаткових даних. Ми закликаємо всіх, у кого є дані, особливо по ізолятах, резистентних до нових і перепрофільованих препаратів, і по мутаціях, які недостатньо представлені в цьому каталозі, надати ці дані ВООЗ, у такий спосіб зробивши свій внесок у цю глобальну ініціативу.

**Каталог мутацій**

**Читання таблиць**

Терміни та скорочення, використані в таблицях, наведено в таблиці 3.

**Таблиця 3. Терміни та скорочення, використані в настанові та їхні визначення**

|  |  |
| --- | --- |
| Термін, використаний у настанові | Опис |
| Тільки УСІ | Інформація лише з набору даних УСІ |
| Асоц. з Р | Мутації, асоційовані з резистентністю |
| Асоц. з РП | Мутації, асоційовані з резистентністю — Проміжні |
| П-Р FQ | Перехресна резистентність фторхінолонів |
| Неск. | Нескінченність |
| Літ. | Інформація з наукової літератури |
| Не асоц. з Р | Не асоційовані з резистентністю |
| Не асоц. з РП | Мутації, не асоційовані з резистентністю — Проміжні |
| Попер. ВООЗ | Попередня настанова ВООЗ |
| Невизн. значущ. | Невизначена значущість |
| Схвал. ВООЗ гТМЧ | Схвалений ВООЗ тест для генотипічного тестування медикаментозної чутливості |
| Препарат | Найменування препарату |
| Варіант (загальноприйнята назва) | Мутація із зазначенням загальноприйнятої назви, де це доречно |
| Присутня\_Ч | Кількість чутливих ізолятів із мутацією |
| Відсутня\_Ч | Кількість чутливих ізолятів без мутації |
| Присутня\_Р | Кількість резистентних ізолятів із мутацією |
| Відсутня\_Р | Кількість резистентних ізолятів без мутації |
| Чутливість | Істинно позитивна частота мутацій |
| Специфічність | Істинно негативна частота мутацій |
| ПЦПР | Прогностична цінність позитивного результату мутації |
| ПЦПР|ОДИНИЧНА\* | прогностична цінність позитивного результату за умови, що це одинична мутація |
| ВШ ОДИНИЧНА | Відношення шансів одиничної мутації |
| Первинна класифікація за рівнем довіри | Первинне групування мутацій |
| Набір(набори) даних | Набір(набори) даних, використані для одержання первинної класифікації за рівнем довіри |
| Додаткові критерії класифікації | Критерій зміни первинної класифікації за рівнем довіри (напр., попередня настанова ВООЗ або схвалені ВООЗ тести для ТМЧ) для отримання кінцевої класифікації за рівнем довіри |
| Кінцева класифікація за рівнем довіри | Кінцеве групування мутацій після застосування додаткових критеріїв класифікації (де це доречно) |

|  |  |
| --- | --- |
| Додаткові змінні показано в повному каталозі | Опис |
| Ступінь | Апріорне групування геномних ділянок; ступені 1 і 2 |
| Прогон алгоритму | Прогон алгоритму, протягом якого мутацію було класифіковано; 0 — до алгоритму (напр., нейтральна мутація); 1 — перший прогон; 2 — другий прогон |
| Положення в геномі | Положення інделів, міжгенних і рибосомальних мутацій у геномі штаму H37Rv |
| Присутня\_ОДИНИЧНА\_Р | Резистентні ізоляти з одиничною мутацією |
| Присутня\_ОДИНИЧНА\_ЧР | Сума резистентних і чутливих ізолятів з одиничною мутацією |
| Чутливість\* | Істинно позитивна частота мутацій |
| Специфічність\* | Істинно негативна частота мутацій |
| ПЦПР\* | Прогностична цінність позитивного результату мутації |
| ВП+ | Відношення правдоподібності позитивного результату мутації |
| ВП- | Відношення правдоподібності негативного результату мутації |
| ВШ\* | Відношення шансів мутації |
| ВШ ОДИНИЧНА\* | Відношення шансів одиничної мутації |
| ВШ ОДИНИЧНА\*\_ТФ-знач. | Точний критерій Фішера для Р-значення, скоригованого за допомогою рівня хибно позитивних результатів (РХПР), для ВШ ОДИНИЧНА; ІСТИНА = РХПР-скориговане P ≤ 0,05, БРЕХНЯ = РХПР-скориговане P > 0,05 |
| Статус маскування мутації | 0 — не замаскована; 1 — замаскована |
| Попередня настанова ВООЗ | Настанова щодо секвенування наступного покоління 2018 року. Рівень резистентності до INH або MFX, RIF. Документ на умовах ліцензії CC // 2021, Miotto та ін. (NGS Guide 2018, Level of resistance to INH or MFX, RIF CC guide 2021, Miotto et al.) (Ідентифікатор в інформаційно-пошуковій системі медичної літератури PubMed: 29284687) (4, 6, 12, 13, 16, 17) |
| Схвалені ВООЗ тести для ТМЧ | GenoType MTBDRplus V2.0 виробництва Hain, Genoscholar NTM+MDRTB II виробництва Nipro, Xpert MTB/RIF виробництва Cepheid, Xpert MTB/RIF Ultra виробництва Cepheid, GenoType MTBDRsl V2.0 виробництва Hain, Xpert MTB/XDR виробництва Cepheid, Genoscholar PZA-TB II виробництва Nipro; Truenat MTB-RIF Dx схвалений ООН, однак компанія Molbio не зазначила точно, яка ділянка гена rpoB досліджується (4). |

\* Нижню (НМ) та верхню межі (ВМ) 95 % довірчого інтервалу для цих значень наведено в додаткових стовпцях.

Таблиці в цьому звіті було спрощено та скорочено до розміру сторінки (тобто всі мутації групи 3 та деякі мутації групи 2 не показано, як зазначено в примітках до відповідних таблиць). Якщо обидва набори даних підтримували початкову класифікацію мутацій за рівнем довіри, показано значення для набору даних УСІ. Повний перелік класифікованих мутацій доступний як додатковий матеріал (WHO-UCN-GTB-PCI-2021.7-eng.xlsx). Необроблені набори даних також надаються за запитом підрозділу з профілактики, діагностики, лікування, догляду та інновацій та глобального відділу з боротьби з туберкульозом ВООЗ. Мутації в кожній таблиці було ранжовано відповідно до остаточної класифікації за рівнем довіри, а також за чутливістю та специфічністю.

Граничні значення, використані для визначення початкової класифікації за рівнем довіри, перелічено нижче; якщо їх було задоволено, запис виділено кольором, зазначеним у круглих дужках нижче):

**Група 1: Асоційовані з резистентністю**

Мутації, що відповідають п'яти критеріям:

1. Присутня\_ОДИНИЧНА\_ЧР ≥ 5 (червоний)
2. нижня межа 95 % ДІ ПЦПР за умови, що це одинична мутація (ПЦПР|ОДИНИЧНА \_НМ) ≥ 25 % (червоний)
3. ВШ > 1, що завжди застосовується, якщо задоволено критерій 4 (червоний)
4. ВШ ОДИНИЧНА > 1 (червоний)
5. Статистична значущість ВШ ОДИНИЧНА (ВШ ОДИНИЧНА \_ТФ-значущ.), підтверджена РХПР-скоригованим Р-значенням точного критерію Фішера, яке ≤ 0,05

У цьому звіті критерії 4 та 5 об'єднано в стовпці «ВШ ОДИНИЧНА» спрощених таблиць і виділено червоним кольором, якщо обидва з цих критеріїв було задоволено.

**Група 2: Асоційовані з резистентністю — Проміжні**

Мутації, що відповідають «пом’якшеним» критеріям щодо гена pncA:

1. резистентні ізоляти з одиничною мутацією (Присутня\_ОДИНИЧНА\_Р) ≥ 2 (жовтий)
2. ПЦПР ≥ 50 % (жовтий)

**Група 3: Невизначена значущість**

Мутації, які не відповідають критеріям включення до груп 1, 2, 4 чи 5.

**Група 4: Не асоційовані з резистентністю — Проміжні**

Мутації, що відповідають «пом’якшеним» критеріям щодо гена pncA:

1. ПЦПР за умови, що мутація одинична (ПЦПР|ОДИНИЧНА) <40 % (синій)
2. Верхня межа 95 % ДІ ПЦПР за умови, що мутація одинична (ПЦПР|ОДИНИЧНА \_ВМ) <75 % (синій)

**Група 5: Не асоційовані з резистентністю**

Нейтральні мутації, які було замасковано перед використанням алгоритму (див. «Початкове виявлення нейтральних мутацій» в розділі «Дослідження асоціацій «генотип-фенотип»)

**Наочний приклад**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кінцева класифікація мутацій за рівнем довіри  Мутація, названа як описано в розділі: Докладний опис методів | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | Присутня\_Ч | Відсутня\_Ч | Присутня\_Р | Відсутня\_Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_НМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **НАБІР(НАБОРИ) ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| RIF | rpoB\_S450L | 74 | 24473 | 6536 | 3333 | 66.2% | 99.7% | 98.9% | 98.6% | 98.3% | 98.9% | 584.342 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_L430P | 103 | 24330 | 106 | 9743 | 1.1% | 99.6% | 50.7% | 23.1% | 16.3% | 31.2% | 0.806 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Прикордонні | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB V695L | 55 | 20207 | 52 | 6678 | 0.8% | 99.7% | 48.6% | 1.8% | 0.0% | 9.6% | 0.058 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| Додаткові критерії класифікації, що застосовуються у відповідних випадках для досягнення кінцевої класифікації за рівнем довіри  Мутація, названа як описано в розділі: Докладний опис методів | | | | | | | | | | | | | | | | |

У першому прикладі розглядається препарат RIF. Варіант знаходиться в гені rpoB; заміна амінокислоти відбувається в кодоні 450 — заміна з серину на лейцин (це відповідає кодону 531 у старій номенклатурі *Escherichia coli* (4, 18)). Цей варіант було виявлено в 74 фенотипічно чутливих ізолятів і в 6536 резистентних ізолятів. Мутацію не було виявлено у 24 473 чутливих ізолятів та в інших 3333 резистентних ізолятів.

Чутливість, специфічність і ПЦПР відбивають характеристики цієї мутації в наборі даних. У наступних чотирьох стовпцях показано статистичні характеристики цієї мутації, коли вона відбувається одинично в геномних ділянках, обраних під час оцінювання резистентності до RIF. Наведено такі значення: середня точка ПЦПР

і відповідні нижня (НМ) та верхня межі (ВМ) ДІ, а також відношення шансів для одиничної мутації (ВШ ОДИНИЧНА).

За результатами первинної класифікації за рівнем довіри мутацію rpoB S450L було віднесено до групи 1 (Асоц. з Р), тому що:

* Кількість ізолятів Присутня\_ОДИНИЧНА\_ЧР (див. Каталог мутацій) становила 5399 і, отже, ≥ 5.
* ПЦПР|ОДИНИЧНА \_НМ = 98,3 %, що ≥ 25 %.
* ВШ ОДИНИЧНА, яке становило 584,342, було > 1 і, отже, статистично значущим.

З огляду на те, що первинна класифікація за рівнем довіри для наборів даних ВООЗ та УСІ узгоджувалася для цієї мутації, показані числові значення стосуються набору даних УСІ. До цієї мутації не застосовувалися додаткові критерії класифікації, і, отже, кінцева класифікація за рівнем довіри не змінилася. Натомість первинну класифікацію за рівнем довіри для мутації rpoB L430P було переглянуто відповідно до експертного правила, що стосується прикордонних мутацій, пов’язаних із резистентністю до RIF. Докладнішу інформацію можна знайти в пункті «Класифікація за рівнем довіри» розділу «Докладний опис методів».

**Рифампіцин**

Було встановлено, що з резистентністю до RIF асоційовані тільки мутації в гені rpoB. 24 мутації групи 1 (Асоц. з Р), до яких належали дві мутації поза ДВРР (V170F та I491F), і решта шість прикордонних мутацій, пов’язаних із резистентністю до RIF (L430P, D435Y, H445L, H445N, H445S та L452P), дали чутливість 92,3 % (95 % ДІ: 91,8–92,8 %) для прогнозування фенотипічної медикаментозної чутливості в наборі даних УСІ. Усі 117 мутацій групи 2 (Асоц. з РП) були локалізовані в ДВРР і мали комбіновану чутливість тільки 3,5 % (95 % ДІ 3,2–3,9 %). Переважна більшість цих мутацій ДВРР були занадто рідкісними, щоб відповідати критеріям категоричної класифікації в групу 1 або 5. Замість цього їх було класифіковано відповідно до експертного правила, згідно з яким будь-яка мутація ДВРР, за винятком синонімічних мутацій, має вважатися причиною резистентності до RIF. Це експертне правило було вперше введено ВООЗ у 2018 році та підтверджено у 2021 році (4, 19, 20).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| RIF | rpoB\_S450L | 74 | 24473 | 6536 | 3333 | 66.2% | 99.7% | 98.9% | 98.6% | 98.3% | 98.9% | 584.342 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_D435V | 9 | 24424 | 732 | 9117 | 7.4% | 100.0% | 98.8% | 98.7% | 97.6% | 99.4% | 236.417 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_H445Y | 4 | 24429 | 347 | 9502 | 3.5% | 100.0% | 98.9% | 98.7% | 96.7% | 99.6% | 392.067 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_H445D | 3 | 24430 | 288 | 9561 | 2.9% | 100.0% | 99.0% | 98.9% | 96.9% | 99.8% | 234.224 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_D435Y | 44 | 24389 | 162 | 9687 | 1.6% | 99.8% | 78.6% | 58.9% | 49.0% | 68.3% | 4.287 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_S450W | 5 | 24428 | 151 | 9698 | 1.5% | 100.0% | 96.8% | 96.2% | 91.4% | 98.8% | 63.979 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_L452P | 53 | 24380 | 121 | 9728 | 1.2% | 99.8% | 69.5% | 59.5% | 50.6% | 68.0% | 3.910 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_H445L | 8 | 24425 | 115 | 9734 | 1.2% | 100.0% | 93.5% | 92.9% | 86.5% | 96.9% | 32.934 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_S450F | 0 | 24433 | 112 | 9737 | 1.1% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 96.5% | 100.0% | Inf | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_L430P | 103 | 24330 | 106 | 9743 | 1.1% | 99.6% | 50.7% | 23.1% | 16.3% | 31.2% | 0.806 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Прикордонні | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_H445R | 2 | 24431 | 79 | 9770 | 0.8% | 100.0% | 97.5% | 97.0% | 89.5% | 99.6% | 80.020 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_V170F | 0 | 24433 | 71 | 9778 | 0.7% | 100.0% | 100.0% | 100.0% | 90.0% | 100.0% | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_l491F | 57 | 24376 | 54 | 9795 | 0.5% | 99.8% | 48.6% | 44.1% | 34.3% | 54.3% | 2.113 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_H445N | 39 | 24394 | 46 | 9803 | 0.5% | 99.8% | 54.1% | 23.5% | 12.8% | 37.5% | 0.786 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Прикордонні | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_D435F | 3 | 24430 | 39 | 9810 | 0.4% | 100.0% | 92.9% | 92.1% | 78.6% | 98.3% | 29.054 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_H445C | 3 | 24430 | 36 | 9813 | 0.4% | 100.0% | 92.3% | 91.4% | 76.9% | 98.2% | 26.555 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| RIF | rpoB\_Q432K | 1 | 24432 | 34 | 9815 | 0,3 % | 100,0 % | 97,1 % | 94,7 % | 74,0 % | 99,9 % | 44,807 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_Q432P | 1 | 24432 | 29 | 9820 | 0,3 % | 100,0 % | 96,7 % | 95,2 % | 76,2 % | 99,9 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_S441L | 0 | 24433 | 26 | 9823 | 0,3 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 79,4 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_Q432L | 1 | 24432 | 21 | 9828 | 0,2 % | 100,0 % | 95,5 % | 94,1 % | 71,3 % | 99,9 % | 39,775 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_H445S | 2 | 20260 | 12 | 6718 | 0,2 % | 100,0 % | 85,7 % | 80,0 % | 44,4 % | 97,5 % | 12,063 | Асоц. з Р | ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_S441Q | 0 | 24433 | 11 | 9838 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 71,5 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_1296\_ins\_3\_a\_attc | 0 | 24433 | 9 | 9840 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 66,4 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_1328\_ins\_3\_t\_tgac | 0 | 24433 | 9 | 9840 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 66,4 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_D435G | 9 | 24424 | 76 | 9773 | 0,8 % | 100,0 % | 89,4 % | 35,7 % | 12,8 % | 64,9 % | 2,083 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Попер. ВООЗ | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_L430R | 1 | 24432 | 21 | 9828 | 0,2 % | 100,0 % | 95,5 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_H445Q | 1 | 24432 | 16 | 9833 | 0,2 % | 100,0 % | 94,1 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_M434l | 3 | 24430 | 16 | 9833 | 0,2 % | 100,0 % | 84,2 % | 25,0 % | 0,6 % | 80,6 % | 2,484 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_N437D | 2 | 24431 | 13 | 9836 | 0,1 % | 100,0 % | 86,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 84,2 % | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_L449M | 0 | 24433 | 9 | 9840 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_Q429L | 0 | 24433 | 9 | 9840 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_S450Q | 0 | 24433 | 8 | 9841 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 54,1 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_K446Q | 0 | 24433 | 7 | 9842 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_H445G | 3 | 24430 | 7 | 9842 | 0,1 % | 100,0 % | 70,0 % | 57,1 % | 18,4 % | 90,1 % | 3,310 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Попер. ВООЗ | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_A451V | 4 | 24429 | 7 | 9842 | 0,1 % | 100,0 % | 63,6 % | 0,0 % | 0,0 % | 60,2 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_R448Q | 0 | 24433 | 6 | 9843 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_S431G | 0 | 24433 | 6 | 9843 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_Q429H | 1 | 24432 | 6 | 9843 | 0,1 % | 100,0 % | 85,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_D435A | 2 | 24431 | 6 | 9843 | 0,1 % | 100,0 % | 75,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 84,2 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Попер. ВООЗ | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_D435E | 0 | 24433 | 5 | 9844 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_H445P | 0 | 24433 | 5 | 9844 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_S428R | 0 | 24433 | 5 | 9844 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| RIF | rpoB\_S450M | 0 | 24433 | 5 | 9844 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_T427l | 0 | 24433 | 4 | 9845 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_M434V | 3 | 24430 | 4 | 9845 | 0,0 % | 100,0 % | 57,1 % | 0,0 % | 0,0 % | 70,8 % | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_D435H | 0 | 24433 | 3 | 9846 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_H445T | 0 | 24433 | 3 | 9846 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 29,2 % | 100,0 % | Неск. | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_N437H | 0 | 24433 | 3 | 9846 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_Q432H | 0 | 24433 | 3 | 9846 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_S428T | 0 | 24433 | 3 | 9846 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_S431R | 0 | 24433 | 3 | 9846 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_A451G | 0 | 24433 | 2 | 9847 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_D435L | 0 | 24433 | 2 | 9847 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_K446R | 0 | 24433 | 2 | 9847 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_R448K | 0 | 24433 | 2 | 9847 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_S441M | 0 | 24433 | 2 | 9847 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_S441V | 0 | 24433 | 2 | 9847 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_S450Y | 0 | 24433 | 2 | 9847 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_T444l | 0 | 24433 | 2 | 9847 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_L443F | 1 | 24432 | 2 | 9847 | 0,0 % | 100,0 % | 66,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_N437S | 1 | 24432 | 2 | 9847 | 0,0 % | 100,0 % | 66,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_S450V | 1 | 24432 | 2 | 9847 | 0,0 % | 100,0 % | 66,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_T427A | 1 | 24432 | 2 | 9847 | 0,0 % | 100,0 % | 66,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_G442E | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_H445F | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 2,5 % | 100,0 % | Неск. | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_K446E | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_K446T | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_L452V | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| RIF | rpoB\_N437l | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_P439S | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_Q429P | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_Q432E | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_Q432N | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 2,5 % | 100,0 % | Неск. | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_Q436P | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_S428G | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_S428l | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_S431T | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_S441A | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_S450A | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_S450G | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_T427S | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_T444S | 0 | 24433 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | Н/З | Н/З | Н/З | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_S450C | 1 | 24432 | 1 | 9848 | 0,0 % | 100,0 % | 50,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_G426S | 1 | 24432 | 0 | 9849 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_L452M | 1 | 24432 | 0 | 9849 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_L452Q | 1 | 24432 | 0 | 9849 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_M434L | 1 | 24432 | 0 | 9849 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_N437Y | 1 | 24432 | 0 | 9849 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_P439L | 1 | 24432 | 0 | 9849 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_Q436N | 1 | 24432 | 0 | 9849 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_T427G | 1 | 24432 | 0 | 9849 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoB\_T427N | 1 | 24432 | 0 | 9849 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | ДВРР | 2) Асоц. з Р**П** |
| RIF | rpoC\_G594E | 3795 | 16467 | 26 | 186 | 12,3 % | 81,3 % | 0,7 % | 0,6 % | 0,4 % | 0,9 % | 0,573 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoC\_A172V | 2637 | 17625 | 22 | 190 | 10,4 % | 87,0 % | 0,8 % | 0,3 % | 0,2 % | 0,6 % | 0,768 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| RIF | rpoC\_E1092D | 540 | 19722 | 21 | 191 | 9,9 % | 97,3 % | 3,7 % | 3,4 % | 2,1 % | 5,3 % | 3,854 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_c-61t | 3870 | 16392 | 635 | 6095 | 9,4 % | 80,9 % | 14,1 % | 0,6 % | 0,4 % | 0,9 % | 0,016 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoC\_P601L | 1389 | 18873 | 12 | 200 | 5,7 % | 93,1 % | 0,9 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,3 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_a-261g | 523 | 19739 | 5 | 207 | 2,4 % | 97,4 % | 0,9 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,7 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoC\_A621T | 513 | 19749 | 2 | 210 | 0,9 % | 97,5 % | 0,4 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,7 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_V695L | 55 | 20207 | 52 | 6678 | 0,8 % | 99,7 % | 48,6 % | 1,8 % | 0,0 % | 9,6 % | 0,058 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | Rv2752c\_G161S | 65 | 20197 | 1 | 211 | 0,5 % | 99,7 % | 1,5 % | 0,0 % | 0,0 % | 5,5 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | Rv2752c\_M31l | 90 | 20172 | 1 | 211 | 0,5 % | 99,6 % | 1,1 % | 1,1 % | 0,0 % | 6,0 % | 1,062 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoA\_E319K | 388 | 19874 | 1 | 211 | 0,5 % | 98,1 % | 0,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,9 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_E250G | 71 | 20191 | 6 | 6724 | 0,1 % | 99,6 % | 7,8 % | 1,4 % | 0,0 % | 7,5 % | 0,043 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_l925V | 36 | 20226 | 5 | 6725 | 0,1 % | 99,8 % | 12,2 % | 0,0 % | 0,0 % | 9,7 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_E639D | 52 | 20210 | 5 | 6725 | 0,1 % | 99,7 % | 8,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,8 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_S388L | 53 | 20209 | 5 | 6725 | 0,1 % | 99,7 % | 8,6 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,7 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_K944E | 54 | 20208 | 1 | 6729 | 0,0 % | 99,7 % | 1,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,6 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoC\_E784Q | 53 | 20209 | 0 | 212 | 0,0 % | 99,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,7 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | Rv2752c\_K435E | 54 | 20208 | 0 | 212 | 0,0 % | 99,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,6 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_2546\_ins\_6\_g\_gcgagga | 55 | 20207 | 0 | 6730 | 0,0 % | 99,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,5 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoB\_N381H | 74 | 20188 | 0 | 6730 | 0,0 % | 99,6 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 4,9 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoC\_R69P | 80 | 20182 | 0 | 212 | 0,0 % | 99,6 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 4,5 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | Rv2752c\_V300A | 87 | 20175 | 0 | 212 | 0,0 % | 99,6 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 4,2 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoA\_t-310a (rpsD\_150) | 103 | 20159 | 0 | 212 | 0,0 % | 99,5 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,5 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | Rv2752c\_A273V | 107 | 20155 | 0 | 212 | 0,0 % | 99,5 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,4 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | Rv2752c\_A296V | 123 | 20139 | 0 | 212 | 0,0 % | 99,4 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,0 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | Rv2752c\_P123L | 151 | 20111 | 0 | 212 | 0,0 % | 99,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 2,4 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoC\_P906A | 165 | 20097 | 0 | 212 | 0,0 % | 99,2 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 2,2 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| RIF | rpoC\_D271G | 235 | 20027 | 0 | 212 | 0,0 % | 98,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,6 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| Індели у ДВРР гена rpoB, класифіковані як «Асоц. з РП» згідно з відповідним експертним правилом (див. «Додаткові критерії для кінцевої класифікації за рівнем довіри»), не перелічено в цій таблиці, проте з ними можна ознайомитися в каталозі мутацій. Прикордонні мутації, пов’язані з резистентністю до RIF, показано фіолетовим кольором, а індели всередині рамки зчитування — жовтим. | | | | | | | | | | | | | | | | |

**Iзоніазид**

Комбінована чутливість мутацій груп 1 і 2 для прогнозування фенотипічної резистентності до INH в наборі даних УСІ становила 91,2 % (95 % ДІ: 90,7–91,7 %). Вони охоплювали чотири промоторні мутації перед опероном fabG1–INHA та зміну g-154a перед inhA проти напрямку транскрипції (тобто G609a в кодоні 203 fabG1), який, як відомо, забезпечує низький рівень резистентності завдяки створенню альтернативного промотора для inhA (17, 21). Тільки три мутації в гені katG (S315T, S315N і W328L) відповідали критеріям включення в групу 1. Усі мутації katG в групі 2 були передчасними стоп-кодонами та інделами, що відповідно до нещодавно затвердженого експертного правила, як вважалося, призводили до фенотипу ВФ і, отже, до високого рівня резистентності до INH (4, 17). Інші несинонімічні мутації в гені katG або проти напрямку транскрипції відносно katG можуть спричиняти резистентність до INH, але в цьому наборі даних вони зустрічалися рідко (22, 23). Мутації промотора ahpC були або занадто рідкісними в цьому наборі даних, щоб відповідати критеріям маркерів резистентності, або мали низьке значення ПЦПР|ОДИНИЧНА. Імовірно, це пов'язано з тим, що такі мутації відбуваються переважно або виключно як компенсаторні мутації (тобто вони зазвичай збігаються з мутаціями гена katG, відповідальними за резистентність до INH (4)).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| INH | katG\_S315T | 101 | 22144 | 9483 | 2717 | 77,7 % | 99,5 % | 98,9 % | 98,6 % | 98,3 % | 98,9 % | 718,422 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| INH | inhA\_c-777t (fabG1\_c-15t) | 172 | 21965 | 2290 | 9882 | 18,8 % | 99,2 % | 93,0 % | 81,4 % | 78,8 % | 83,9 % | 10,689 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| INH | inhA\_g-154a (fabG1\_L203L) | 50 | 22087 | 387 | 11785 | 3,2 % | 99,8 % | 88,6 % | 66,9 % | 58,8 % | 74,3 % | 3,944 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| INH | katG\_S315N | 2 | 22135 | 117 | 12055 | 1,0 % | 100,0 % | 98,3 % | 97,7 % | 91,9 % | 99,7 % | 78,037 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| INH | katG\_W328L | 0 | 22137 | 15 | 12157 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 78,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| INH | inhA\_t-770c (fabG1\_t-8c) | 14 | 22123 | 127 | 12045 | 1,0 % | 99,9 % | 90,1 % | 33,3 % | 14,6 % | 57,0 % | 0,989 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Схвал. ВООЗ гТМЧ | 2) Асоц. з Р**П** |
| INH | inhA\_t-770a (fabG1\_t-8a) | 5 | 22132 | 86 | 12086 | 0,7 % | 100,0 % | 94,5 % | 50,0 % | 18,7 % | 81,3 % | 2,289 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Схвал. ВООЗ гТМЧ | 2) Асоц. з Р**П** |
| INH | inhA\_a-778g (fabG1\_a-16g) | 1 | 22136 | 0 | 12172 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Схвал. ВООЗ гТМЧ | 2) Асоц. з Р**П** |
| INH | ndh\_R268H | 112 | 18089 | 10 | 343 | 2,8 % | 99,4 % | 8,2 % | 6,7 % | 2,9 % | 12,7 % | 3,767 | Не асоц. з Р | ВООЗ | Літ. (PMID 32143680) | 4) Не асоц. з Р**П** |
| INH | katG\_g-278c (furA\_L68F) | 137 | 22000 | 2 | 478 | 0,4 % | 99,4 % | 1,4 % | 1,4 % | 0,2 % | 5,1 % | 0,672 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Попер. ВООЗ | 4) Не асоц. з Р**П** |
| INH | inhA\_g-864a (Rv1482c\_c-39t, fabG1\_g-102a) | 43 | 18158 | 17 | 8408 | 0,2 % | 99,8 % | 28,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 8,2 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ | Попер. ВООЗ | 4) Не асоц. з Р**П** |
| INH | inhA\_V78A | 49 | 18152 | 8 | 8417 | 0,1 % | 99,7 % | 14,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 7,3 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ | Літ. (PMID 32143680) | 4) Не асоц. з Р**П** |
| INH | ndh\_g-70t | 43 | 18158 | 0 | 353 | 0,0 % | 99,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 8,2 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ | Літ. (PMID 32143680) | 4) Не асоц. з Р**П** |
| INH | inhA\_T4I |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Попер. ВООЗ | 4) Не асоц. з Р**П** |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| INH | katG\_R463L | 8477 | 9724 | 5122 | 3303 | 60,8 % | 53,4 % | 37,7 % | 1,6 % | 1,4 % | 1,9 % | 0,100 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | Rv1258c\_581\_ins\_1\_t\_tg | 2079 | 16122 | 81 | 272 | 22,9 % | 88,6 % | 3,8 % | 0,3 % | 0,1 % | 0,6 % | 3,175 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | mshA\_A187V | 1976 | 16225 | 74 | 279 | 21,0 % | 89,1 % | 3,6 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,2 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | ahpC\_g-88a | 3592 | 14609 | 941 | 7484 | 11,2 % | 80,3 % | 20,8 % | 0,1 % | 0,0 % | 0,2 % | 0,781 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | mshA\_N111S | 2061 | 16140 | 18 | 335 | 5,1 % | 88,7 % | 0,9 % | 0,8 % | 0,5 % | 1,3 % | 0,398 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | katG\_c-85t (furA\_L133L) | 271 | 17930 | 11 | 342 | 3,1 % | 98,5 % | 3,9 % | 3,9 % | 2,0 % | 6,9 % | 2,128 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | ndh\_V18A | 592 | 17609 | 10 | 343 | 2,8 % | 96,7 % | 1,7 % | 1,5 % | 0,7 % | 2,8 % | 0,787 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | inhA\_c-40t (fabG1\_G241G) | 509 | 17692 | 121 | 8304 | 1,4 % | 97,2 % | 19,2 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,7 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | mshA\_D218A | 172 | 18029 | 5 | 348 | 1,4 % | 99,1 % | 2,8 % | 1,1 % | 0,1 % | 4,1 % | 1,502 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | Rv2752c\_P123L | 127 | 18074 | 4 | 349 | 1,1 % | 99,3 % | 3,1 % | 3,1 % | 0,8 % | 7,6 % | 1,657 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | Rv2752c\_A296V | 103 | 18098 | 3 | 350 | 0,8 % | 99,4 % | 2,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,5 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | Rv2752c\_M31l | 124 | 18077 | 3 | 350 | 0,8 % | 99,3 % | 2,4 % | 2,4 % | 0,5 % | 6,7 % | 1,260 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | Rv2752c\_K435E | 54 | 18147 | 1 | 352 | 0,3 % | 99,7 % | 1,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,6 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | ndh\_G313R | 71 | 18130 | 1 | 352 | 0,3 % | 99,6 % | 1,4 % | 0,0 % | 0,0 % | 5,1 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | katG\_c-354t (furA\_A43V) | 75 | 18126 | 1 | 352 | 0,3 % | 99,6 % | 1,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 4,8 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | mshA\_R443H | 46 | 18155 | 0 | 353 | 0,0 % | 99,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 7,7 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | inhA\_c-522g (fabG1\_P81A) | 53 | 18148 | 0 | 8425 | 0,0 % | 99,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,7 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | katG\_V469L | 54 | 18147 | 0 | 8425 | 0,0 % | 99,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,6 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | Rv1258c\_E243A | 54 | 18147 | 0 | 353 | 0,0 % | 99,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,6 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | Rv2752c\_V300A | 75 | 18126 | 0 | 353 | 0,0 % | 99,6 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 4,8 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | Rv2752c\_A273V | 107 | 18094 | 0 | 353 | 0,0 % | 99,4 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,4 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| INH | Rv1258c\_P414S | 129 | 18072 | 0 | 353 | 0,0 % | 99,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 2,8 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| Передчасні стоп-кодони або індели в кодувальних ділянках гена katG, класифіковані як «Ассоц. з РП» через відповідне експертне правила (див. «Додаткові критерії для кінцевої класифікації за рівнем довіри»), не перелічено в цій таблиці, проте з ними можна ознайомитися в Каталозі мутацій. | | | | | | | | | | | | | | | | |

**Eтамбутол**

Тільки 14 несинонімічних мутацій у гені embB та одна міжгенна мутація проти напрямку транскрипції відносно embB відповідали критеріям включення в групи 1 або 2. Результативна чутливість 86,7 % (95 % ДІ: 85,7–87,6 %) була належною, однак специфічність 93,3 % (95 % ДІ: 93,0–93,6 %) і ПЦПР 71,1 % (95 % ДІ: 69,9–72,2 %) були відносно низькими, оскільки багато мутацій у гені embB дають мінімальні інгібувальні концентрації (МІК), близькі до КК, що призводить до поганої категоріальної узгодженості з фенотипічним ТМЧ (10, 24–26). Ба більше, невідомо, чи відповідають використовувані наразі КК епіднаглядовим граничним значенням. Невідповідно високі граничні значення можуть збільшити швидкість неправильної класифікації мутацій гена mbB, як це було у випадку з прикордонними мутаціями, асоційованими з резистентністю до RIF (20).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_НМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| EMB | embB\_M306V | 367 | 25441 | 1801 | 3099 | 36,8 % | 98,6 % | 83,1 % | 80,8 % | 79,0 % | 82,5 % | 36,528 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| EMB | embB\_M306l | 625 | 25183 | 984 | 3916 | 20,1 % | 97,6 % | 61,2 % | 52,7 % | 50,0 % | 55,4 % | 7,638 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| EMB | embB\_Q497R | 111 | 25697 | 497 | 4403 | 10,1 % | 99,6 % | 81,7 % | 71,2 % | 66,4 % | 75,7 % | 20,844 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| EMB | embA\_c-12t | 99 | 25709 | 238 | 4662 | 4,9 % | 99,6 % | 70,6 % | 45,9 % | 38,5 % | 53,4 % | 5,939 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| EMB | embB\_D354A | 153 | 25655 | 236 | 4664 | 4,8 % | 99,4 % | 60,7 % | 55,3 % | 49,8 % | 60,6 % | 7,426 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| EMB | embB\_G406A | 120 | 25688 | 176 | 4724 | 3,6 % | 99,5 % | 59,5 % | 50,4 % | 43,9 % | 56,9 % | 6,031 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| EMB | embB\_Y319S | 24 | 25784 | 121 | 4779 | 2,5 % | 99,9 % | 83,4 % | 83,3 % | 76,2 % | 89,0 % | 29,429 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| EMB | embB\_G406D | 112 | 25696 | 117 | 4783 | 2,4 % | 99,6 % | 51,1 % | 40,7 % | 33,7 % | 48,1 % | 4,096 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| EMB | embB\_G406S | 46 | 25762 | 79 | 4821 | 1,6 % | 99,8 % | 63,2 % | 42,5 % | 31,5 % | 54,1 % | 5,191 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| EMB | embB\_M306L | 18 | 25790 | 68 | 4832 | 1,4 % | 99,9 % | 79,1 % | 73,5 % | 61,4 % | 83,5 % | 14,826 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| EMB | embB\_Q497K | 25 | 25783 | 68 | 4832 | 1,4 % | 99,9 % | 73,1 % | 57,6 % | 44,1 % | 70,4 % | 8,246 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| EMB | embB\_D328Y | 3 | 25805 | 24 | 4876 | 0,5 % | 100,0 % | 88,9 % | 81,3 % | 54,4 % | 96,0 % | 22,933 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| EMB | embB\_G406C | 20 | 25788 | 24 | 4876 | 0,5 % | 99,9 % | 54,5 % | 42,9 % | 26,3 % | 60,6 % | 3,967 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| EMB | embB\_Y319C | 9 | 20082 | 14 | 3601 | 0,4 % | 100,0 % | 60,9 % | 52,6 % | 28,9 % | 75,6 % | 6,971 | Асоц. з Р | ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| EMB | embB\_L74R | 7 | 25801 | 18 | 4882 | 0,4 % | 100,0 % | 72,0 % | 72,0 % | 50,6 % | 87,9 % | 13,590 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ | Прогон 2 | 2) Асоц. з Р**П** |
| EMB | embB\_T1082A | 96 | 19995 | 99 | 3516 | 2,7 % | 99,5 % | 50,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,8 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ | Літ. (PMID 32143680) | 4) Не асоц. з Р**П** |
| EMB | embB\_G156C | 16 | 20075 | 31 | 3584 | 0,9 % | 99,9 % | 66,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 20,6 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ | Літ. (PMID 32143680) | 4) Не асоц. з Р**П** |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| EMB | embA\_A813G | 16 | 20075 | 30 | 3585 | 0,8 % | 99,9 % | 65,2 % | 0,0 % | 0,0 % | 20,6 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ | Літ. (PMID 32143680) | 4) Не асоц. з Р**П** |
| EMB | embA\_E951D | 37 | 20054 | 4 | 3611 | 0,1 % | 99,8 % | 9,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 9,5 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ | Літ. (PMID 32143680) | 4) Не асоц. з Р**П** |
| EMB | embB\_V668l | 27 | 20064 | 0 | 3615 | 0,0 % | 99,9 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 12,8 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ | Літ. (PMID 32143680) | 4) Не асоц. з Р**П** |
| EMB | embC\_R738Q | 4049 | 16042 | 304 | 3311 | 8,4 % | 79,8 % | 7,0 % | 0,6 % | 0,4 % | 0,8 % | 0,032 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | ubiA\_E149D | 2950 | 17141 | 14 | 155 | 8,3 % | 85,3 % | 0,5 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,1 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embR\_c-207g | 2951 | 17140 | 14 | 155 | 8,3 % | 85,3 % | 0,5 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,1 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_V981L | 3380 | 16711 | 256 | 3359 | 7,1 % | 83,2 % | 7,0 % | 0,5 % | 0,3 % | 0,8 % | 0,025 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_c-565t (aftA\_456) | 1936 | 18155 | 10 | 159 | 5,9 % | 90,4 % | 0,5 % | 0,5 % | 0,2 % | 0,9 % | 0,591 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embR\_C110Y | 2556 | 17535 | 10 | 159 | 5,9 % | 87,3 % | 0,4 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,1 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embB\_E378A | 2947 | 17144 | 150 | 3465 | 4,1 % | 85,3 % | 4,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,1 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_T270l | 2950 | 17141 | 150 | 3465 | 4,1 % | 85,3 % | 4,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,1 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embA\_P913S | 2556 | 17535 | 136 | 3479 | 3,8 % | 87,3 % | 5,1 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,1 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_N394D | 2555 | 17536 | 135 | 3480 | 3,7 % | 87,3 % | 5,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,1 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_c-1520a (aftA\_138) | 78 | 20013 | 3 | 166 | 1,8 % | 99,6 % | 3,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 4,6 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | ubiA\_V49l | 79 | 20012 | 3 | 166 | 1,8 % | 99,6 % | 3,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 4,6 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_g-1743a (aftA\_63) | 478 | 19613 | 3 | 166 | 1,8 % | 97,6 % | 0,6 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,8 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embA\_V206M | 1330 | 18761 | 59 | 3556 | 1,6 % | 93,4 % | 4,2 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,3 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_c-900t (aftA\_344) | 741 | 19350 | 2 | 167 | 1,2 % | 96,3 % | 0,3 % | 0,3 % | 0,0 % | 1,0 % | 0,340 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_A774S | 95 | 19996 | 32 | 3583 | 0,9 % | 99,5 % | 25,2 % | 1,0 % | 0,0 % | 5,7 % | 0,063 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_a-20c (aftA\_638) | 55 | 20036 | 1 | 168 | 0,6 % | 99,7 % | 1,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,5 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_c-1193t (aftA\_247) | 84 | 20007 | 1 | 168 | 0,6 % | 99,6 % | 1,2 % | 1,2 % | 0,0 % | 6,4 % | 1,418 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | ubiA\_G268D | 163 | 19928 | 1 | 168 | 0,6 % | 99,2 % | 0,6 % | 0,0 % | 0,0 % | 2,2 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embA\_P639S | 55 | 20036 | 8 | 3607 | 0,2 % | 99,7 % | 12,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,5 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embA\_V468A | 55 | 20036 | 8 | 3607 | 0,2 % | 99,7 % | 12,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,5 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_V104M | 257 | 19834 | 7 | 3608 | 0,2 % | 98,7 % | 2,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,4 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_R567H | 330 | 19761 | 6 | 3609 | 0,2 % | 98,4 % | 1,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,1 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| EMB | embB\_N13S | 214 | 19877 | 5 | 3610 | 0,1 % | 98,9 % | 2,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,7 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embB\_S1054P | 37 | 20054 | 1 | 3614 | 0,0 % | 99,8 % | 2,6 % | 0,0 % | 0,0 % | 9,5 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embA\_P383S | 56 | 20035 | 1 | 3614 | 0,0 % | 99,7 % | 1,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,4 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_L661l | 57 | 20034 | 1 | 3614 | 0,0 % | 99,7 % | 1,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,3 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embA\_A201T | 94 | 19997 | 1 | 3614 | 0,0 % | 99,5 % | 1,1 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,8 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embB\_Q139H | 97 | 19994 | 1 | 3614 | 0,0 % | 99,5 % | 1,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,7 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_g-1419a (aftA\_171) | 41 | 20050 | 0 | 169 | 0,0 % | 99,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 8,6 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_-  587\_ins\_18\_a\_atggccgccgccat cgggt (aftA\_1345) | 46 | 20045 | 0 | 169 | 0,0 % | 99,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 7,7 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embA\_T308A | 48 | 20043 | 0 | 3615 | 0,0 % | 99,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 7,4 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embR\_A70S | 55 | 20036 | 0 | 169 | 0,0 % | 99,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,5 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_c-589g (aftA\_448) | 59 | 20032 | 0 | 169 | 0,0 % | 99,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,1 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | ubiA\_a-3741c (glf\_a-99c) | 60 | 20031 | 0 | 169 | 0,0 % | 99,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,0 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_g-270a (aftA\_554) | 64 | 20027 | 0 | 169 | 0,0 % | 99,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 5,6 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embB\_R213Q | 117 | 19974 | 0 | 3615 | 0,0 % | 99,4 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,1 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_c-4586g (Rv3789\_c-97g) | 117 | 19974 | 0 | 169 | 0,0 % | 99,4 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,1 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| EMB | embC\_c-1 OOt (aftA\_611) | 214 | 19877 | 0 | 169 | 0,0 % | 98,9 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,7 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |

**Піразинамід**

Через велику кількість потенційних мутацій, пов’язаних із резистентністю, в гені pncA та його промоторі, мутації, асоційовані з фенотипічною резистентністю до PZA (згідно з критеріями включення в групу 1), показали чутливість тільки 56,8 % (95 % ДІ: 54,8– 58,8 %). Коли було включено мутації групи 2 (Асоц. з РП), чутливість виросла до 72,3 % (95 % ДІ: 70,5–74,2 %). Переважну більшість мутацій групи 2 було включено відповідно до експертного правила, згідно з яким будь-яка нонсенс-мутація та індел у кодувальній ділянці гена pncA припускають наявність фенотипу ВФ і, отже, резистентності до PZA (27). Це експертне правило застосовували незалежно від того, чи був розглянутий ізолят резистентним до будь-якого іншого препарату; такий підхід являє собою зміну в порівнянні з попередньою настановою ВООЗ, у якій це експертне правило застосовувалося виключно до нонсенс-мутацій і зсувів рамки (6, 12). Примітно, що мутації T47A та I31T гена pncA, які ВООЗ раніше вважала нейтральними, було перекласифіковано в цій настанові як відповідно остаточні та проміжні маркери резистентності на підставі даних, використаних у цьому аналізі, або даних із наукової літератури (6, 12, 28). Обидві мутації початково було неправильно класифіковано, тому що їхні МІК були близькими до КК (28).

Шістнадцять мутацій гена pncA виявилися нейтральними згідно з проміжними критеріями (група 4). З огляду на те, що 13 із цих мутацій потрапляють у ділянку pncA, що досліджується в тесті Genoscholar PZA -TB II виробництва Nipro, вони можуть призвести до систематичної хибної резистентності в цьому тесті (29). Жодна з мутацій гена pncA не відповідала остаточним критеріям нейтральності (група 5), оскільки такі мутації pncA рідкісні (28, 30). Modlin та ін. (31) підняли питання про імовірність того, що мутація clpC1 V63A, яка, імовірно, є маркером клітинної лінії 1 МБТК, є відповідальною за підвищені значення МІК PZA цієї лінії в порівнянні з іншими генотипами МБТК (крім *M. bovis* та *M. canettii*), і що поточна КК 100 мг/л може розділяти верхній край розподілу МІК клітинної лінії 1, що призводить до вищого рівня монорезистентності PZA для цієї клітинної лінії. Така гіпотеза не суперечила тому фактові, що в цьому аналізі clpC1 V63A виявилася нейтральною мутацією групи 5 через ПЦПР, що дорівнювала тільки 4,6 % (95 % ДІ: 3,2–6,3 %) в наборі даних B (див. рис. 4a в пункті «Дослідження асоціацій «генотип-фенотип», розділ «Докладний опис методів»).

Бактерія *M. canetti*, яка рідко зустрічається за межами країн Африканського Рогу, від природи резистентна до PZA (32, 33). Генетична основа цього фенотипу не встановлена (до нього може бути залучено більше ніж один механізм); більшість ізолятів *M. canetti*, описаних на сьогодні не мають несинонімічних мутацій або інделів у гені pncA (34, 35). Отже, цю первинну резистентність треба діагностувати побічно через філогенетично інформативний сурогат (наприклад, *M. canettii* має синонімічну мутацію в кодоні 46 гена pncA [a138g]).

Хоча кількість мутацій, віднесених до груп 1, 2, 4 та 5, становить значний прогрес у порівнянні з попередніми класифікаціями ВООЗ, визнано, що це лише невелика частина можливих несинонімічних мутацій у гені pncA (28). Тому щодо pncA висувається додаткове експертне правило, що не застосовне безпосередньо до таблиць, але пропонується для рутинної практики на додаток до кінцевої класифікації за рівнем довіри. Зокрема, потрібно припускати, що будь-яка нова несинонімічна мутація (тобто ще не класифікована до груп 1, 2, 4 або 5) і всі несинонімічні мутації групи 3 пов’язані з резистентністю до PZA, якщо вони зустрічаються в ізоляті, резистентному до RIF, враховуючи, що за таких умов передтестова імовірність резистентності до PZA є високою (36–38).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| PZA | pncA\_H57D | 3 | 13570 | 157 | 2172 | 6,7 % | 100,0 % | 98,1 % | 98,1 % | 94,5 % | 99,6 % | 318,633 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_a-11g | 3 | 13570 | 85 | 2244 | 3,6 % | 100,0 % | 96,6 % | 96,6 % | 90,4 % | 99,3 % | 171,338 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_Q10P | 1 | 13572 | 58 | 2271 | 2,5 % | 100,0 % | 98,3 % | 98,3 % | 90,9 % | 100,0 % | 346,621 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_H51D | 0 | 13573 | 33 | 2296 | 1,4 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 89,4 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_T76P | 3 | 13570 | 30 | 2299 | 1,3 % | 100,0 % | 90,9 % | 90,9 % | 75,7 % | 98,1 % | 59,026 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_G97D | 4 | 13569 | 28 | 2301 | 1,2 % | 100,0 % | 87,5 % | 73,3 % | 44,9 % | 92,2 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_V7G | 1 | 13572 | 27 | 2302 | 1,2 % | 100,0 % | 96,4 % | 96,4 % | 81,7 % | 99,9 % | 159,185 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_C14R | 1 | 13572 | 24 | 2305 | 1,0 % | 100,0 % | 96 0% | 96,0 % | 79,6 % | 99,9 % | 141,314 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_D49G | 1 | 13572 | 24 | 2305 | 1,0 % | 100,0 % | 96,0 % | 96,0 % | 79,6 % | 99,9 % | 141,314 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_H57R | 1 | 13572 | 24 | 2305 | 1,0 % | 100,0 % | 96,0 % | 96,0 % | 79,6 % | 99,9 % | 141,314 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_Q141P | 1 | 13572 | 24 | 2305 | 1,0 % | 100,0 % | 96,0 % | 96,0 % | 79,6 % | 99,9 % | 141,314 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_L4S | 3 | 13570 | 24 | 2305 | 1,0 % | 100,0 % | 88,9 % | 88,9 % | 70,8 % | 97,6 % | 47,098 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_M33T | 13 | 13560 | 20 | 2309 | 0,9 % | 99,9 % | 60 6% | 60,6 % | 42,1 % | 77,1 % | 9,035 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_H71Y | 1 | 13572 | 19 | 2310 | 0,8 % | 100,0 % | 95,0 % | 95,0 % | 75,1 % | 99,9 % | 111,631 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_T135P | 1 | 13572 | 19 | 2310 | 0,8 % | 100,0 % | 95,0 % | 95,0 % | 75,1 % | 99,9 % | 111,631 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_H51R | 1 | 13572 | 17 | 2312 | 0,7 % | 100,0 % | 94,4 % | 94,4 % | 72,7 % | 99,9 % | 99,794 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_l31S | 2 | 13571 | 17 | 2312 | 0,7 % | 100,0 % | 89,5 % | 89,5 % | 66,9 % | 98,7 % | 49,893 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_V139A | 3 | 13570 | 17 | 2312 | 0,7 % | 100,0 % | 85,0 % | 83,3 % | 58,6 % | 96,4 % | 29,347 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_D8G | 2 | 13571 | 16 | 2313 | 0,7 % | 100,0 % | 88,9 % | 88,9 % | 65,3 % | 98,6 % | 46,938 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_A146V | 0 | 13573 | 15 | 2314 | 0,6 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 78,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_W68C | 0 | 13573 | 14 | 2315 | 0,6 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 76,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_H71R | 1 | 13572 | 14 | 2315 | 0,6 % | 100,0 % | 93,3 % | 92,3 % | 64,0 % | 99,8 % | 70,352 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_K96T | 0 | 13573 | 13 | 2316 | 0,6 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 75,3 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_Q10R | 0 | 13573 | 13 | 2316 | 0,6 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 71,5 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_Y103! | 1 | 13572 | 13 | 2316 | 0,6 % | 100,0 % | 92,9 % | 92,9 % | 66,1 % | 99,8 % | 76,181 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_T47A | 4 | 13569 | 13 | 2316 | 0,6 % | 100,0 % | 76,5 % | 76,5 % | 50,1 % | 93,2 % | 19,041 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| PZA | pncA\_533\_ins\_1\_gcggtgcgcat ctcctccagcgcggcgacggtgg\_gcg gtgcgcatctcctcccagcgcggcgacg gtgg | 0 | 13573 | 12 | 2317 | 0,5 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 73,5 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_A134V | 1 | 13572 | 12 | 2317 | 0,5 % | 100,0 % | 92,3 % | 92,3 % | 64,0 % | 99,8 % | 70,291 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_P54L | 2 | 13571 | 12 | 2317 | 0,5 % | 100,0 % | 85,7 % | 85,7 % | 57,2 % | 98,2 % | 35,143 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_l6T | 0 | 13573 | 11 | 2318 | 0,5 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 71,5 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_S59P | 0 | 13573 | 11 | 2318 | 0,5 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 71,5 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_S67P | 0 | 13573 | 11 | 2318 | 0,5 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 71,5 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_G97C | 1 | 13572 | 11 | 2318 | 0,5 % | 100,0 % | 91,7 % | 91,7 % | 61,5 % | 99,8 % | 64,406 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_L151S | 4 | 13569 | 11 | 2318 | 0,5 % | 100,0 % | 73,3 % | 73,3 % | 44,9 % | 92,2 % | 16,098 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_a-11c | 0 | 13573 | 10 | 2319 | 0,4 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 66,4 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_V7L | 0 | 13573 | 10 | 2319 | 0,4 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 69,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_W68G | 0 | 13573 | 10 | 2319 | 0,4 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 69,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_W68R | 0 | 13573 | 10 | 2319 | 0,4 % | 100,0 % | 100 0% | 100,0 % | 69,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_G97S | 1 | 13572 | 10 | 2319 | 0,4 % | 100,0 % | 90,9 % | 90,9 % | 58,7 % | 99,8 % | 58,525 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_R154G | 4 | 13569 | 10 | 2319 | 0,4 % | 100,0 % | 71,4 % | 71,4 % | 41,9 % | 91,6 % | 14,628 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_D12A | 5 | 13568 | 10 | 2319 | 0,4 % | 100,0 % | 66,7 % | 66,7 % | 38,4 % | 88,2 % | 11,702 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_F94C | 0 | 13573 | 9 | 2320 | 0,4 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 66,4 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_G132S | 0 | 13573 | 9 | 2320 | 0,4 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 66,4 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_L172P | 0 | 13573 | 9 | 2320 | 0,4 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 66,4 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_L85P | 0 | 13573 | 9 | 2320 | 0,4 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 66,4 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_T160P | 0 | 13573 | 9 | 2320 | 0,4 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 66,4 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_Y34D | 0 | 13573 | 9 | 2320 | 0,4 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 66,4 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA -4 del 1 tc t | 1 | 13572 | 9 | 2320 | 0,4 % | 100,0 % | 90,0 % | 90,0 % | 55,5 % | 99,7 % | 52,650 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_F58L | 3 | 13570 | 9 | 2320 | 0,4 % | 100,0 % | 75,0 % | 75,0 % | 42,8 % | 94,5 % | 17,547 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_L182S | 4 | 13569 | 9 | 2320 | 0,4 % | 100,0 % | 69,2 % | 69,2 % | 38,6 % | 90,9 % | 13,160 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| PZA | pncA\_390\_del\_4\_cacat\_c | 0 | 13573 | 8 | 2321 | 0,3 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 63,1 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_G97R | 0 | 13573 | 8 | 2321 | 0,3 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 59,0 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_H57Y | 0 | 13573 | 8 | 2321 | 0,3 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 63,1 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_L120P | 0 | 13573 | 8 | 2321 | 0,3 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 63,1 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_L27P | 1 | 13572 | 8 | 2321 | 0,3 % | 100,0 % | 88,9 % | 88,9 % | 51,8 % | 99,7 % | 46,780 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_318\_del\_1\_ga\_g | 2 | 13571 | 8 | 2321 | 0,3 % | 100,0 % | 80,0 % | 80,0 % | 44,4 % | 97,5 % | 23,388 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_D49A | 0 | 13573 | 7 | 2322 | 0,3 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 59,0 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_L85R | 0 | 13573 | 7 | 2322 | 0,3 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 59,0 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_Q122! | 0 | 13573 | 7 | 2322 | 0,3 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 59,0 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_V180F | 0 | 13573 | 7 | 2322 | 0,3 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 59,0 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_D8N | 1 | 13572 | 7 | 2322 | 0,3 % | 100,0 % | 87,5 % | 87,5 % | 47,3 % | 99,7 % | 40,915 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_P69L | 1 | 13572 | 7 | 2322 | 0,3 % | 100,0 % | 87,5 % | 87,5 % | 47,3 % | 99,7 % | 40,915 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_T142M | 1 | 13572 | 7 | 2322 | 0,3 % | 100,0 % | 87,5 % | 87,5 % | 47,3 % | 99,7 % | 40,915 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_A146T | 2 | 13571 | 7 | 2322 | 0,3 % | 100,0 % | 77,8 % | 77,8 % | 40,0 % | 97,2 % | 20,456 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_l90S | 3 | 13570 | 7 | 2322 | 0,3 % | 100,0 % | 70,0 % | 70,0 % | 34,8 % | 93,3 % | 13,636 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_M175V | 3 | 13570 | 7 | 2322 | 0,3 % | 100,0 % | 70,0 % | 66,7 % | 29,9 % | 92,5 % | 11,688 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_Y103C | 3 | 13570 | 7 | 2322 | 0,3 % | 100,0 % | 70,0 % | 70,0 % | 34,8 % | 93,3 % | 13,636 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_518\_ins\_1\_t\_tc | 0 | 13573 | 6 | 2323 | 0,3 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 54,1 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_L159R | 0 | 13573 | 6 | 2323 | 0,3 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 54,1 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_P62L | 0 | 13573 | 6 | 2323 | 0,3 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 54,1 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_V180G | 0 | 13573 | 6 | 2323 | 0,3 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 54,1 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_A102P | 1 | 13572 | 6 | 2323 | 0,3 % | 100,0 % | 85,7 % | 83,3 % | 35,9 % | 99,6 % | 29,212 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_D12G | 1 | 13572 | 6 | 2323 | 0,3 % | 100,0 % | 85,7 % | 85,7 % | 42,1 % | 99,6 % | 35,055 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_G132A | 1 | 13572 | 6 | 2323 | 0,3 % | 100,0 % | 85,7 % | 85,7 % | 42,1 % | 99,6 % | 35,055 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_H51Q | 1 | 13572 | 6 | 2323 | 0,3 % | 100,0 % | 85,7 % | 85,7 % | 42,1 % | 99,6 % | 35,055 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_V155G | 1 | 13572 | 6 | 2323 | 0,3 % | 100,0 % | 85,7 % | 85,7 % | 42,1 % | 99,6 % | 35,055 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| PZA | pncA\_D63A | 2 | 13571 | 6 | 2323 | 0,3 % | 100,0 % | 75,0 % | 71,4 % | 29,0 % | 96,3 % | 14,605 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_F94L | 2 | 13571 | 6 | 2323 | 0,3 % | 100,0 % | 75,0 % | 75,0 % | 34,9 % | 96,8 % | 17,526 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_V125F | 3 | 13570 | 6 | 2323 | 0,3 % | 100,0 % | 66,7 % | 66,7 % | 29,9 % | 92,5 % | 11,683 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_389\_del\_9\_acatcgacct\_ a | 0 | 13573 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_392\_ins\_1\_a\_ac | 0 | 13573 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_392\_ins\_2\_a\_acc | 0 | 13573 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_395\_del\_9\_ccgaccacat\_ c | 0 | 13573 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_A143G | 0 | 13573 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_C138R | 0 | 13573 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_D12E | 0 | 13573 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_G105V | 0 | 13573 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_H71P | 0 | 13573 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_L4W | 0 | 13573 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_M1T | 0 | 13573 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % |  | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_Q141! | 0 | 13573 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_V128G | 0 | 13573 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_V130G | 0 | 13573 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_V139G | 0 | 13573 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_Y103H | 0 | 13573 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_467\_ins\_1\_agcaccctggt ggccaa\_agcaccctggtgggccaa | 1 | 13572 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 83,3 % | 83,3 % | 35,9 % | 99,6 % | 29,200 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_G24D | 1 | 13572 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 83,3 % | 83,3 % | 35,9 % | 99,6 % | 29,200 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_K96E | 1 | 13572 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 83,3 % | 83,3 % | 35,9 % | 99,6 % | 29,200 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_S164P | 1 | 13572 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 83,3 % | 83,3 % | 35,9 % | 99,6 % | 29,200 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_T142A | 1 | 13572 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 83,3 % | 83,3 % | 35,9 % | 99,6 % | 29,200 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_T177P | 1 | 13572 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 83,3 % | 83,3 % | 35,9 % | 99,6 % | 29,200 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| PZA | pncA\_465\_ins\_1\_c\_ca | 1 | 13572 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 80,0 % | 80,0 % | 28,4 % | 99,5 % | 23,350 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_K96R | 1 | 13572 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 80,0 % | 80,0 % | 28,4 % | 99,5 % | 23,350 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_V7A | 1 | 13572 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 80,0 % | 80,0 % | 28,4 % | 99,5 % | 23,350 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_W119C | 1 | 13572 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 80,0 % | 80,0 % | 28,4 % | 99,5 % | 23,350 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| PZA | pncA\_K48T | 7 | 13566 | 6 | 2323 | 0,3 % | 99,9 % | 46,2 % | 46,2 % | 19,2 % | 74,9 % | 5,006 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Попер. ВООЗ | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_F13L | 1 | 13572 | 5 | 2324 | 0,2 % | 100,0 % | 83,3 % | 75,0 % | 19,4 % | 99,4 % | 17,520 | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_458\_del\_1\_gt\_g | 0 | 13573 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_a-11t | 0 | 13573 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_C72R | 0 | 13573 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % |  | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_G105D | 0 | 13573 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_G162D | 0 | 13573 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_H51P | 0 | 13573 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_l5S | 0 | 13573 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_L120Q | 0 | 13573 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_L120R | 0 | 13573 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_L182W | 0 | 13573 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_Q10! | 0 | 13573 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_t-12c | 0 | 13573 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_V131F | 0 | 13573 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_V21G | 0 | 13573 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_V9G | 0 | 13573 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_W119! | 0 | 13573 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_W68! | 0 | 13573 | 4 | 2325 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_35\_ins\_1\_t\_tc | 0 | 13573 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 29,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_398\_ins\_2\_ataccgaccac atcgacctcatcgacgccgcgttgccgca \_ataccgaccccacatcgacctcatcga cgccgcgttgccgca | 0 | 13573 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 29,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| PZA | pncA\_457\_ins\_1\_t\_tg | 0 | 13573 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 29,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_A3E | 0 | 13573 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 29,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_F13l | 0 | 13573 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 29,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_G97V | 0 | 13573 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 29,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_H82R | 0 | 13573 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 29,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_M175T | 0 | 13573 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 29,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_P62T | 0 | 13573 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 29,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_Q10H | 0 | 13573 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_S164! | 0 | 13573 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 29,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_T47P | 0 | 13573 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 29,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_W119R | 0 | 13573 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 29,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_A46V | 1 | 13572 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 75,0 % | 75,0 % | 19,4 % | 99,4 % | 17,505 | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_G17D | 1 | 13572 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 75,0 % | 75,0 % | 19,4 % | 99,4 % | 17,505 | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_L19P | 1 | 13572 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 75,0 % | 75,0 % | 19,4 % | 99,4 % | 17,505 | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_S104R | 1 | 13572 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 75,0 % | 75,0 % | 19,4 % | 99,4 % | 17,505 | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_V155M | 1 | 13572 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 75,0 % | 75,0 % | 19,4 % | 99,4 % | 17,505 | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_L116P | 2 | 13571 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 60,0 % | 60,0 % | 14,7 % | 94,7 % | 8,752 | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_S18! | 3 | 13570 | 3 | 2326 | 0,1 % | 100,0 % | 50,0 % | 50,0 % | 11,8 % | 88,2 % | 5,834 | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_162\_ins\_1\_c\_cg | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_193\_del\_10\_aatagtccgg tg\_aa | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA 288 ins 33 c caccccgtc cacgatgacattcgagatcgccagg | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_294\_del\_1\_ggcaccct\_gg cccct | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_-3\_del\_1\_gtc\_gt | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_319\_del\_1\_cga\_cg | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_356\_ins\_1\_c\_ca | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| PZA | pncA\_390\_del\_1\_ca\_c | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_398\_del\_9\_ataccgaccac atcgacctcatcgacgccgcgttgccgca \_ataccgacctcatcgacgccgcgttgcc gca | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_408\_ins\_1\_a\_at | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_418\_ins\_1\_g\_gc | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_450\_ins\_1\_g\_gc | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_60 /Jns\_1\_c\_cg | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_65\_del\_1\_gt\_g | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_8\_del\_1\_gc\_g | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % |  | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_A171E | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_A46E | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_C72Y | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_D49E | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_D49N | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_D8A | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_E91! | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_F106S | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_F94S | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_G132D | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_H51Y | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_l90T | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_L172R | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_P54Q | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_S104l | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_T142K | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| PZA | pncA\_T168P | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_T76l | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_t-7c | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_V131G | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_V180A | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_V44G | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_W119G | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_Y103D | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_Y103S | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % |  | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_Y34! | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_Y99! | 0 | 13573 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 15,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_D8E | 1 | 13572 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 66,7 % | 66,7 % | 9,4 % | 99,2 % | 11,665 | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_G108R | 1 | 13572 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 66,7 % | 66,7 % | 9,4 % | 99,2 % | 11,665 | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_K48E | 1 | 13572 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 66,7 % | 66,7 % | 9,4 % | 99,2 % | 11,665 | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_K96Q | 1 | 13572 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 66,7 % | 66,7 % | 9,4 % | 99,2 % | 11,665 | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_P62S | 1 | 13572 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 66,7 % | 66,7 % | 9,4 % | 99,2 % | 11,665 | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_D63G | 2 | 13571 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 50,0 % | 50,0 % | 6,8 % | 93,2 % | 5,832 | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_F81V | 2 | 13571 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 50,0 % | 50,0 % | 6,8 % | 93,2 % | 5,832 | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_Y64D | 2 | 13571 | 2 | 2327 | 0,1 % | 100,0 % | 50,0 % | 50,0 % | 6,8 % | 93,2 % | 5,832 | Асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_D12N | 0 | 13573 | 1 | 2328 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 2,5 % | 100,0 % | Неск. | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Попер. ВООЗ | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_V125G | 0 | 13573 | 1 | 2328 | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 2,5 % | 100,0 % | Неск. | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Попер. ВООЗ | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_V139L | 1 | 13572 | 0 | 2329 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Попер. ВООЗ | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_l31T |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Літ. (PMID 32571824) | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_442\_ins\_12\_cgc\_cgcgac gcggtacgc |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Попер. ВООЗ | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_H71D |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Попер. ВООЗ | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_L116R |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Попер. ВООЗ | 2) Асоц. з Р**П** |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | **Варіант (загальноприйнята назва)** | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| PZA | pncA\_T135N |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Попер. ВООЗ | 2) Асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_D136N | 4 | 13569 | 1 | 2328 | 0,0 % | 100,0 % | 20,0 % | 20,0 % | 0,5 % | 71,6 % | 1,457 | Не асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 4) Не асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_A171V | 6 | 13567 | 1 | 2328 | 0,0 % | 100,0 % | 14,3 % | 14,3 % | 0,4 % | 57,9 % | 0,971 | Не асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 4) Не асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_l6L | 6 | 13567 | 1 | 2328 | 0,0 % | 100,0 % | 14,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 45,9 % | 0,000 | Не асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 4) Не асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_V21A | 6 | 13567 | 1 | 2328 | 0,0 % | 100,0 % | 14,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 45,9 % | 0,000 | Не асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 4) Не асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_L35R | 23 | 13550 | 1 | 2328 | 0,0 % | 99,8 % | 4,2 % | 4,2 % | 0,1 % | 21,1 % | 0,253 | Не асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 4) Не асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_A79T | 3 | 13570 | 0 | 2329 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 70,8 % | 0,000 | Не асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 4) Не асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_E15G | 3 | 13570 | 0 | 2329 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 70,8 % | 0,000 | Не асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 4) Не асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_T168l | 3 | 13570 | 0 | 2329 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 70,8 % | 0,000 | Не асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 4) Не асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_t-60g (Rv2044c\_100) | 3 | 13570 | 0 | 458 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 70,8 % | Н/З | Не асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 4) Не асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_A79V | 4 | 13569 | 0 | 2329 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 60,2 % | 0,000 | Не асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 4) Не асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_g-33a | 5 | 13568 | 0 | 2329 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 52,2 % | 0,000 | Не асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 4) Не асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_T114M | 5 | 13568 | 0 | 2329 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 52,2 % | 0,000 | Не асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 4) Не асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_S66L | 8 | 13565 | 0 | 2329 | 0,0 % | 99,9 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 36,9 % | 0,000 | Не асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 4) Не асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_-2\_ins\_1\_c\_**с**g | 10 | 13563 | 0 | 2329 | 0,0 % | 99,9 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 30,8 % | 0,000 | Не асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 4) Не асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_T87M | 17 | 13556 | 0 | 2329 | 0,0 % | 99,9 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 19,5 % | 0,000 | Не асоц. з Р**П** | УСІ+ВООЗ |  | 4) Не асоц. з Р**П** |
| PZA | pncA\_-125\_del\_1\_cc\_c |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Попер. ВООЗ | 4) Не асоц. з Р**П** |
| PZA | PPE35\_L896S | 5996 | 7578 | 320 | 138 | 69,9 % | 55,8 % | 5,1 % | 0,2 % | 0,1 % | 0,4 % | 0,274 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| PZA | Rv3236c\_T102A | 2049 | 11525 | 202 | 256 | 44,1 % | 84,9 % | 9,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,2 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| PZA | Rv1258c\_581\_ins\_1\_t\_tg | 2010 | 11564 | 201 | 257 | 43,9 % | 85,2 % | 9,1 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,3 % | 14,999 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| PZA | clpC1\_V63A | 1146 | 12428 | 178 | 2151 | 7,6 % | 91,6 % | 13,4 % | 8,8 % | 7,3 % | 10,5 % | 0,579 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| PZA | PPE35\_P822S | 817 | 12757 | 23 | 435 | 5,0 % | 94,0 % | 2,7 % | 1,8 % | 1,0 % | 3,0 % | 1,134 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| PZA | Rv3236c\_A370T | 460 | 13114 | 8 | 450 | 1,7 % | 96,6 % | 1,7 % | 1,5 % | 0,6 % | 3,1 % | 0,445 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| PZA | Rv3236c\_a-520g (Rv3237c\_a-33g) | 397 | 13177 | 7 | 451 | 1,5 % | 97,1 % | 1,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,9 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| PZA | Rv3236c\_V151A | 379 | 13195 | 5 | 453 | 1,1 % | 97,2 % | 1,3 % | 1,3 % | 0,4 % | 3,0 % | 0,515 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| PZA | clpC1\_P796L | 153 | 13421 | 6 | 2323 | 0,3 % | 98,9 % | 3,8 % | 0,6 % | 0,0 % | 3,6 % | 0,038 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| PZA | PPE35\_P670L | 299 | 13275 | 1 | 457 | 0,2 % | 97,8 % | 0,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,2 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| PZA | Rv1258c\_262\_del\_1\_cg\_c | 38 | 13536 | 0 | 458 | 0,0 % | 99,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 9,3 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| PZA | Rv1258c\_E243A | 43 | 13531 | 0 | 458 | 0,0 % | 99,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 8,2 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| PZA | panD\_c-1937t (Rv3603c\_c-10Ot) | 74 | 13500 | 0 | 458 | 0,0 % | 99,5 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 4,9 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| PZA | PPE35\_T712P | 97 | 13477 | 0 | 458 | 0,0 % | 99,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,7 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| PZA | Rv1258c\_P414S | 108 | 13466 | 0 | 458 | 0,0 % | 99,2 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,4 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| Передчасні стоп-кодони чи індели в кодувальній ділянці гена pncA, класифіковані як «Асоц. з РП» згідно з пов'язаним експертним правилом (див. «Додаткові критерії для кінцевої класифікації за рівнем довіри»), не перелічено в цій таблиці, однак із ними можна ознайомитися в Каталозі мутацій. Індели всередині рамки зчитування показано жовтим кольором. | | | | | | | | | | | | | | | | |

**Левофлоксацин та моксифлоксацин**

У цьому аналізі було застосовано експертне правило, щоб гарантувати, що будь-яка мутація генів gyrA або gyrB, котра відповідає критеріям резистентності до LFX, також розглядається як така, що надає резистентність до MFX та навпаки. Тому, для обидвох FQ чотирнадцять мутацій було класифіковано як остаточні або проміжні маркери резистентності. Через це правило, яке узгоджується з опублікованими даними МІК та, за наявності, результатами прямих ферментативних вимірювань, мутації gyrA G88A, gyrB D461N і gyrB A504V було класифіковано як проміжні маркери резистентності до MFX (13, 39). Експертне правило також застосовували для підвищення рівня мутації gyrB E501D до групи 2 за резистентністю до LFX, оскільки вона відповідала критеріям групи 1 за ізолятами, резистентними до MFX. Відомо, що ця мутація сильніше впливає на резистентність до MFX, ніж на резистентність до LFX (13, 40, 41).

Чутливість і специфічність мутацій для прогнозування фенотипів, резистентних до MFX та LFX, обчислені в цьому дослідженні, імовірно, не є репрезентативними для фактичної поведінки цих 14 мутацій, пов’язаних із резистентністю до FQ в клінічних лабораторних умовах. По-перше, в аналізований набір даних було включено тільки мутації з частотою алелів ≥ 90 % у зразках змішаних популяцій (див. «Гетерорезистентність»), що, імовірно, призвело до заниження чутливості, зважаючи на те, що гетерорезистентність відіграє важливу роль у резистентності до FQ (42). По-друге, значення КК ВООЗ для MFX і, меншою мірою, LFX, використовувані в період 2014–2018 років, були занадто високими, що призвело до поганої узгодженості між мутаціями та фенотипічною резистентністю для ізолятів, протестованих із цими КК (13). Крім того, значення КК MFX для планшетів для СМБ виробництва CRyPTIC (таблиця 1), які використовувалися в цьому дослідженні, проходять експертне оцінювання, і ще не були розглянуті ВООЗ (43). По-третє, деякі мутації дають значення МІК, близькі до епідеміологічного граничного значення, що призводить до нижчої категоріальної узгодженості з результатами фенотипічного ТМЧ (13, 41).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| LFX | gyrA\_D94G | 51 | 15118 | 1190 | 1918 | 38,3 % | 99,7 % | 95,9 % | 95,7 % | 94,4 % | 96,8 % | 186,052 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| LFX | gyrA\_A90V | 72 | 15097 | 679 | 2429 | 21,8 % | 99,5 % | 90,4 % | 89,1 % | 86,5 % | 91,4 % | 53,927 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| LFX | gyrA\_D94A | 29 | 15140 | 228 | 2880 | 7,3 % | 99,8 % | 88,7 % | 86,2 % | 80,8 % | 90,6 % | 36,596 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| LFX | gyrA\_D94N | 11 | 15158 | 216 | 2892 | 6,9 % | 99,9 % | 95,2 % | 94,9 % | 91,0 % | 97,4 % | 97,203 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| LFX | gyrA\_S91P | 20 | 15149 | 127 | 2981 | 4,1 % | 99,9 % | 86,4 % | 84,8 % | 77,6 % | 90,5 % | 28,458 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| LFX | gyrA\_D94Y | 10 | 15159 | 106 | 3002 | 3,4 % | 99,9 % | 91,4 % | 91,1 % | 84,2 % | 95,6 % | 51,506 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| LFX | gyrA\_D94H | 3 | 15166 | 48 | 3060 | 1,5 % | 100,0 % | 94,1 % | 94,0 % | 83,5 % | 98,7 % | 116,471 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| LFX | gyrA\_G88C | 0 | 15169 | 28 | 3080 | 0,9 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 87,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| LFX | gyrB\_E501D | 24 | 15145 | 28 | 3080 | 0,9 % | 99,8 % | 53,8 % | 38,5 % | 23,4 % | 55,4 % | 3,353 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | П-Р FQ | 2) Асоц. з Р**П** |
| LFX | gyrB\_D461N | 17 | 15152 | 24 | 3084 | 0,8 % | 99,9 % | 58,5 % | 45,2 % | 27,3 % | 64,0 % | 4,299 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| LFX | gyrA\_G88A | 8 | 15161 | 8 | 3100 | 0,3 % | 99,9 % | 50,0 % | 20,0 % | 2,5 % | 55,6 % | 1,223 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Попер. ВООЗ | 2) Асоц. з Р**П** |
| LFX | gyrB\_A504V | 11 | 15158 | 8 | 3100 | 0,3 % | 99,9 % | 42,1 % | 0,0 % | 0,0 % | 28,5 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Попер. ВООЗ | 2) Асоц. з Р**П** |
| LFX | gyrB\_N499D | 0 | 15169 | 6 | 3102 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 39,8 % | 100,0 % | Неск. | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Схвал. ВООЗ гТМЧ | 2) Асоц. з Р**П** |
| LFX | gyrB\_E501V | 1 | 15168 | 0 | 3108 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Схвал. ВООЗ гТМЧ | 2) Асоц. з Р**П** |
| LFX | gyrA\_A90G | 3 | 15166 | 0 | 3108 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 70,8 % | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Літ. (PMID 28137812) | 4) Не асоц. з Р**П** |
| LFX | gyrA\_T80A | 16 | 15153 | 0 | 3108 | 0,0 % | 99,9 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 20,6 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Попер. ВООЗ | 4) Не асоц. з Р**П** |
| LFX | gyrA\_E21Q | 8282 | 4 | 2019 | 0 | 100,0 % | 0,0 % | 19,6 % | 0,1 % | 0,1 % | 0,2 % | Неск. | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| LFX | gyrA\_G668D | 7701 | 585 | 1932 | 87 | 95,7 % | 7,1 % | 20,1 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| LFX | gyrA\_S95T | 7698 | 588 | 1929 | 90 | 95,5 % | 7,1 % | 20,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| LFX | gyrB\_c-165t | 367 | 7919 | 7 | 129 | 5,1 % | 95,6 % | 1,9 % | 1,9 % | 0,8 % | 3,8 % | 1,171 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| LFX | gyrA\_G247S | 447 | 7839 | 75 | 1944 | 3,7 % | 94,6 % | 14,4 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,8 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| LFX | gyrA\_A384V | 1127 | 7159 | 56 | 1963 | 2,8 % | 86,4 % | 4,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,3 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| LFX | gyrB\_M291l | 1115 | 7171 | 55 | 1964 | 2,7 % | 86,5 % | 4,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,3 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| LFX | gyrA\_A463S | 98 | 8188 | 28 | 1991 | 1,4 % | 98,8 % | 22,2 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,7 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| LFX | gyrA\_c-34t | 325 | 7961 | 22 | 1997 | 1,1 % | 96,1 % | 6,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,1 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| LFX | gyrA\_Q613E | 119 | 8167 | 5 | 2014 | 0,2 % | 98,6 % | 4,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,1 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| LFX | gyrB\_P94L | 223 | 8063 | 3 | 2016 | 0,1 % | 97,3 % | 1,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,6 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| LFX | gyrA\_R252L | 41 | 8245 | 2 | 2017 | 0,1 % | 99,5 % | 4,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 8,6 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| LFX | gyrB\_A403S | 40 | 8246 | 0 | 2019 | 0,0 % | 99,5 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 8,8 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| LFX | gyrB\_V301L | 83 | 8203 | 0 | 2019 | 0,0 % | 99,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 4,3 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| MXF | gyrA\_D94G | 327 | 11155 | 815 | 1054 | 43,6 % | 97,2 % | 71,4 % | 70,1 % | 67,3 % | 72,8 % | 25,210 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| MXF | gyrA\_A90V | 353 | 11129 | 323 | 1546 | 17,3 % | 96,9 % | 47,8 % | 41,7 % | 37,8 % | 45,8 % | 5,279 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| MXF | gyrA\_D94N | 41 | 11441 | 162 | 1707 | 8,7 % | 99,6 % | 79,8 % | 78,2 % | 71,6 % | 83,9 % | 24,631 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| MXF | gyrA\_D94A | 105 | 11377 | 125 | 1744 | 6,7 % | 99,1 % | 54,3 % | 45,9 % | 38,7 % | 53,2 % | 5,924 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| MXF | gyrA\_S91P | 56 | 11426 | 90 | 1779 | 4,8 % | 99,5 % | 61,6 % | 58,8 % | 50,1 % | 67,2 % | 9,342 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| MXF | gyrA\_D94Y | 34 | 11448 | 77 | 1792 | 4,1 % | 99,7 % | 69,4 % | 68,2 % | 58,5 % | 76,9 % | 13,716 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| MXF | gyrB\_E501D | 8 | 11474 | 33 | 1836 | 1,8 % | 99,9 % | 80,5 % | 73,3 % | 54,1 % | 87,7 % | 17,186 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| MXF | gyrA\_G88C | 2 | 11480 | 29 | 1840 | 1,6 % | 100,0 % | 93,5 % | 93,3 % | 77,9 % | 99,2 % | 87,348 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| MXF | gyrA\_D94H | 15 | 11467 | 26 | 1843 | 1,4 % | 99,9 % | 63,4 % | 62,5 % | 45,8 % | 77,3 % | 10,370 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| MXF | gyrB\_D461N | 21 | 11461 | 9 | 1860 | 0,5 % | 99,8 % | 30,0 % | 12,5 % | 2,7 % | 32,4 % | 0,924 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | П-Р FQ | 2) Асоц. з Р**П** |
| MXF | gyrB\_A504V | 4 | 11478 | 8 | 1861 | 0,4 % | 100,0 % | 66,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 60,2 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | П-Р FQ | 2) Асоц. з Р**П** |
| MXF | gyrA\_G88A | 9 | 11473 | 4 | 1865 | 0,2 % | 99,9 % | 30,8 % | 10,0 % | 0,3 % | 44,5 % | 0,769 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | П-Р FQ | 2) Асоц. з Р**П** |
| MXF | gyrB\_N499D | 1 | 11481 | 3 | 1866 | 0,2 % | 100,0 % | 75,0 % | 66,7 % | 9,4 % | 99,2 % | 12,305 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Схвал. ВООЗ гТМЧ | 2) Асоц. з Р**П** |
| MXF | gyrB\_E501V | 1 | 11481 | 0 | 1869 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Схвал. ВООЗ гТМЧ | 2) Асоц. з Р**П** |
| MXF | gyrA\_A90G | 3 | 11479 | 0 | 1869 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 70,8 % | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Літ. (PMID 28137812) | 4) Не асоц. з Р**П** |
| MXF | gyrA\_T80A | 9 | 11473 | 0 | 1869 | 0,0 % | 99,9 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 33,6 % | 0,000 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Літ. (PMID 28137812) | 4) Не асоц. з Р**П** |
| MXF | gyrA\_E21Q | 5807 | 3 | 1094 | 0 | 100,0 % | 0,1 % | 15,9 % | 0,1 % | 0,0 % | 0,2 % | Неск. | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| MXF | gyrA\_S95T | 5439 | 371 | 1045 | 49 | 95,5 % | 6,4 % | 16,1 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,1 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| MXF | gyrA\_G668D | 5445 | 365 | 1045 | 49 | 95,5 % | 6,3 % | 16,1 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,1 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| MXF | gyrB\_c-165t | 331 | 5479 | 2 | 52 | 3,7 % | 94,3 % | 0,6 % | 0,6 % | 0,1 % | 2,2 % | 0,637 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| MXF | gyrA\_G247S | 247 | 5563 | 28 | 1066 | 2,6 % | 95,7 % | 10,2 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,5 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| MXF | gyrB\_M291l | 1081 | 4729 | 23 | 1071 | 2,1 % | 81,4 % | 2,1 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,3 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| MXF | gyrA\_A384V | 1093 | 4717 | 23 | 1071 | 2,1 % | 81,2 % | 2,1 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,3 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| MXF | gyrA\_A463S | 69 | 5741 | 17 | 1077 | 1,6 % | 98,8 % | 19,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 5,2 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| MXF | gyrA\_c-34t | 298 | 5512 | 11 | 1083 | 1,0 % | 94,9 % | 3,6 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,2 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| MXF | gyrB\_P94L | 72 | 5738 | 2 | 1092 | 0,2 % | 98,8 % | 2,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 5,0 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| MXF | gyrB\_V301L | 41 | 5769 | 0 | 1094 | 0,0 % | 99,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 8,6 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |

**Бедаквілін і клофазимін**

У даних, що були доступними для цього аналізу, жодна мутація не відповідала критеріям асоціації з фенотипами, резистентними до BDQ або CFZ. Це не суперечить попереднім дослідженням, які показали, що atpE та Rv0678 є ключовими генами резистентності для одного або обидвох препаратів (7, 13, 44, 45). Натомість результати цього аналізу, імовірно, пов'язані з такими обмеженнями. По-перше, в цьому наборі даних більшість мутацій генів Rv0678 та atpE були рідкісними, хоча деякі варіанти Rv0678 часто зустрічаються в певних умовах (46). По-друге, мутації Rv0678 з більшою імовірністю є гетерорезистентними з менше ніж 90 % резистентними алелями, і тому їх могли виключити з цього аналізу (44). По-третє, деякі мутації Rv0678 дають значення МІК, близькі до КК, що призводить до суперечливих категоріальних результатів фенотипічного ТМЧ (13, 46, 47). По-четверте, більшість даних по фенотипічному ТМЧ до BDQ було отримано з використанням планшетів для СМБ виробництва CRyPTIC, що засновані на значеннях КК, які проходять експертне оцінювання, ще не були розглянуті ВООЗ та можуть бути переглянуті в більший або менший бік. Нарешті, епістаз, можливо, порушив класифікацію деяких мутацій Rv0678, оскільки мутації ВФ у цьому гені можуть спричинити резистентність тільки в тому разі, якщо помпа, що кодується mmpS5–mmpL5, є активною (7, 8)1.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| BDQ | mmpL5\_D767N | 49 | 36 | 3 | 0 | 100,0 % | 42,4 % | 5,8 % | 0,0 % | 0,0 % | 7,3 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| BDQ | mmpL5\_T794l | 58 | 27 | 3 | 0 | 100,0 % | 31,8 % | 4,9 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,2 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| BDQ | mmpL5J948V | 85 | 0 | 3 | 0 | 100,0 % | 0,0 % | 3,4 % | 0,0 % | 0,0 % | 4,2 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| BDQ | Rv1979c\_a-129g | 85 | 0 | 2 | 0 | 100,0 % | 0,0 % | 2,3 % | 2,3 % | 0,3 % | 8,1 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 Vargas R, Freschi L, Spitaleri A, Tahseen S, Barilar I, Niemann S та ін. Роль епістазу в резистентності до амікацину, канаміцину, бедаквіліну та клофазиміну мікобактерій туберкульозного комплексу (The role of epistasis in amikacin, kanamycin, bedaquiline, and clofazimine resistance in Mycobacterium tuberculosis complex. bioRxiv 2021.05.07.443178.) | | | | | | | | | | | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| CFZ | mmpL5J948V | 3601 | 11 | 23 | 0 | 100,0 % | 0,3 % | 0,6 % | 0,1 % | 0,0 % | 0,2 % | Неск. | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| CFZ | Rv1979c\_a-129g | 3601 | 11 | 22 | 0 | 100,0 % | 0,3 % | 0,6 % | 0,6 % | 0,4 % | 0,9 % | Неск. | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| CFZ | mmpL5\_T794l | 3063 | 549 | 20 | 3 | 87,0 % | 15,2 % | 0,6 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,1 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| CFZ | mmpL5\_D767N | 1102 | 2510 | 16 | 7 | 69,6 % | 69,5 % | 1,4 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,3 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| CFZ | Rv1979c\_D286G | 611 | 3001 | 1 | 21 | 4,5 % | 83,1 % | 0,2 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,6 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| CFZ | mmpL5\_F696L | 210 | 3402 | 1 | 22 | 4,3 % | 94,2 % | 0,5 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,7 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| CFZ | Rv1979c\_c-389a (mpt64\_159) | 226 | 3386 | 0 | 22 | 0,0 % | 93,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,6 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |

**Лінезолід**

Тільки мутація rplC C154R виявилася маркером резистентності (група 1), у результаті чого чутливість становила 38,2 % (95 % ДІ: 29,6–47,4 %). Це може бути заниженим значенням, оскільки ПЦПР фенотипічного ТМЧ навряд чи є високим, тому що поширеність резистентності у цьому наборі даних становить тільки 1,1 % (95 % ДІ: 0,9–1,3 %). Такий висновок узгоджується з попередніми висновками про те, що rplC C154R є домінантною мутацією резистентності до LZD *in vitro* та в клінічних ізолятів (7). Фактично ПЦПР цієї мутації (73 %; 95 % ДІ 61–84 %) була зіставною з ПЦПР rrl g2270t та g2814t, двома іншими добре задокументованими мутаціями резистентності до LZD в МБТК та інших бактерій (тобто 70 %; 95 % ДІ, 35–94 % і 75 %, 95 % ДІ, 48–93 %, відповідно (7)). Однак, оскільки мутації резистентності в гені rrl були рідшими та більш різноманітними, ПЦПР|ОДИНИЧНА для цих мутацій гена rrl не відповідали критеріям, використовуваним у цьому аналізі.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| LZD | rplC\_C154R | 17 | 10878 | 47 | 76 | 38,2 % | 99,8 % | 73,4 % | 71,2 % | 57,9 % | 82,2 % | 375,720 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| LZD | rrs\_c-187t | 1122 | 0 | 1 | 0 | 100,0 % | 0,0 % | 0,1 % | 0,1 % | 0,0 % | 0,5 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| LZD | rri\_c344t | 57 | 1065 | 0 | 9 | 0,0 % | 94,9 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,3 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |

**Деламанід**

За одним винятком, мутації, асоційовані з фенотипічною резистентністю до DLM, виявилися невизначеної значущості (група 3). Однак було встановлено, що ddn L49P є мутацією групи 2, оскільки її було виявлено тільки в наборі даних УСІ. Відомо, що ця мутація передається спадково, і її було обрано для монотерапії претоманідом у мишей (48). Що стосується BDQ та CFZ, ці результати не суперечать переконливим експериментальним доказам того, що інші мутації гена ddn або генів fbiA, fbiB, fbiC, fgd1 й Rv2983 надають резистентність до DLM (13, 49). Фактично, мутації резистентності до DLM зазвичай призводять до значного збільшення МІК (7, 13); проте, оскільки вищезгадані гени є несуттєвими та охоплюють приблизно 7500 пар основ (п. о.), включно з промоторами, можливим є широкий спектр рідкісних мутацій резистентності (2, 50). Це також означає, що чутливість 6,1 % (95 % ДІ: 2,1–13,7 %) для мутації ddn L49P, імовірно, не репрезентативна.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| DLM | ddn\_L49P | 1 | 7695 | 5 | 77 | 6,1 % | 100,0 % | 83,3 % | 83,3 % | 35,9 % | 99,6 % | 499,675 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |

**Aмікацин**

У минулому тільки rrs a1401t та rrs g1484t вважалися мутаціями резистентності до AMK (13); однак систематичний огляд значень КК для AMK 2018 року показав, що rrs c1402t й eis c-14t також незначно збільшують МІК до значення, близького до нещодавно схваленої КК, що дорівнює, 2 мг/л для 7H10, хоча формально на той час їх не було визнано маркерами резистентності до AMK (13). У цьому аналізі мутацію eis c-14t було класифіковано як остаточний маркер резистентності (група 1), що узгоджується з інтерпретацією цієї мутації в тесті Xpert MTB/XDR (51) виробництва Cepheid2. Проте треба зазначити, що епістаз ускладнює інтерпретацію мутації eis c-14t для генотипічного прогнозування резистентності до AMK, зважаючи на те, що він може призвести тільки до надекспресії eis і, отже, до резистентності, якщо eis є функціональним промотором. Отже, інтерпретація цієї мутації промотора без урахування мутацій ВФ може бути причиною переоцінювання резистентності до AMK.3 На підставі результатів фенотипічного ТМЧ в цьому наборі даних, під час первинної класифікації за рівнем довіри rrs c1402t було класифіковано як мутацію невизначеної значущості (група 3). Однак у світлі вищезазначеного систематичного огляду, того факту, що тест Xpert MTB/XDR вже інтерпретує цю мутацію як мутацію резистентності до AMK, і з міркувань обережності було вирішено визнати rrs c1402t мутацією групи 2 (Асоц. з РП) в кінцевій класифікації за рівнем довіри (51).2 Для узгодженості з цією інформацією офіційну інструкцію з використання тесту GenoType MTBDRsl V2.0 виробництва Hain, імовірно, потрібно буде відповідно переглянути (17, 52).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| АМК | rrs\_a1401g | 50 | 15640 | 939 | 349 | 72,9 % | 99,7 % | 94,9 % | 94,8 % | 93,2 % | 96,1 % | 857,063 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| АМК | eis\_c-14t | 51 | 7325 | 32 | 632 | 4,8 % | 99,3 % | 38,6 % | 35,4 % | 25,0 % | 47,0 % | 6,623 | Асоц. з Р | ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| АМК | rrs\_g1484t | 2 | 15688 | 6 | 1282 | 0,5 % | 100,0 % | 75,0 % | 71,4 % | 29,0 % | 96,3 % | 30,593 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| АМК | rrs\_d 402t | 10 | 15680 | 5 | 1283 | 0,4 % | 99,9 % | 33,3 % | 28,6 % | 8,4 % | 58,1 % | 5,432 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Схвал. ВООЗ гТМЧ | 2) Асоц. з Р**П** |
| АМК | rrs\_c-187t | 7328 | 48 | 85 | 1 | 98,8 % | 0,7 % | 1,1 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,1 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | aftB\_D397G | 2730 | 4646 | 52 | 34 | 60,5 % | 63,0 % | 1,9 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,1 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | ccsA\_I245M | 2692 | 4684 | 51 | 35 | 59,3 % | 63,5 % | 1,9 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,1 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 S. Chakravorty. Особиста заява (Personal communication). 2021.  3 Vargas R, Freschi L, Spitaleri A, Tahseen S, Barilar I, Niemann S та ін. Роль епістазу в резистентності до амікацину, канаміцину, бедаквіліну та клофазиміну мікобактерій туберкульозного комплексу (The role of epistasis in amikacin, kanamycin, bedaquiline, and clofazimine resistance in Mycobacterium tuberculosis complex. bioRxiv 2021.05.07.443178.) | | | | | | | | | | | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| АМК | whiB6\_-  66\_del\_1\_agctccgagctctagt\_a  gctccgagtctagt | 3226 | 4150 | 38 | 48 | 44,2 % | 56,3 % | 1,2 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,2 % | 4,803 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | whiB6\_-74\_del\_1\_gc\_g | 3436 | 3940 | 36 | 50 | 41,9 % | 53,4 % | 1,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,1 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | rrs\_a514c | 180 | 7196 | 65 | 599 | 9,8 % | 97,6 % | 26,5 % | 0,0 % | 0,0 % | 2,0 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | whiB6\_-73\_del\_1\_agc\_ag | 232 | 7144 | 7 | 79 | 8,1 % | 96,9 % | 2,9 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,6 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | whiB6\_T51P | 343 | 7033 | 7 | 79 | 8,1 % | 95,3 % | 2,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,1 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | fprA\_N385D | 747 | 6629 | 5 | 81 | 5,8 % | 89,9 % | 0,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,5 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | whiB6\_-74\_del\_1\_gct\_gt | 110 | 7266 | 4 | 82 | 4,7 % | 98,5 % | 3,5 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,3 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | whiB6\_c-82t | 568 | 6808 | 4 | 82 | 4,7 % | 92,3 % | 0,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,6 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | eis\_V163l | 211 | 7165 | 26 | 638 | 3,9 % | 97,1 % | 11,0 % | 1,4 % | 0,3 % | 4,0 % | 0,164 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | rrs\_c517t | 163 | 7213 | 21 | 643 | 3,2 % | 97,8 % | 11,4 % | 0,0 % | 0,0 % | 2,2 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | eis\_c-12t | 288 | 7088 | 20 | 644 | 3,0 % | 96,1 % | 6,5 % | 2,7 % | 1,2 % | 5,3 % | 0,337 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | ccsA\_V27l | 138 | 7238 | 2 | 84 | 2,3 % | 98,1 % | 1,4 % | 0,0 % | 0,0 % | 2,6 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | whiB6\_R107C | 270 | 7106 | 2 | 84 | 2,3 % | 96,3 % | 0,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,4 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | rrs\_c492t | 212 | 7164 | 4 | 660 | 0,6 % | 97,1 % | 1,9 % | 1,9 % | 0,5 % | 4,7 % | 0,209 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | eis\_807\_del\_2\_ggt\_g | 42 | 7334 | 0 | 664 | 0,0 % | 99,4 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 8,4 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | whiB7\_192\_del\_1\_gc\_g | **44** | 7332 | 0 | 664 | 0,0 % | 99,4 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 8,0 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | whiB6\_R54Q | 53 | 7323 | 0 | 86 | 0,0 % | 99,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 6,7 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | whiB7\_c-178t | 94 | 7282 | 0 | 86 | 0,0 % | 98,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,8 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | whiB7\_t-100c | 104 | 7272 | 0 | 664 | 0,0 % | 98,6 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 3,5 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | whiB6\_-74\_del\_1\_gctctagtg\_gtctagta | 126 | 7250 | 0 | 86 | 0,0 % | 98,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 2,9 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| АМК | aftB\_V293M | 151 | 7225 | 0 | 86 | 0,0 % | 98,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 2,4 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |

**Стрептоміцин**

12 виявлених мутацій групи 1 показали чутливість 75,2 % (95 % ДІ: 73,9–76,4 %) і специфічність 98,0 % (95 % ДІ: 97,6–98,2 %). Більшість цих мутацій (тобто шість мутацій гена gid, rpsL K43R, K88M і K88R, rrs a514c і c517t) функціонально добре вивчені та задокументовані як асоційовані з резистентністю (6, 8, 26, 53–56). Натомість Malinga на ін. (57) внесли rrs g878a, 12-ту мутацію, до групи мутацій резистентності до CAP, хоча вони не тестували STM. Дані інших досліджень також непереконливі (54, 58–60). Однак у цьому аналізі значення ПЦПР|ОДИНИЧНА для AMK, CAP і KAN були набагато нижчими (0,0 % [95 % ДІ 0,0–8,0 %], 0,0 % [95 % ДІ 0,0–21,8 %] і 0,0 % [95 % ДІ 0,0–21,8 %], відповідно), ніж 85,7 % (95 % ДІ: 63,7–97,0 %) для CТМ. Фактично цю мутацію, що відповідає положенню 885 у номенклатурі *E. coli*, було описано в одного STM-резистентного хлоропластного мутанта *Nicotiana plumbaginifolia*, виду тютюну (61). Нуклеотид дикого типу в цьому положенні зазвичай утворює пару основ Уотсона-Кріка з положенням 905 (912 в *E. col*i) 16s рРНК, порушення якої забезпечує вірогідний механізм резистентності до STM (62, 63).

166 мутацій групи 2, з яких 162 було класифіковано на підставі припущення, що будь-яка нонсенс-мутація або індел у гені gid мають спричиняти резистентність до STM, показали вищу чутливість 82,4 % (95 % ДІ: 81,3–83,5 %), але нижчу специфічність 95,4 % (95 % ДІ: 95,0–95,8 %). Відносно низька ПЦПР для мутацій групи 2, що становить 60,5 % (95 % ДІ: 56,4–64,4 %), імовірно, була пов'язана з тим фактом, що навіть мутації ВФ у gid призводять лише до невеликого збільшення МІК, так що поточні значення КК ділять одержаний розподіл МІК на нижньому краї (25, 26, 54, 64, 65). Як і у випадку з EMB, також не ясно, чи відповідають наразі використовувані значення КК епідеміологічним граничним значенням, і це може збільшити вельми значну частоту помилок фенотипічного ТМЧ для цього механізму резистентності. Три мутації (rrs c492t, gid L16R і E92D), котрі, як відомо, зустрічаються часто, тому що вони глибоко вкоренилися у філогенії МБТК, було класифіковано в групу 5 як однозначно нейтральні, що підтверджує попередні висновки (6, 8, 66).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| STM | rpsL\_K43R | 55 | 9294 | 2245 | 2390 | 48,4 % | 99,4 % | 97,6 % | 96,9 % | 96,0 % | 97,7 % | 132,521 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| STM | rpsL\_K88R | 21 | 9328 | 501 | 4134 | 10,8 % | 99,8 % | 96,0 % | 95,2 % | 92,7 % | 97,0 % | 52,023 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| STM | rrs\_c517t | 49 | 9300 | 329 | 4306 | 7,1 % | 99,5 % | 87,0 % | 85,2 % | 80,9 % | 88,8 % | 12,689 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| STM | rrs\_a514c | 12 | 9337 | 258 | 4377 | 5,6 % | 99,9 % | 95,6 % | 93,1 % | 88,2 % | 96,4 % | 42,931 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| STM | gid\_103\_del\_1\_gc\_g | 31 | 9318 | 55 | 4580 | 1,2 % | 99,7 % | 64,0 % | 58,1 % | 46,1 % | 69,5 % | 2,916 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| STM | rrs\_g878a | 3 | 9346 | 29 | 4606 | 0,6 % | 100,0 % | 90,6 % | 85,7 % | 63,7 % | 97,0 % | 12,175 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| STM | gid\_352\_del\_1\_gc\_g | 14 | 9335 | 28 | 4607 | 0,6 % | 99,9 % | 66,7 % | 63,2 % | 46,0 % | 78,2 % | 3,741 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| STM | gid\_Q125! | 1 | 6480 | 13 | 2549 | 0,5 % | 100,0 % | 92,9 % | 90,9 % | 58,7 % | 99,8 % | 25,422 | Асоц. з Р | ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| STM | rpsL\_K88M | 0 | 9349 | 11 | 4624 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 66,4 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| STM | gid\_G69D | 2 | 9347 | 11 | 4624 | 0,2 % | 100,0 % | 84,6 % | 83,3 % | 51,6 % | 97,9 % | 10,107 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| STM | gid\_A134E | 0 | 9349 | 10 | 4625 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 69,2 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| STM | gid\_P75R | 0 | 9349 | 9 | 4626 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 63,1 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| STM | gid\_P84L | 13 | 9336 | 49 | 4586 | 1,1 % | 99,9 % | 79,0 % | 76,8 % | 63,6 % | 87,0 % | 8,754 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| STM | gid\_116\_del\_1\_cg\_c | 22 | 9327 | 39 | 4596 | 0,8 % | 99,8 % | 63,9 % | 56,9 % | 42,2 % | 70,7 % | 2,675 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| STM | gid\_354\_del\_1\_gcgcccccgcacg atctcaacggcca\_gcgccccgcacgat ctcaacggcca | 6 | 9343 | 24 | 4611 | 0,5 % | 99,9 % | 80,0 % | 75,0 % | 53,3 % | 90,2 % | 6,079 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| STM | gid\_G73A | 8 | 9341 | 22 | 4613 | 0,5 % | 99,9 % | 73,3 % | 68,0 % | 46,5 % | 85,1 % | 6,885 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| STM | rpsL\_K88Q | 4 | 9345 | 7 | 4628 | 0,2 % | 100,0 % | 63,6 % | 55,6 % | 21,2 % | 86,3 % | 2,524 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Попер. ВООЗ | 2) Асоц. з Р**П** |
| STM | gid\_V110G |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Попер. ВООЗ | 4) Не асоц. з Р**П** |
| STM | rpsL\_t-165c | 6411 | 70 | 85 | 0 | 100,0 % | 1,1 % | 1,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,1 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| STM | rrs\_c-187t | 6474 | 7 | 84 | 1 | 98,8 % | 0,1 % | 1,3 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,1 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| STM | whiB6\_-74\_del\_1\_gc\_g | 4923 | 1558 | 51 | 34 | 60,0 % | 24,0 % | 1,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,1 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| STM | gid\_E92D | 1041 | 5440 | 1390 | 1172 | 54,3 % | 83,9 % | 57,2 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,4 % | 0,000 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| STM | Rv1258c\_581\_ins\_1\_t\_tg | 1000 | 5481 | 1353 | 1209 | 52,8 % | 84,6 % | 57,5 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,4 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| STM | gid\_L16R | 949 | 5532 | 222 | 2340 | 8,7 % | 85,4 % | 19,0 % | 0,4 % | 0,1 % | 1,1 % | 0,017 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| STM | whiB6\_-74\_del\_1\_gct\_gt | 215 | 6266 | 3 | 82 | 3,5 % | 96,7 % | 1,4 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,7 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| STM | whiB6\_-74\_del\_1\_gctctagtg\_gtctagta | 476 | 6005 | 3 | 82 | 3,5 % | 92,7 % | 0,6 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,8 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| STM | whiB6\_R54Q | 307 | 6174 | 2 | 83 | 2,4 % | 95,3 % | 0,6 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,2 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| STM | whiB7\_t-100c | 73 | 6408 | 42 | 2520 | 1,6 % | 98,9 % | 36,5 % | 1,4 % | 0,0 % | 7,3 % | 0,035 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| STM | gid\_Y195H | 139 | 6342 | 34 | 2528 | 1,3 % | 97,9 % | 19,7 % | 0,0 % | 0,0 % | 2,6 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| STM | whiB7\_192\_del\_1\_gc\_g | 285 | 6196 | 20 | 2542 | 0,8 % | 95,6 % | 6,6 % | 0,7 % | 0,1 % | 2,5 % | 0,018 | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| STM | rrs\_c492t | 359 | 6122 | 19 | 2543 | 0,7 % | 94,5 % | 5,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 1,0 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| STM | rpsL\_c-259t (Rv0681\_194) | 50 | 6431 | 0 | 85 | 0,0 % | 99,2 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 7,1 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| STM | whiB6\_-68\_del\_1\_ctccgagc\_cgccgag | 63 | 6418 | 0 | 85 | 0,0 % | 99,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 5,7 % | Н/З | Не асоц. з Р | ВООЗ |  | 5) Не асоц. з Р |
| Передчасні стоп-кодони чи індели в кодувальній ділянці гена gid, класифіковані як «Асоц. з РП» згідно з пов'язаним експертним правилом (див. «Додаткові критерії для кінцевої класифікації за рівнем довіри»), не перелічено в цій таблиці, однак із ними можна ознайомитися в Каталозі мутацій. | | | | | | | | | | | | | | | | |

**Eтіонамід**

Існує безліч механізмів резистентності до ETO, деякі з яких охоплюють широкий спектр потенційних мутацій резистентності, і є несуттєвими (67, 68). Чотири мутації групи 1 і 327 мутацій групи 2 дали складену чутливість 75,7 % (95 % ДІ: 74,1–77,3 %), однак асоційовану специфічність — тільки 91,4 % (95 % ДІ: 90,8–91,9 %) і ПЦПР 70,4 % (95 % ДІ: 68,8–72,0 %). З цих мутацій 304 було віднесено до групи 2 відповідно до експертного правила, згідно з яким будь-який передчасний стоп-кодон та індел у гені ethA потрібно вважати ознакою резистентності до ETO. Примітно, що вищезгадану мутацію g-154a перед промотором inhA (тобто g609a в кодоні 203 fabG1) було класифіковано як мутацію групи 2, що узгоджується з опублікованими даними про алельний обмін (21). Натомість ця мутація інтерпретується як маркер резистентності до INH тільки тестом Xpert MTB/XDR, інструкцію до якого, імовірно, буде потрібно відповідно переглянути для узгодженості з цією інформацією (69).

Низька ПЦПР, імовірно, обумовлена здебільшого тим фактом, що багато мутацій резистентності до ETO призводять до помірного збільшення МІК, що є причиною значного накладання на розподіл МІК чутливих ізолятів, якщо ці мутації відбуваються окремо (25, 26, 70). Дійсно, розвиток резистентності до ETO може бути подібним до розвитку резистентності до EMB; водночас резистентність розвивається поетапно, враховуючи, що ізолятам нерідко властиві множині механізми з імовірно адитивними ефектами (24). Наприклад, найпоширеніша мутація групи 1 (c-15t перед опероном fabG1–inhA) може збігатися з мутаціями гена ethA або мутацією inhA S94A групи 2, котра, як відомо, надає перехресну резистентність до ETO та INH в результатах алельного обміну (25, 56, 71–73).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| ETO | inhA\_c-777t (fabG1\_c-15t) | 409 | 10544 | 1297 | 1668 | 43,7 % | 96,3 % | 76,0 % | 64,4 % | 61,5 % | 67,1 % | 15,266 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| ETO | ethA\_111\_del\_1\_ct\_c | 23 | 10930 | 44 | 2921 | 1,5 % | 99,8 % | 65,7 % | 63,5 % | 50,4 % | 75,3 % | 7,127 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| ETO | ethA\_R207G | 12 | 10941 | 30 | 2935 | 1,0 % | 99,9 % | 71,4 % | 71,4 % | 55,4 % | 84,3 % | 9,319 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| ETO | ethA\_M1R | 17 | 10936 | 27 | 2938 | 0,9 % | 99,8 % | 61,4 % | 61,4 % | 45,5 % | 75,6 % | 5,912 | Асоц. з Р | УСІ+ВООЗ |  | 1) Асоц. з Р |
| ETO | inhA\_g-154a (fabG1\_L203L) | 47 | 10906 | 175 | 2790 | 5,9 % | 99,6 % | 78,8 % | 56,5 % | 46,6 % | 66,0 % | 5,961 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | inhA\_t-770c (fabG1\_t-8c) | 36 | 10917 | 66 | 2899 | 2,2 % | 99,7 % | 64,7 % | 20,0 % | 9,6 % | 34,6 % | 2,607 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Схвал. ВООЗ гТМЧ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | inhA\_S94A | 10 | 10943 | 62 | 2903 | 2,1 % | 99,9 % | 86,1 % | 56,5 % | 34,5 % | 76,8 % | 4,900 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | inhA\_t-770a (fabG1\_t-8a) | 18 | 10935 | 42 | 2923 | 1,4 % | 99,8 % | 70,0 % | 21,7 % | 7,5 % | 43,7 % | 3,118 | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Схвал. ВООЗ гТМЧ | 2) Асоц. з Р**П** |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Варіант (загальноприйнята назва) | МУТ присутня\_фено Ч | МУТ відсутня\_фено Ч | МУТ присутня\_фено Р | МУТ відсутня\_фено Р | ЧУТЛИВІСТЬ | СПЕЦИФІЧНІСТЬ | ПЦПР | **ПЦПР|ОДИНИЧНА** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ** | **ВШ ОДИНИЧНА** | **ПЕРВИННА**  **КЛАСИФІКАЦІЯ**  **ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** | **ПІДТРИМУВАЛЬНИЙ НАБІР ДАНИХ** | **ДОДАТКОВІ КРИТЕРІЇ КЛАСИФІКАЦІЇ** | **КІНЦЕВА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ** |
| ETO | ethA\_t-7c | 39 | 10914 | 35 | 2930 | 1,2 % | 99,6 % | 47,3 % | 45,1 % | 33,2 % | 57,3 % | 3,406 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | ethA\_1243\_del\_1\_ca\_c | 4 | 10949 | 27 | 2938 | 0,9 % | 100,0 % | 87,1 % | 85,2 % | 66,3 % | 95,8 % | 21,428 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | ethA\_P378L | 31 | 10922 | 25 | 2940 | 0,8 % | 99,7 % | 44,6 % | 42,6 % | 29,2 % | 56,8 % | 2,946 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | ethA\_M1T | 6 | 10947 | 24 | 2941 | 0,8 % | 99,9 % | 80,0 % | 78,6 % | 59,0 % | 91,7 % | 13,648 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | ethA\_S390F | 4 | 10949 | 19 | 2946 | 0,6 % | 100,0 % | 82,6 % | 82,6 % | 61,2 % | 95,0 % | 17,654 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | ethA\_753\_ins\_1\_g\_gc | 6 | 10947 | 19 | 2946 | 0,6 % | 99,9 % | 76,0 % | 64,7 % | 38,3 % | 85,8 % | 8,175 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | ethA\_342\_del\_1\_gt\_g | 11 | 10942 | 19 | 2946 | 0,6 % | 99,9 % | 63,3 % | 56,0 % | 34,9 % | 75,6 % | 5,778 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | ethA\_A341V | 2 | 10951 | 18 | 2947 | 0,6 % | 100,0 % | 90,0 % | 89,5 % | 66,9 % | 98,7 % | 31,586 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | ethA\_Y147! | 6 | 10947 | 12 | 2953 | 0,4 % | 99,9 % | 66,7 % | 66,7 % | 41,0 % | 86,7 % | 7,414 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | ethA\_S57Y | 1 | 10952 | 11 | 2954 | 0,4 % | 100,0 % | 91,7 % | 90,9 % | 58,7 % | 99,8 % | 37,075 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | ethA\_704\_del\_1\_ta\_t | 5 | 10948 | 11 | 2954 | 0,4 % | 100,0 % | 68,8 % | 68,8 % | 41,3 % | 89,0 % | 8,154 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | ethA\_Y32D | 6 | 10947 | 10 | 2955 | 0,3 % | 99,9 % | 62,5 % | 62,5 % | 35,4 % | 84,8 % | 6,174 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | ethA\_367\_ins\_1\_ggctttggatgt gaac\_ggcttttggatgtgaac | 0 | 10953 | 9 | 2956 | 0,3 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 63,1 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | ethA\_T88l | 1 | 10952 | 8 | 2957 | 0,3 % | 100,0 % | 88,9 % | 88,9 % | 51,8 % | 99,7 % | 29,630 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | ethA\_Q359! | 2 | 10951 | 8 | 2957 | 0,3 % | 100,0 % | 80,0 % | 80,0 % | 44,4 % | 97,5 % | 14,814 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | ethA\_G11V | 0 | 10953 | 7 | 2958 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 54,1 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | ethA\_441\_ins\_1\_g\_ga | 0 | 10953 | 6 | 2959 | 0,2 % | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % | 47,8 % | 100,0 % | Неск. | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | ethA\_1392\_ins\_2\_gt\_gtct | 1 | 10952 | 6 | 2959 | 0,2 % | 100,0 % | 85,7 % | 85,7 % | 42,1 % | 99,6 % | 22,208 | Асоц. з Р | УСІ | Тільки УСІ | 2) Асоц. з Р**П** |
| ETO | inhA\_a-778g (fabG1\_a-16g) | 1 | 10952 | 0 | 2965 | 0,0 % | 100,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | Н/З | Невизн. значущ. | УСІ+ВООЗ | Схвал. ВООЗ гТМЧ | 2) Асоц. з Р**П** |
| Передчасні стоп-кодони чи індели в кодувальній ділянці гена ethA, класифіковані як «Асоц. з РП» згідно з пов'язаним експертним правилом (див. «Додаткові критерії для кінцевої класифікації за рівнем довіри»), не перелічено в цій таблиці, однак із ними можна ознайомитися в Каталозі мутацій. | | | | | | | | | | | | | | | | |

**Пріоритети майбутніх досліджень**

Цей каталог мутацій буде регулярно оновлюватися та переглядатися. Для майбутніх версій цієї настанови було визначено пріоритетними такі галузі досліджень.

1. Типи даних для аналізу:

а) Дані по МІК та алельному обміну і прямі вимірювання ферментативної активності:

* Поточні настанови ВООЗ з лікування ТБ вказують на те, що рівень резистентності до INH й MFX має помітні наслідки для лікування (приміром, високодозова терапія INH може бути корисною, якщо в пацієнта виявлено ізоляти з низьким рівнем резистентності, проте таку високодозову терапію MFX не можна застосовувати в разі ізолятів з мутаціями високої резистентності до MFX; навіть у межах тривалішого індивідуального режиму (5)).У цьому аналізі 131 мутацію груп 1 і 2 щодо цих препаратів було відзначено як мутації низької та високої резистентності на підставі прецедентів у настановах ВООЗ (17). Для п’яти мутацій, які не вдалося стратифікувати (приміром, katG W328L і gyrA G88A), знадобляться додаткові дані МІК.
* Потрібно оцінити валідність використовуваних граничних значень, особливо під час зміни дозування антибіотиків (наприклад, якщо рекомендується вища доза RIF (4)).
* Деякі мутації призводять лише до помірного збільшення МІК, яке важко класифікувати з використанням категоріальних даних фенотипічного ТМЧ, як це можна зробити в разі потенційного ефекту клітинної лінії, пов'язаного з c/pC7 V63A (31).В ідеалі треба аналізувати форму і, зокрема, механізм окремих мутацій для виявлення потенційних механізмів прикордонної резистентності (20). Більш того, для мінімізації дуже велику кількість помилок фенотипічного ТМЧ можуть бути необхідними «ділянки технічної невизначеності», встановлені Європейським комітетом із тестування чутливості до антибактеріальних препаратів, (4, 46, 47).

б) Для максимальної користі генотипічного ТМЧ потрібний більш стратегічний підхід до збору даних, проведення додаткових випробувань та інтерпретації результатів:

* Мутації групи 3, які можуть дати найбільший потенційний виграш у тестуванні чутливості, мають бути пріоритетом, особливо якщо вони гомоплазні й, отже, імовірно, залучені до формування резистентності (наприклад, специфічні мутації в гені rrl для LZD (7, 28, 74)).
* Треба вивчити виключення з експертних правил, що можуть призвести до значної шкоди за певних умов. Приміром, rpoB T427A може не надавати резистентності до RIF, попри те, що він знаходиться в ДВРР (20).

*2.* Критерії класифікації:

а) З огляду на широкий спектр рідкісних мутацій резистентності у несуттєвих генах для кількох ключових препаратів (наприклад, BDQ та DLM), можливо, доведеться прийняти «пом’якшені» критерії класифікації та/або нові експертні правила для мутацій ВФ, щоб класифікувати мутації, асоційовані з резистентністю до цих препаратів, подібно до стратегії, використовуваної стосовно PZA та pncA (7).

б) Потрібно розробити альтернативні підходи для класифікації компенсаторних механізмів, таких як у гені ahpC, оскільки, за визначенням, вони мають низьку ПЦПР|ОДИНИЧНА.

в) Вибір генів і відповідних їхніх регуляторних ділянок необхідно переглянути згідно з останніми науковими даними. Наприклад, ставиться під сумнів роль Rv1979c в резистентності до CFZ та BDQ (7, 8).

г) Апріорне припущення про те, що синонімічні мутації не асоційовані з резистентністю, якщо тільки вони не призводять до аброгації стартового кодона або не зустрічаються в fabG1 або Rv3793, потрібно вивчити та, залежно від результатів, потенційно по-різному застосовувати в майбутніх версіях настанови (21, 24).4 Те саме стосується й припущення, що різні нуклеотидні зміни, які призводять до однієї й тієї самої амінокислоти заміни, мають однаковий ефект (28).

3. Біоінформаційний конвеєр:

а) Треба оцінити потенційний внесок ізолятів з гетерорезистентними алелями, які становлять <90 % всіх визначених варіантів у локусі.

б) У поточному алгоритмі великі індели не виявляються. Це призводить до того, що деякі мутації помилково з'являються як мутації ОДИНИЧНА, що є особливою проблемою для мутацій промотора ahpC (приміром, мутації c-57t). Так само в поточному аналізі не розглядали аброгацію стоп-кодонів.

в) Потрібно вивчити точні наслідки нульових результатів визначення варіантів і невдач фільтрування (див. «Дослідження асоціацій «генотип-фенотип»).

4. Треба розробити настанови щодо того, яке підтверджувальне тестування треба проводити (якщо потрібно) у разі виявлення маркера резистентності, і як усувати суперечливі результати, якщо за результатами фенотипічного ТМЧ ізолят показує чутливість (тобто ступінь, у якому має бути схвалено складений еталонний стандарт для індивідуального лікування пацієнтів (20)). Для кожного механізму та/або мутації потрібно враховувати відносний внесок таких чинників:

а) відтворюваність фенотипічного ТМЧ, точність використаного граничного значення та поширеність резистентності;

б) чи призводить мутація до значень МІК, близьких до граничного значення;

в) класифікація деяких мутацій відповідно до експертного правила або попередніх рішень ВООЗ, що може бути неправильним. Приміром, нонсенс-мутація за один кодон до фактичного стоп-кодона ethA, gid, katG або pncA навряд чи спричиняє резистентність. Такі винятки, які можна виявити експериментально або за допомогою структурного моделювання, можна виключити з експертних правил шляхом додавання їх до групи 3, 4 або 5, залежно від якості доказів.

г) чи може епістаз порушити інтерпретацію мутації (наприклад, якщо монооксидаза mymA (Rv3083) в природних умовах надекспресується в деяких ізолятів, вона може протидіяти мутації ВФ в ethA, хоча на сьогодні це ще не було описано (68)).

4 Vargas R, Freschi L, Spitaleri A, Tahseen S, Barilar I, Niemann S та ін. Роль епістазу в резистентності до амікацину, канаміцину, бедаквіліну та клофазиміну мікобактерій туберкульозного комплексу (The role of epistasis in amikacin, kanamycin, bedaquiline, and clofazimine resistance in Mycobacterium tuberculosis complex. bioRxiv 2021.05.07.443178.)

**Докладний опис методів**

**Огляд**

Дослідження асоціацій «генотип-фенотип» для прогнозування результатів фенотипічного ТМЧ для МБТК охоплює чотири компоненти:

* високоякісні результати фенотипічного ТМЧ, одержані з використанням як еталонного стандарту схвалених ВООЗ методів і значень КК;
* високоякісне стандартизоване ПГС для генерування об'єктивних незміщених первинних даних про послідовність;
* стандартизований біоінформаційний конвеєр для визначення та анотації варіантів;
* стандартизований, валідований методологічний підхід до виявлення варіантів, асоційованих із фенотипами резистентності, за допомогою якого одержують статистичні дані щодо сили асоціацій і варіантів, класифікованих за рівнем довіри.

Для цілей цього аналізу було розглянуто тільки файли у форматі FASTQ, згенеровані інструментами секвенування на базі платформ Illumina, які, хоча й розрізняються залежно від моделі інструмента, усі є відносно стандартизованими щодо робочих процесів і профілів помилок. Біоінформаційний робочий процес для виявлення варіантів і алгоритми для визначення варіантів, «Асоційованих із» і «Не асоційованих із» резистентними фенотипами, було адаптовано з підходів, розроблених багатонаціональним Консорціумом CRyPTIC (43, 75), а метод класифікації за рівнем довіри було розроблено в проєкті *Seq & Treat* (6, 78).

Остаточні методи цих аналізів було застосовано після серії зустрічей із міжнародними експертами в галузях секвенування, біоінформатики, біостатистики та мікобактеріології. Через обмеження на поїздки у зв’язку з пандемією COVID-19 методи було запропоновано, адаптовано та узгоджено за допомогою вебінарів і електронної пошти.

Джерела даних

Необроблені файли ПГС у форматі FASTQ та пов'язані з ними анонімні метадані, включно з результатами фенотипічного ТМЧ, а також інші обмежені клінічні та демографічні дані було отримано від:

* Консорціуму CRyPTIC;
* ReSeqTB (Платформа реляційних даних щодо секвенування ТБ);
* надавачів даних для програми епіднагляду ВООЗ;
* дослідників туберкульозу з різних країн;
* органів охорони здоров'я.

Див. розділ «Надавачі даних».

**Курація даних фенотипічного ТМЧ**

Було зібрано та проаналізовано всі результати фенотипічного ТМЧ, пов’язані з ізолятами МБТК, для яких також були наявні дані ПГС. Враховували категоріальні (резистентні, чутливі або проміжні) дані фенотипічного ТМЧ та/або дані МІК фенотипічного ТМЧ. Проміжні категоріальні результати фенотипічного ТМЧ було переведено в бінарні результати (резистентні або чутливі) або вилучено відповідно до експертних правил. Дані МІК було переведено в категоріальні бінарні результати (резистентні або чутливі) згідно зі значеннями КК, що відповідали методу фенотипічного ТМЧ, як описано нижче. Потім ми розділили дані фенотипічного ТМЧ на чотири категорії відповідно до рівня схвалення методу ВООЗ.

*Категорія 1. Методи фенотипічного ТМЧ, наразі схвалені ВООЗ (ВООЗ ПОТОЧНІ)*

Категоріальні результати фенотипічного ТМЧ, одержані з використанням Середовища Левенштейна-Йєнсена (Löwenstein-Jensen) для росту бактерій, 7H10, 7H11 і Пробірок з індикатором росту мікобактерій BACTEC™ 960 (BACTEC™ Mycobacterial Growth Indicator Tube™ 960) вважалися «прийнятними», якщо використовувалися значення КК, надані в останній опублікованій настанові ВООЗ щодо ТМЧ, за деякими винятками (19). Ми використовували нещодавно оновлені значення КК RIF (4). Результати для OFX та KAN вважалися прийнятними, якщо вони ґрунтувалися на значеннях КК, вказаних у Технічному звіті ВООЗ за 2018 рік. (13). Хоча він більше не рекомендується для лікування туберкульозу, ми розглядали в цьому аналізі й KAN, оскільки за його допомогою можна отримати корисні відомості про вплив мутацій промотора eis і мутації rrs c1402t на AMK (13). Аналогічно, хоча ВООЗ більше не рекомендує тестування OFX, щоб гарантувати, що він не використовується в клінічних умовах, тестування OFX за концентрації x еквівалентно тестуванню LFX за концентрації x/2 з огляду на те, що OFX складається з рівних кількостей активного L-ізомера OFX (тобто LFX) та значною мірою неактивного D-ізомера, як показано в значеннях КК для обидвох препаратів (13). З цієї причини та оскільки OFX ширше тестувався в середовищах, схвалених ВООЗ, результати фенотипічного ТМЧ для OFX та LFX було об'єднано і представлено як LFX в таблицях мутацій у цій настанові. Аналогічно, результати фенотипічного ТМЧ для ETO та PTO було об'єднано та представлено як ETO. У деяких випадках нам доводилося припускати, що фенотипічне ТМЧ було проведено пропорційним методом із правильною критичною пропорцією, оскільки ця інформація не збиралася систематично з усіх джерел. На практиці таке припущення, імовірно, було правильним для більшості результатів (тобто тільки меншу частину випробувань з середовищем Левенштейна-Йєнсена, можливо, було проведено з використанням методу співвідношення резистентності або методу абсолютної концентрації). Результати мікроскопічного дослідження медикаментозної чутливості (МДМЧ) зі значенням КК, рівним 1 мг/л RIF або 0,4 мг/л INH, також вважалися «прийнятними» (77, 78).

*Категорія 2. Методи фенотипічного ТМЧ, в минулому схвалені ВООЗ (ВООЗ МИНУЛІ)*

До цієї категорії віднесли результати фенотипічного ТМЧ з використанням Середовища Левенштейна-Йєнсена 7H10, 7H11, MGIT або BACTEC™ 460, отримані або з використанням застарілих значень КК ВООЗ, або щодо них було відомо, що під час тестування використовували значення КК ВООЗ без надання інформації про протестовані концентрації; в цьому випадку не було зрозуміло, яких значень КК ВООЗ дотримувались (79–81). Знову ж, передбачалося, що було використано пропорційний метод із правильною критичною пропорцією.

*Категорія 3. Інші методи фенотипічного ТМЧ*

Ця категорія складалася переважно з дуже великого набору даних генотипічного та фенотипічного ТМЧ від Консорціуму CRyPTIC, для одержання якого використовували нові планшети для СМБ, призначені для фенотипічного ТМЧ, виробництва Thermo Fisher.

ТМЧ. Хоча КК, надані Інститутом клінічних і лабораторних стандартів (CLSI) для RIF, INH та EMB, доступні для планшетів для СМБ MYCOTB також виробництва Thermo Fisher, застосування нових планшетів для СМБ виробництва CRyPTIC та КК, визначених CRyPTIC, описаних нижче, не було розглянуто або схвалено ВООЗ. Для отримання необроблених даних МІК використовували два різних планшети CRyPTIC, а саме планшети UKMYC5 і UKMYC6. Дані МІК було переведено в бінарні результати резистентності або чутливості з використанням значень КК, перелічених у таблиці 4. Обґрунтування та одержання цих КК можна знайти в публікації Fowler та ін. (43). Категорія 3 також охоплювала результати фенотипічного ТМЧ, одержані за допомогою методів, щодо яких було незрозуміло, чи відповідають вони поточним або попереднім настановам ВООЗ, або тому, що не було надано жодної інформації про значення КК, чи через те, що було доступно значення КК, але не було зрозуміло, використовували 7H10 чи 7H11.

**Tаблиця 4. Препарати, протестовані з використанням двох дизайнів планшетів для СМБ виробництва CRyPTIC і відповідних КК, використаних для переведення даних МІК у бінарну резистентність або чутливість. Включено тільки препарати, розглянуті в аналізі цього Каталогу мутацій.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група | Препарат | Діапазон концентрацій (мг/л) | | КК, використані для інтерпретації (мг/л)a |
| UKMYC5 | UKMYC6 |
| Препарати першого ряду | RIF | 0,06–4 | 0,03–8 | 0,5b |
| INH | 0,025–1,6 | 0,025–12,8 | 0,1c |
| EMB | 0,125–8 | 0,25–32 | 4d |
| 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 B | CFZ | 0,06–4 | 0,03–2 | 0,25 |
| Група C | DLM | 0,016–1 | 0,008–0,5 | 0,125 |
|  | АМК | 0,25–8 | 0,25–16 | 1 |
|  | ETO | 0,25–8 | 0,25–8 | 4 |
| Іншіe | KAN | 1–16 | 1–16 | 4 |

a Ні метод, ні значення КК не схвалені ВООЗ

b Нижче ніж значення КК НІКС, що дорівнює 1 мг/л, для планшета MYCOTB (20, 82)

c Еквівалент КК НІКС, що дорівнює 0,12 мг/л, для планшета MYCOTB (82)

d Ідентично КК НІКС, що дорівнює 4 мг/л, для планшета MYCOTB, припускаючи, що «непереконлива» концентрація 4 мг/л

відповідає ділянці технічної невизначеності, як це визначено Європейським комітетом із тестування чутливості до антибактеріальних препаратів (82) e Препарат більше не рекомендується для лікування туберкульозу

*Категорія 4. Виключені результати фенотипічного ТМЧ*

Ця категорія охоплювала всі результати фенотипічного ТМЧ, котрі не потрапляли до категорій 1–3, які було виключно з аналізу.

**Пріоритизація результатів фенотипічного ТМЧ**

З огляду на те, що метод фенотипічного ТМЧ та КК, використані для оцінювання асоціацій «генотип–фенотип», можуть бути важливими, ми виконали окремий аналіз асоціацій із даними, заснованими на фенотипічному ТМЧ в категорії 1 (ВООЗ ПОТОЧНІ), категоріях 1 та 2 (ВООЗ ПОТОЧНІ та МИНУЛІ) та категоріях 1, 2 й 3 (УСІ). Потім ми порівняли та зіставили результати для асоціації

згідно з різними категоріями результатів фенотипічного ТМЧ та нашими результатами, в кінцевому підсумку використовуючи для класифікації мутацій результати фенотипічного ТМЧ наборів даних УСІ та ВООЗ (ПОТОЧНІ та МИНУЛІ).

Крім того, для багатьох ізолятів МБТК були наявні результати фенотипічного ТМЧ, одержані за допомогою більш ніж одного методу ТМЧ. У цих випадках ми сформулювали пріоритетний порядок для охоплення тільки тих даних фенотипічного ТМЧ, які було нещодавно схвалено ВООЗ. Якщо для одного й того самого ізоляту були наявні результати фенотипічного ТМЧ для одного й того самого препарату, отримані декількома методами, використовували такі ієрархії:

1. Категорія 1> категорія 2> категорія 3.
2. У межах однієї категорії результати, одержані з використанням твердого середовища вважалися важливішими, ніж результати, одержані з використанням рідкого середовища, тому що в рідкому середовищі вищою є імовірність пропустити ключові, клінічно значущі мутації гена rpoB (83).
3. З рідких методів однакової категорії пріоритизація виглядає так — ПІРБ > МАМЧ > BACTEC™ 460> CRyPTIC, оскільки BACTEC™ 460, більше не використовуються, а ПІРБ пройшов валідацію більшого обсягу, ніж МАМЧ.

Такий ієрархічний підхід дозволив створити стандартизовані набори даних ізолятів, які було протестовано тільки однаковими методами, наприклад з використанням лише методів, наразі схвалених ВООЗ, або будь-якого «розумного» методу ТМЧ (УСІ). Хоча в останньому наборі даних, імовірно, було більше варіантів, кількість ізолятів була значно більшою.

**Аналіз варіантів**

**Біоінформаційний конвеєр**

Усі необроблені дані ПГС обробляли за допомогою конвеєра Clockwork, початково розробленого для Консорціуму CRyPTIC групою дослідників з Європейського інституту біоінформатики. Повний конвеєр доступний для перегляду за посиланням: https://github.com/iqbal-lab-org/clockwork.

Хоча існує безліч програм для визначення варіантів для даних секвенування, отриманих за допомогою платформ Illumina, кожна з яких має свої переваги та недоліки, Clockwork надає статистично стійкі засоби об'єднання результатів двох «програм для визначення варіантів» для одержання результату, який є кращим, ніж будь-який із них окремо. Огляд конвеєра представлений на рис. 2. Пари файлів у форматі FASTQ індексуються в реляційній базі даних. Конвеєр перевіряє, що суми MD5 у файлі зчитувань не дублюються між ізолятами. Додаткову інформацію представлено нижче.

|  |
| --- |
| **Рис. 2. Схема біоінформаційного конвеєра Clockwork, використовуваного для оброблення необроблених даних ПГС для кожного ізоляту. Подробиці див. у тексті.** |
| Вилучити засмічення даних  Вилучити зайві зчитування (Trimmomatic)  Визначити варіанти (SAMtools)  Визначити варіанти (Cortex)  Видалити дублікати (SAMtools)  Картувати до H37Rv (програма BWA MEM)  Пара файлів у форматі FASTQ  VCF-файл  Об'єднати варіанти |

**Вилучення зчитувань послідовностей людини та ВІЛ**

Зчитування послідовностей людини та ВІЛ було вилучено за допомогою конвеєра «Вилучення засмічення даних» Clockwork (версія 0.1.7). Зчитування було картовано за допомогою програми BWA MEM у референсний геном, що містить референсний геном H37Rv *M. tuberculosis* (ідентифікатор доступу в базі нуклеотидів Національного центру біотехнологічної інформації CША (NCBI): NC\_000962.3), референсний геном людини GRCh38, геном ВІЛ NC\_001802.1 і геноми носоглотки з проєкту Національного інституту охорони здоров’я США (NIH) з мікробіому людини (84).

Пару зчитувань послідовності зберігали або якщо зчитування було картовано до H37Rv, або якщо жодне зчитування не було картовано. Пару зчитувань вилучали, якщо жодне зчитування не було картовано до H37Rv, і якщо одне або обидва зчитування було картовано до геному ВІЛ або людини. Щоб уникнути неправильного вилучення зчитувань, було обчислено кількість зчитувань, картованих до нетуберкульозних мікобактерій, але це порівняння не використовували для прийняття рішення щодо вилучення зчитувань. Ізоляти вилучали на пізнішому етапі відповідно до частки зчитувань, картованих до геномів нетуберкульозних мікобактерій (описаних нижче).

**Виключення низькоякісних ізолятів або ізолятів, що не відносяться до МБТК**

Ізоляти було виключено з розгляду через одну з таких причин:

* середня глибина парних зчитувань була ≤ 15 під час порівняння з референсним геномом H37Rv або
* > 5 % зчитувань, картованих до геномів нетуберкульозних мікобактерій.

Наприкінці етапу «Вилучити засмічення даних» було запущено високошвидкісний процес контролю якості, що картує зчитування за допомогою програми BWA та визначає варіанти за допомогою SAMtools, але без фільтрації. За результатами цього необробленого, нефільтрованого визначення нуклеотидів підрахували кількість гетерозиготних ОНП; кількість > 100 000 вважалося сигналом засмічення даних. Цей фільтр є неефективним, коли застосовується щодо *M. tuberculosis*, оскільки жодні два ізоляти МБТК не відрізняються такою кількістю ОНП; однак він вловлював контамінацію інших видів. Зверніть увагу, що це друга лінія фільтрації після кроку «Вилучити засмічення даних».

**Визначення варіантів**

Визначення варіантів виконували за допомогою конвеєра «Визначення варіантів» Clockwork (версія 0.8.3). Використовували тільки ті зчитування, які залишилися після вилучення засмічення даних. Етапи конвеєра були такими:

1. Вилучити адаптери та неякісні кінці зі зчитувань за допомогою програми Trimmomatic (85).
2. Картувати зчитування до H37Rv за допомогою програми BWA MEM і вилучити дублікати за допомогою SAMtools rmdup (86).
3. Визначати варіанти незалежно за допомогою програм Cortex і SAMtools mpileup (87).
4. Об'єднати набори варіантів, визначених за допомогою Cortex і SAMtools, в остаточний набір визначених варіантів за допомогою програми minos (https://github.com/iqbal-lab-org/minos). Якщо коротко, minos перекартовує зчитування до обидвох альтернатив, якщо результати Cortex і SAMtools не збігаються та «порівнює нагромадження», щоб знайти кращий набір визначених варіантів (див. рис. 3).

|  |  |
| --- | --- |
| **Рис. 3. Метод, який використовується для визначення місця варіанту. a) Набори варіантів, визначені Cortex і samtools, вирівняні до референсної послідовності. Cortex виявив перехід від T до CC, тоді як samtools знайшов перехід від T до CT. б) Графік, побудований із референсного геному та наборів варіантів, визначених програмами cortex і samtools. Зчитування картуються на цей графік, і обирається алель, найкраще підтримуваний зчитуваннями.** | |
|  |  |
| **Референсна**  **послідовність …GAG-TGA…**  **Cortex …GAGCCGA…**  **SAMtools …GAGCTGA…** |

На виході конвеєра було одержано файл із визначеними варіантами у форматі VCF для кожного зразка. Вони містили варіанти, виявлені в зразку з референсного геному H37Rv. Вони не містять інформації про кожне положення в геномі. Зокрема, між ізолятами положення варіантів розрізнялися. Ці знайдені варіанти охоплювали як ОНП, так й індели (довжина яких може становити багато кілобаз).

**Повторне генотипування або «спільне генотипування» ізолятів «генотип–фенотип»**

Набір ізолятів, що мали як дані фенотипічного тестування, так і ПГС, було названо перетином «генотип–фенотип» (ПГФ). Набір зразків ПГФ було додатково оброблено для створення об'єднаного набору визначених варіантів, що містить однакові положення в усіх ізолятів. Через технічні обмеження в аналіз включено тільки варіанти, коротші за 50 п. о. Цей процес аналогічний процесу спільного генотипування GATK, але вимагає менше пам'яті пристрою.

Було побудовано графік, який показав об'єднання всіх варіантів (коротших за 50 п. о.), виявлених у наборах визначених варіантів «для кожного зразка». Його використовували як еталон для повторного генотипування кожного варіанта в кожному зразку, створюючи VCF-файл для кожного зразка. Оскільки VCF-файли містять одні й ті самі положення варіантів, у нас є інформація по кожному зразку в кожному положенні, для якого було одержано докази наявності варіанту. На додаток до VCF-файлу, одержаного внаслідок повторного генотипування для кожного зразка, ми також отримали один «широкий» VCF-файл, що містить усі ізоляти.

За замовчуванням у Clockwork використовуються фільтри з мінімальною глибиною 5 разів і часткою підтримувальних зчитувань (ЧПЗ) 0,9 (за ОНП, ≥ 90 % зчитувань мають відповідати генотипу).

**Геномна маска та фільтр доступності**

До VCF-файлів було додано два фільтри:

1. наявна маска Oxford/PHE/COMPASS, створена шляхом виявлення ділянок із самовизначальними збігами, яка становить 324 971 п. о. (або трохи більше ніж 7 %) референсного геному;

2. положення в наборі даних ПГФ, який неодноразово призводив до невдачі фільтрування. Положення вважалася відфільтрованими, якщо < 90 % ізолятів пройшли стандартний фільтр визначення варіантів, використовуваний програмою Clockwork, що нараховує 95 703 п. о. геному, з яких 55 980 п. о. перетинаються з маскою COMPASS. Ці положення відзначені в стовпці «ФІЛЬТР» VCF-файлу як «недоступні».

**Вміст двох типів VCF-фалів і їхнє використання**

У VCF-файл для кожного зразка, що генерується Clockwork, записуються положення, в яких зразок відрізняється від референсного геному. Вони охоплюють від кількох сотень до кількох тисяч ОНП, і кожний зразок зазвичай включає принаймні один багатокілобазний індел. Як і будь-яка програма для визначення варіантів, Clockwork має можливість виявлення 100 %, так що вона пропускає деякі ОНП або індели, особливо якщо досліджуваний зразок має менше, ніж очікувалося, покриття певної ділянки. Приміром, за 3-разової глибини він може не визначити ОНП. Оскільки ми спільно аналізуємо тисячі ізолятів, Clockwork неминуче виявить один і той самий відсутній ОНП в одного або багатьох інших ізолятів.

У процесі «спільного генотипування» всі варіанти, виявлені у всіх ізолятів, збирають і заносять у список дедубльованих варіантів. Потім усі ізоляти перевіряють, щоб підтвердити, чи є вони ЕТА (еталонними) або АЛЬТ (альтернативними) в цьому положенні. Це дає дві переваги: відновлюються генотипи ізолятів та позиції з низьким охопленням, і результати знаходяться в однорідних VCF-файлах із тією самою кількістю рядків й тими самим ОНП та інделами. Отже, можна скласти просту бінарну матрицю, в якій вказано, котрі ізоляти мають які ОНП, що може бути корисним під час аналізів.

Є один нюанс. З технічних причин ми виключаємо в цьому процесі індели > 50 п. о. Отже, щоб дослідити більші індели, потрібно звернутися до VCF-файлу для кожного зразка.

*Гетерорезистентність*

Для одержання ЧПЗ по кожному зареєстрованому ОНП використовували частку зчитувань, які підтримали визначений алель. Наприклад, п’ять зчитувань, що підтримують A, і п’ять зчитувань, що підтримують T, дають ЧПЗ, що становить 0,5. Усі ОНП разом із пов'язаними з ними значеннями ЧПЗ було записано у VCF-файл. Мутації з ЧПЗ <0,9 було помічено та виключено з подальшого алгоритмічного аналізу асоціацій (подробиці див. у розділі «Аналіз асоціацій»).

**Валідація визначених варіантів**

Ми використовували 17 добре охарактеризованих файлів ПГС МБТК, наданих дослідником Iñaki Comas, для визначення точності варіантів, визначених програмою Clockwork. У кожного зразка було кілька зчитувань ПГС, одержаних із використанням платформ PacBio та Illumina. Ми вважали процензуровану отриману з PacBio збірку зчитувань кожного зразка еталоном «істини» (із застереженнями нижче). Ми «додали» дані Illumina в процес спільного генотипування, щоб використати їх для оцінювання кількості помилок.

Такі методи включено в новий інструмент верифікації, доступний за посиланням: https://github.com/ iqbal-lab-org/varifier.

*Прецизійність*

Щоб вирішити, чи був визначений варіант правильним, було згенеровано «пробну» послідовність, що складалася з визначеної алелі плюс 1000 п. о. еталонного геному, що утворює алель. Цю пробну послідовність порівнювали з істинним геномом (тобто збіркою зчитувань, отриману з використанням платформи PacBio). Якщо картована пробна послідовність і послідовність алелі не мали розбіжностей, визначений варіант вважався істинно позитивним; у протилежному разі його було визнано хибно позитивним. Зверніть увагу, що у картуванні флакуючої послідовності розбіжності як і раніше допускалися, не впливаючи на те, чи вважався визначений варіант істинно позитивним.

*Чутливість*

«Істинний» набір варіантів визначали в такий спосіб. Два методи вирівнювання збірок зчитувань, Minimap2 plus paftools (88) і команду show-snps із MUMmer (89), було використано для зібрання передбачуваного переліку «істинних варіантів» між збіркою зчитувань PacBio та H37Rv. Об'єднання цих двох наборів визначених варіантів було виконано, і хибно позитивні результати вилучено за допомогою методу картування пробних послідовностей, описаного в розділі «Прецизійність». У результаті одержали істинний набір визначених варіантів, що складається з усіх варіантів, які має бути виявлено в «істинній» збірці зчитувань, одержаній із використанням платформи PacBio, й H37Rv.

Потім варіанти, визначені в Clockwork, було застосовано до H37Rv для створення «мутованого» геному. Щоб визначити чутливість, ми маємо встановити, чи всі варіанти в істинному наборі визначених варіантів (як описано в попередньому абзаці) виявляються в мутованому геномі. Було використано той самий метод картування пробних послідовностей, що і для визначення прецизійності, але цього разу VCF-файл, який мало бути протестовано, являв собою істинний набір визначених варіантів, а як «істинний» геном використовували мутований геном.

*Результати валідації конвеєра Clockwork*

Результати прецизійності та чутливості показано в таблиці 5. «Усі» означає, що використовували всі невідфільтровані визначені варіанти з VCF-файлів Clockwork. «Фільтр» вказує на те, що визначені варіанти було оброблено фільтром, використовуваним за замовчуванням у Clockwork, маскою COMPASS і фільтром недоступності, описаними раніше. «Фільтр, чутливість» вказує чутливість після виключення істинних варіантів, які потрапляють у маску COMPASS або не проходять фільтр недоступності.

**Taблиця 5. Прецизійність і чутливість результатів після валідації в конвеєрі Clockwork даних ПГС стосовно добре охарактеризованих ізолятів.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ідент. номер ізолята | Усі, презиційність | Усі, чутливість | Фільтр, презиційність | Фільтр, чутливість |
| N0004 | 0,980 | 0,804 | 0,999 | 0,940 |
| N0031 | 0,977 | 0,831 | 1,000 | 0,935 |
| N0052 | 0,968 | 0,703 | 0,999 | 0,920 |
| N0054 | 0,980 | 0,810 | 0,999 | 0,932 |
| N0072 | 0,979 | 0,811 | 1,000 | 0,970 |
| N0091 | 0,987 | 0,888 | 1,000 | 0,961 |
| N0136 | 0,969 | 0,787 | 1,000 | 0,957 |
| N0145 | 0,983 | 0,735 | 0,998 | 0,967 |
| N0153 | 0,972 | 0,744 | 0,998 | 0,978 |
| N0155 | 0,976 | 0,722 | 0,998 | 0,948 |
| N0157 | 0,988 | 0,848 | 0,999 | 0,959 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ідент. номер ізолята | Усі, презиційність | Усі, чутливість | Фільтр, презиційність | Фільтр, чутливість |
| N1176 | 0,993 | 0,845 | 0,998 | 0,942 |
| N1177 | 0,987 | 0,834 | 1,000 | 0,958 |
| N1202 | 0,961 | 0,879 | 0,978 | 0,955 |
| N1216 | 0,962 | 0,778 | 1,000 | 0,919 |
| N1272 | 0,994 | 0,771 | 0,999 | 0,965 |
| N1283 | 0,978 | 0,684 | 1,000 | 0,885 |

**Анотація варіантів**

Як референсний геном було використано версію GenBank NC\_000962.3 послідовності та анотації *M. tuberculosis* H37Rv. Для нуклеотидів і амінокислот використовували код, що складався з однієї літери, за винятком того, що для стоп-кодонів замість знака «\*» було використано «!». Положення в геномі було включено для всіх змін і інделів, розташованих проти ходу транскрипції.

**Дослідження асоціацій «генотип–фенотип»**

**Алгоритмічний метод виявлення одиничних мутацій.**

Каталог окремих мутацій, незалежно асоційованих із резистентністю, було створено методом, вперше застосованим до МБТК у 2015 році (11). Цей підхід вельми подібний до алгоритму «визначених дефектів», використовуваного в галузі «групового тестування», і вперше застосованого у 1943 році (92, 93). Застосований до даних по геному МБТК, він слугував для характеризації ефектів специфічних мутацій у низці генів і промоторів, котрі, як вважається, з високою імовірністю асоційовані з фенотипічною резистентністю. Відхилення від опублікованого методу (11) докладно описано нижче.

Алгоритм, представлений на рис. 4, характеризує несинонімічні мутації та індели як такі, що визначають резистентність («Р») або як такі, що узгоджуються з чутливістю («Ч»). Усі синонімічні мутації апріорі вважалися нейтральними («Ч») та замаскованими, якщо тільки вони не призводили до аброгації стартового кодона; у разі аброгації їх оцінювали алгоритмічно з іншими типами мутацій (оскільки вони на практиці не були синонімічними). Мутації, що є причиною аброгації стоп-кодонів, не вважали несинонімічними в конвеєрі, й тому не враховували в аналізі, але їх буде розглянуто в наступній версії каталогу мутацій. Будь-яку несинонімічну мутацію або індел, виявлену як єдину таку мутація в наборі досліджених ділянок гена і промотора (тобто одинична мутація) у фенотипічно резистентному ізоляті, було класифіковано як «Р». Будь-яку несинонімічну мутацію або індел, присутню тільки в фенотипічно чутливих ізолятів або завжди асоційованих із чутливим фенотипом, якщо це єдина несинонімічна мутація або індел у наборі досліджених ділянках гена і промотора, було алгоритмічно класифіковано як мутацію, що узгоджуються з чутливістю («алгоритмічна Ч» або «aЧ»). Будь-яку мутацію, яку не можна було схарактеризувати як «Р» або «aЧ», наприклад будь-яку мутацію, котра ніколи не з'являлася як одинична мутація та ніколи не спостерігалася в фенотипічно чутливих штамів, було класифіковано як невизначену («Н»). Отримані одиничні мутації було додатково класифіковано за низкою критеріїв класифікації, описаних нижче.

|  |
| --- |
| **Рис. 4. Етапи алгоритму визначення нейтральних мутацій (a та b) і кількісного оцінювання асоціацій «генотип–фенотип» (c)** |
| Присутня\_  ОДИНИЧНА\_ЧР ≥5  ПЦПР| ОДИНИЧНА\_  ВМ <10 %  Присутня\_  ОДИНИЧНА\_ЧР ≥5  ПЦПР| ОДИНИЧНА\_  ВМ <10 %  Р  Н  аЧ  *маскування*  аЧ  Н  Р  **СИСТЕМА КЛАСИФІКАЦІЇ ЗА РІВНЕМ ДОВІРИ**  Алгоритм  Алгоритм  **Дані —**  **Набір F**  Нейтральні  мутації:  Набір D1  **Дані —**  **Набір C-D1**  **Дані —**  **Набір С**  Синонімічні  мутації (Ч)  Нейтральні  мутації:  Набір D2  Нейтральні  мутації: Набір С  Нейтральні  мутації: Набір С  Нейтральні мутації: Набір В  Нейтральні  мутації: Набір А  Нейтральні мутації: За Merker (RIF, INH, EMB, PZA)  ПЦПР\_ВМ <10 %  ПЦПР\_ВМ <10 %  Раніше задокументовані Р мутації  **Дані** |

Перед запуском алгоритму було виконано кілька попередніх кроків із підготовлення необроблених даних для аналізу.

*1. Вибір генів-кандидатів і промоторів*

Для успіху алгоритмічного підходу потрібно провести дослідження щодо відносно коротких генетичних послідовностей. У методі, опублікованому у 2015 році, цей діапазон становив 1–8 генів і до довільно заданих 100 п. о., розташованих проти ходу транскрипції, проте був коротшим, якщо потрапляв у сусідню кодувальну послідовність. Оскільки з 2015 року було виявлено кілька додаткових генів-кандидатів і більшість промоторних послідовностей, ідентифікованих для цього аналізу, були довшими за довільно задані 100 п. о., для цього аналізу ми розділили ділянки генів-кандидатів на два ступені, щоб уникнути одночасної надмірної кількості геномних варіантів. Ступінь 1 охоплює послідовності генів, які, найбільш імовірно, містять мутації резистентності (таблиця 6). Ступінь 2 охоплює гени з розумною передтестовою імовірністю наявності мутації резистентності

з додатковими заданими промоторними послідовностями, ще не включеними в правило 100 п. о., визначене в оригінальному методі.

Для включення в аналіз було обрано декілька генів-кандидатів, щодо кожного з яких у науковій літературі є підтвердження високої імовірності наявності генетичного варіанту, асоційованого з резистентністю до одного або декількох препаратів. Асоційовані ділянки промоторів також було ідентифіковано з наукової літератури; одні з яких переходять у сусідні кодувальні послідовності, інші є оперонними промоторами, розташованими проти напрямку транскрипції відносно решти генів і, тому, не обов'язково мають прилягати до кодувальної послідовності, що становить інтерес.

Tаблиця 6. Гени-кандидати, стосовно яких встановлено їхню асоціацію з фенотипічною резистентністю до перелічених протитуберкульозних препаратів.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Ступінь 1 | Ступінь 2 | Еталони |
| INH | *ahpC, inhA, katG* | *rnshA, ndh, Rv1258c, Rv2752c* | *6, 21, 92–96* |
| RIF | *rpoB* | *rpoA, rpoC, Rv2752c* | *6, 95* |
| EMB | *embA, embB, embC* | *ernbR, ubiA* | *24, 97, 99* |
| PZA | *pncA, clpC1, panD* | *Rv1258c, PPE35, Rv3236c* | *95, 96, 99, 100* |
| FQ | *gyrA, gyrB* | Жодний | *6* |
| BDQ | *pepQ, Rv0678, mmpL5, mmpS5, atpE* | *Rv1979c* | *7* |
| LZD | *rpIC, rrl* | Жодний | *7* |
| CFZ | *pepQ, Rv0678, mmpL5, mmpS5* | *Rv1979c* | *7* |
| DLM | *fgdl, ddn, fbiA, fbiB, fbiC, Rv2983* | Жодний | *50* |
| АМК | *rrs, eis, whiB7* | *whiB6, ccsA, fprA, aftB* | *6, 95, 101* |
| STM | *rrs, rpsL, gid, whiB7, Rv1258c* | *whiB6* | *6, 95, 96, 101* |
| ETO | *inhA, ethA* | *ethR, rnshA, Rv3083, ndh* | *6, 21, 68, 93, 94, 102* |
| KAN | *rrs, eis, whiB7* | Жодний | *6, 95, 101* |
| CAP | *rrs, tlyA* | *whiB6, ccsA, fprA, aftB* | *6, 95* |

Ступінь 1 охоплює гени, які, як вважається, з найбільшою імовірністю містять мутації резистентності. Ступінь 2 охоплює гени, які з розумною імовірністю містять мутації резистентності, з додатковими промоторними послідовностями, зазначеними в науковій літературі. Геномні ділянки ступеня 2 було досліджено тільки для ізолятів, у яких наявність мутації ступеня 1 не перешкоджало її інтерпретації. Точні використовувані геномні координати надаються за запитом.

2. Нульові результати визначення нуклеотидних варіантів або результати визначення, що призводили до невдачі фільтрування на конвеєрі

Вважалося, що для будь-якого положення, для якого конвеєр Clockwork не генерував запис VCF-файлі, послідовність була дикого типу. Якщо Clockwork повідомляв про «нульовий результат визначення варіантів», тобто або були відсутні дані про положення нуклеотиду, або ступінь підтримки для двох конкурентних нуклеотидів був однаковим, положення маскували для подальшого аналізу, і вважалося, що це послідовність дикого типу. Програма Clockwork повідомила про «невдачі фільтрування» для геномних локусів із доказом наявності більш ніж одного нуклеотиду, що може спостерігатися в разі змішаних інфекцій (тобто ЧПЗ <0,9; для отримання докладної інформації про результат ЧПЗ див. «Гетерорезистентність» вище). Такі визначені варіанти також було замасковано, якщо варіант не існував у незмішаній формі принаймні в одному іншому ізоляті, що дозволяє припустити, що це був біологічно імовірний варіант, а не артефакт секвенування. Це дозволило уникнути помилкової класифікації компенсаторних мутацій як «резистентних», тому що в іншому разі вони були б одиничними мутаціями (приміром, мутаціями гена rpoC, які супроводжують змішані (гетерорезистентні) або нульові результати визначення нуклеотиду в кодоні rpoB S450L).

*3. Контроль якості*

Неправильне маркування зразків є відносно поширеним явищем, яке може призводити до хибних результатів в аналізах, що ґрунтуються на алгоритмах, подібних до цього. Одним зі способів мінімізації такої помилки є виключення всіх ізолятів із раніше добре встановленою мутацією резистентності, але з чутливим фенотипом у наборі даних, тобто ізолятів, у яких чутливий фенотип не є достовірним. За такої логіки ізоляти МБТК, які мали мутацію katG S315T для резистентності до INH або мутацію rpoB S450L для резистентності до RIF, але які було задокументовано в даних як такі, що мають «чутливий» фенотип для відповідного препарату, було виключено з подальшого розгляду, заважаючи на припущення, що ці мутації найкраще пояснювалися неправильним маркуванням зразків. Крім того, також було виключено ізоляти з фенотипами, для яких відповідні геномні ділянки–кандидати містили надмірну кількість неваріантних, недиких типів визначених варіантів (тобто нульових результатів визначення варіантів або положень, у яких спостерігалися невдачі фільтрування). Було встановлено, що «надмірною» кількістю була така, котра мала імовірність <1 % принаймні такої самої кількості визначених варіантів не варіантного, не дикого типу для будь-якого набору геномних ділянок–кандидатів, обчисленої за допомогою розподілу Пуассона.

*4. Початкове виявлення нейтральних мутацій*

Оскільки метою алгоритмічного підходу є виявлення специфічних одиничних мутацій, асоційованих із резистентністю («одиничні мутації»), треба оптимально виконати підготовчий етап для виявлення якомога більшої кількості «нейтральних» (тобто не асоційованих із резистентністю) мутацій і їхнього маскування для подальшого аналізу. Ізоляти з фенотипічними результатами ТМЧ категорій 1 і 2 аналізували окремо чотирма способами для виявлення нейтральних мутацій. У кожному разі було виконано етапи контролю якості (див. «Етапи контролю якості» вище), а знайдені нуклеотиди невизначеної значущості було замасковано (див. «Нульові результати визначення варіантів» вище). Будь-яка мутація з ПЦПР або ПЦПР|ОДИНИЧНА <10 % з імовірністю 95 % вважалася нейтральною. Щоб забезпечити консервативний підхід, фенотипи, унікальні для категорії 3 (тобто не схвалені ВООЗ), не використовували для виявлення нейтральних мутацій.

Нейтральні мутації виявляли поетапним способом, описаним нижче та показаним на рис. 4a й 4b.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| I) ПЦПР = | Присутня\_Р | було обчислено для кожної мутації. |
| Присутня\_Р + Присутня\_Ч |

II) ПЦПР розраховували для кожної мутації після вилучення ізолятів, які містили одну з низки раніше задокументованих мутацій резистентності (див. Таблицю 7).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| III) ПЦПР|ОДИНИЧНА = | Присутня\_ОДИНИЧНА\_Р | було обчислено для кожної |
| Присутня\_ОДИНИЧНА\_Р + Присутня\_Ч |

мутації, що залишилася як єдина (ОДИНИЧНА) мутація в наборі генів-кандидатів після маскування нейтральних мутацій, виявлених на етапах І) і ІІ).

IV) ПЦПР|ОДИНИЧНА обчислювали для кожної мутації, що залишалася єдиною (ОДИНИЧНА) мутацією в наборі генів-кандидатів після маскування нейтральних мутацій, виявлених на етапах I), II) та III).

Перелік мутацій, котрі за даними Merker та ін. (8) є точно нейтральними, потім додали до результатів, і всі нейтральні мутації замаскували для усіх подальших аналізів.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Таблиця 7. Раніше задокументовані мутації резистентності, використані в алгоритмі виявлення нейтральних мутацій.** | | |
| INH | fabG1 (a-16g, c-15t, t-8a, t-8c, or g609a L203L), inhA S94A чи будь-яка аміноксилотна заміна/індел у положенні 315 гена katG | *16, 21, 71* |
| RIF | rpoB (V170F or I491F) чи будь-яка аміноксилотна заміна/індел між кодонами 426 і 452 гена rpoB (тобто ДВРП) | *4* |
| EMB | embB (M306I, M306L, M306V, D354A, G406A, G406C, G406D, G406S чи Q497R) | *10, 24* |
| PZA | pncA a-11g чи будь-яка аміноксилотна заміна/індел у гені pncA, окрім I6L і L35R | *28* |
| FQ | gyrA (G88A, G88C, D89N, A90V, S91P, D94A, D94G, D94H, D94N, or D94Y), gyrB A504V чи плюс будь-яка аміноксилотна заміна/індел між кодонами 497 і 502 гена gyrB | *6, 13, 16* |
| АМК | rrs (a1401g, c1402t або g1484t) чи eis c-14t | *13* |
| STM | rrs (a514c або c517t) чи rpsL (K43R, K88Q або K88R) | *6* |
| ETO | fabG1 (a-16g, c-15t, t-8a, t-8c або g609a L203L) inhA S94A | *16, 21, 71* |
| KAN | rrs (a1401g, c1402t, або g1484t) чи eis (g-37t, c-14t, c-12t або g-10a) | *13* |
| CAP | rrs (a1401g, c1402t або g1484t) чи tlyA N236K | *6, 13, 103* |

Ізоляти, що містять ці мутації, було вилучено на етапі ІІ) процесу виявлення нейтральних мутацій.

**Запуск алгоритму виявлення мутацій, асоційованих із резистентністю**

Алгоритм запускали окремо для кожного типу фенотипічних даних (категорії 1–3 вище). Для кожного запуску алгоритму спочатку було виконано етапи контролю якості, описані вище, потім нейтральні мутації, виявлені на рис. 4a та 4b, було замасковано синонімічними мутаціями (якщо тільки вони не приводять до аброгації стартових кодонів), перш ніж було запущено остаточний алгоритм, що складався всього з двох прогонів (рис. 4В).

**Пріоритизація генних цілей**

Оскільки алгоритм є ієрархічним, спочатку було досліджено послідовності генів ступеня 1 (з вищою імовірністю асоціацій із фенотипічною резистентністю). Для резистентного фенотипу, асоційованого з мутацією «Р» або «Н», жодної додаткової послідовності для пояснення цього фенотипу не аналізували. Для отримання решти даних пізніше було досліджено послідовності генів ступеня 2. Для послідовностей ступеня 1 було виконано два прогони алгоритму (рис. 4c), водночас мутації, позначені під час першого прогону як «аЧ», під час другого прогону було замасковано, щоб схарактеризувати подальші, тепер одиничні мутації як «аЧ» або «Р». Послідовності ступеня 2 оцінювали тільки після другого прогону послідовностей ступеня 1. Тільки один прогон алгоритму було виконано для послідовностей ступеня 2 через нижчу апріорну імовірність виявлення мутацій, асоційованих із резистентністю, в цих цілях.

**Переваги та недоліки алгоритмічного підходу**

Переваги алгоритмічного підходу в тому, що він, як відомо, добре годиться для побудови каталогів (11). Його теоретичний фундамент у галузі ТМЧ забезпечує додатковий рівень довіри (90). Унаслідок зосередження уваги на наборі послідовностей–кандидатів, щодо яких існує висока імовірність їхньої асоціації з фенотипічною резистентністю, шанси правильно виявити одиничні мутації «Р» збільшуються, хоча залишається ризик того, що не досліджено додаткові релевантні послідовності. В оригінальному методі всі філогенетично глибоко вкорінені мутації («PhyloSNPs») було замасковано, в той час як у цьому аналізі,

їх було замасковано лише за наявності достатніх доказів їхньої нейтральності. Отже, цей аналіз може бути уразливішим до спотворення результатів через популяційні структури, але водночас може бути менш схильним до проблеми довільного маскування неправильних мутацій.

Ще одна потенційна слабкість цього аналізу полягає в тому, що нульові результати визначення варіантів та багато результатів із невдачею фільтрування було замасковано з використанням непрямого припущення, що вони, найімовірніше, є мутаціями дикого типу. Для деяких нульових результатів визначення варіантів та багатьох результатів із невдачею фільтрування це може бути не так. Так само не розглядали мутації, що призводять до аброгації стоп-кодонів. Крім того, оскільки до аналітичних категорій 1–3 віднесено фенотипи, а не ізоляти, фенотипи з ізоляту можуть належати до категорії 1 або 2, але весь ізолят може бути вилучено з категорії 3, якщо фенотип RIF або INH, введений у категорію 3, не проходить контролю якості (приміром, мутація katG S315T в чутливому фенотипі). Цю ситуацію спостерігали один раз у всьому наборі даних і тому допускали для узгодженості.

**Статистична підтримка мутацій резистентності**

Кількість резистентних і чутливих ізолятів із мутацією і без неї було порівняно в таблиці спряженості 2 x 2, з якої обчислювали ВШ в точному критерії Фішера з відповідними значеннями ДІ та P відповідно до гіпергеометричного розподілу. Для контролю багаторазового тестування використовували метод корекції Бенджаміні–Гохберга з РХПР 5 %. Цю поправку було застосовано до низки тестів, що дорівнювала кількості мутацій Р, аЧ та Н, виявлених алгоритмом для цього препарату, плюс кількість мутацій, які алгоритмічно було ідентифіковано як нейтральні на попередніх етапах. Оскільки їх було виключено до запуску алгоритму, в число тестів, використаних для корекції, не ввійшли тести з мутаціями, позначеними виключно як нейтральні на підставі публікації Merker та ін. (8). Той самий статистичний метод було застосовано до ВШ для одиничних мутацій (ВШ ОДИНИЧНА); водночас замість всіх ізолятів із мутацією враховували тільки ізоляти з одиничною мутацією, які порівнювали з відповідною кількістю ізолятів без мутації:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ВШ ОДИНИЧНА = | Присутня\_ОДИНИЧНА\_Р |  | Присутня \_ОДИНИЧНА\_Ч |
| Відсутня\_Р | Відсутня\_Ч |

Значення ПЦПР|ОДИНИЧНА обчислювали для всіх мутацій як кількість разів, коли мутація спостерігалася як одинична з резистентним фенотипом, поділену на суму цього числа та кількість разів, коли мутація спостерігалася з чутливим фенотипом; 95 % довірчий інтервал було одержано методом Клоппера–Пірсона. Ці статистичні показники потім використовували для стратифікації та визначення пріоритетності мутацій за допомогою підходу класифікації мутацій за рівнем довіри, описаного нижче, а алгоритмічні позначки «Р», «аЧ», «Ч» і «Н» було замінено відповідно до критеріїв класифікації.

З огляду на етапи контролю якості, виконані перед цими аналізами, мутації в katG S315T та в rpoB S450L обов'язково мали бути повністю асоційованими з резистентністю до INH й RIF, відповідно. Для отримання реальних даних про ці мутації було проведено окремий аналіз, в якому повторно проаналізували мутації, асоційовані з INH та RIF, без вилучення, імовірно, неправильно маркованих ізолятів. Тільки результати для katG S315T та rpoB S450L було виключено з цього аналізу та замінено результатами для цих мутацій, одержаними в основному аналізі.

**Класифікація мутацій за рівнем довіри**

Після того як алгоритм виявив варіанти, асоційовані та не асоційовані з резистентними фенотипами, і було згенеровано відповідні статистичні показники асоціацій, як описано вище в розділі «Дослідження асоціацій «генотип–фенотип», було застосовано набір узгоджених статистичних порогових значень і експертних правил для класифікації мутацій за рівнем довіри та ранжирування спостережуваних мутацій МБТК, щоб стратифікувати дані за п'ятьма групами відповідно до сили доказів асоціації «генотип–фенотип» і рівнем підтримки використовуваного фенотипічного методу (див. «Пріоритизація результатів фенотипічного ТМЧ» вище). Відповідно до цих критеріїв класифікації ми розділили остаточні асоціації мутацій на п'ять груп:

1. Асоційовані з Р
2. Асоційовані з Р — Проміжні
3. Невизначена значущість
4. Не асоційовані з Р — Проміжні
5. Не асоційовані з Р

Критерії класифікації (див. конкретні критерії нижче) застосовували однаково до всіх мутацій для всіх препаратів, як показано на рис. 5. Оскільки окремі мутації, асоційовані з резистентністю до PZA, зустрічаються рідше та ширше поширені серед генів, таких як pncA, ніж інші мутації резистентності (наприклад, у гені rpoB), вони вимагають особливого розгляду. Тому ми застосували «пом’якшені» критерії класифікації з менш суворими пороговими значеннями для виявлення додаткових, рідкісних мутацій, асоційованих і не асоційованих із резистентністю до PZA тільки в гені pncA (рис.6).

|  |
| --- |
| **Рис. 5. Класифікація мутацій, які надають резистентність до препаратів** |
| Набір даних ВООЗ  • Будь-який передчасний стоп-кодон або індел у кодувальних ділянках генів *ethA* (ETH), *gid* (STM) і *katG* (INH).  • Будь-яка несинонімічна мутація або індел у ДВРР гена *rpoB*  • Попередня настанова ВООЗ  • Докази в науковій літературі  • Мутації, спеціально інтерпретовані як маркер для Р в схваленому ВООЗ тесті гТМЧ.  • Попередня настанова ВООЗ  • Докази в науковій літературі  • Прикордонні мутації в гені *rpoB*, що надають резистентність до RIF  Статус маскування мутації  *Так*  *Ні*  *Так*  *Так*  *Ні*  *Ні*  *Так*  *Ні*  Не асоційовані з Р  Не асоційовані з Р — Проміжні  Невизначена значущість  Асоційовані з Р — Проміжні  Нейтральні за Merker *et al.*  Асоційовані з Р  Прогон 2 алгоритму  Тільки набір даних УСІ  ВШ ОДИНИЧНА\_ТФ-знач. ПРАВДА  ВШ ОДИНИЧНА >1  ПЦПР| ОДИНИЧНА\_ВМ ≥25 %  Присутня\_ ОДИНИЧНА\_ЧР ≥5 |

|  |
| --- |
| **Рис. 6. Класифікація мутацій, асоційованих із резистентністю до PZA** |
| Нейтральні за Merker *et al.*  Набір даних ВООЗ  Прогон 2 алгоритму  Статус маскування мутації  • Попередня настанова ВООЗ  • Докази в науковій літературі  • Будь-який передчасний стоп-кодон або індел у кодувальних областях *pncA* (PZA)  • Попередня настанова ВООЗ  • Докази в науковій літературі  ПЦПР| ОДИНИЧНА\_ВМ <75 %  ПЦПР| ОДИНИЧНА<40 %  ПЦПР ≥50 %  Присутня\_ОДИНИЧНА\_Р ≥2  Присутня\_ ОДИНИЧНА\_ЧР ≥5  ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ ≥25 %  ВШ ОДИНИЧНА >1  ВШ ОДИНИЧНА\_ТФ-знач. ПРАВДА  Асоційовані з Р  Асоційовані з Р — Проміжні  Невизначена значущість  Не асоційовані з Р — Проміжні  Не асоційовані з Р  Тільки набір даних УСІ  *Так*  *Так*  *Так*  *Так*  *Ні*  *Так*  *Ні*  *Ні*  *Ні*  *Так*  *Так*  *Ні*  *Ні*  *Так*  *Ні* |

**Загальні принципи класифікації та подання таблиць мутацій**

* У той час як більшість мутацій було виявлено з проаналізованого нами набору даних, деякі з них, віднесені до медикаментозної чутливості групи 1 (Асоц. з Р), медикаментозної чутливості групи 2 (Асоц. з РП) або медикаментозної чутливості групи 4 (Не асоц. з РП), було ідентифіковано з наукової літератури та опублікованих документі ВООЗ, згідно з експертними правилами. Будь-які мутації, включені до таблиць із цих джерел, чітко позначено як такі. Усі мутації, непозначені як такі, обробили в алгоритмі й потім класифікували згідно з критеріями класифікації, докладно описаними нижче. Треба зазначити, що експертні правила було засновано на підставі наявних доказів; в міру надходження нових доказів вони будуть переглядатися.
* Критерії класифікації, використані для стратифікації мутацій за медикаментозною чутливістю групи 2 або 4 (Асоційовані або Не асоційовані з Р — Проміжні), як правило, були більш допускальними, ніж критерії для медикаментозної чутливості групи 1 або 5 (Асоційовані/Не асоційовані з Р) або ґрунтувалися виключно на методах фенотипічного ТМЧ, не схвалених ВООЗ.
* Мутації медикаментозної чутливості групи 3 (невизначена значущість) не можна класифікувати з використанням наявних даних; вони охоплюють усі мутації, які не потрапляють до груп 1, 2, 4 або 5.
* Хоча значення МІК мутацій, проаналізованих у цьому наборі даних, не оцінювали, щоб визначити, чи були спостережувані мутації пов’язаними з високими або низькими значенням МІК для певних препаратів, ВООЗ раніше схвалила конкретні мутації, пов'язані з «високими» або «низькими» МІК для INH та MFX. (4, 13, 16, 17). Тому ці мутації позначено як «високі» або «низькі» в документі «WHO-UCN-GTB-PCI-2021.7-eng.xlsx», але не позначено як такі в таблицях, що містяться в цій настанові.

**Критерії початкової класифікації за рівнем довіри**

*Група 1: Асоційовані з Р*

Мутації, що відповідають п'яти критеріям:

1. сума резистентних і чутливих ізолятів з одиничною мутацією (Присутня\_ОДИНИЧНА\_ЧР) ≥ 5;
2. нижня межа 95 % довірчого інтервалу ПЦПР за умови, що це одинична мутація (ПЦПР|ОДИНИЧНА\_НМ) ≥ 25 %;
3. ВШ> 1 (завжди застосовується, якщо виконується критерій 4);
4. ВШ ОДИНИЧНА мутація > 1;
5. статистична значущість ВШ для одиничної мутації (ВШ ОДИНИЧНА\_ТФ-знач.) з точним критерієм РХПР Фішера з поправкою на РХПР, P ≤ 0,05.

*Група 2: Асоційовані з Р — Проміжні*

Мутації, що відповідають «пом’якшеним» критеріям щодо гена pncA:

1. резистентні ізоляти з одиничною мутацією (Присутня\_ОДИНИЧНА\_Р) ≥ 2;
2. ПЦПР ≥ 50 %.

*Група 3: Невизначена значущість*

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

*Група 4: Не асоційовані з Р — Проміжні*

Мутації, що відповідають «пом’якшеним» критеріям щодо гена pncA:

1. ПЦПР за умови, що це одинична мутація (ПЦПР|ОДИНИЧНА) <40 %;
2. верхня межа 95 % ДІ ПЦПР за умови, що це одинична мутація (ПЦПР|ОДИНИЧНА\_ВМ) <75 %.

*Група 5: Не асоційовані з Р*

Нейтральні мутації, які було замасковано перед використанням алгоритму (див. «Початкове виявлення нейтральних мутацій»)

**Додаткові критерії для кінцевої класифікації за рівнем довіри**

Якщо початкові класи за рівнем довіри, обрані відповідно до статистичних граничних значень, суперечили переконливим доказам до цього аналізу, застосовували експертні правила та встановлений прецедент. Наскільки це можливо, оцінювання ґрунтувалася на наявних даних, і такі зміни було зведено до мінімуму. Якщо для перевизначення початкової класифікації за рівнем довіри використовували додаткові критерії, розглянуту мутацію було анотовано спеціальним критерієм, що застосовуються в таблицях мутацій. Підстави для цих змін і скорочення для кожного критерію описано нижче.

*Група 1 (Асоційовані з Р):*

1. Дві «прикордонні» мутації резистентності в гені rpoB (L430P та H445N) було включено до групи 1, хоча під час початкової класифікації за рівнем довіри їх було віднесено в групу 3. У попередніх документах ВООЗ прямо вказується, що ці мутації є підтвердженими маркерами резистентності, не вимагають підтвердження фенотипічним ТМЧ, і що їхнє виявлення замінює чутливий результат фенотипічного ТМЧ (4).

*Група 2 (Асоційовані з Р — Проміжні):*

1. Тільки набір даних УСІ: Мутації ступеня 1, які відповідали критеріям для групи 1 під час первинної класифікації за рівнем довіри, тільки тому, що набір даних УСІ містив методи, не схвалені ВООЗ
2. Прогон 2: Мутації ступеня 1, що відповідали критеріям групи 1 тільки під час первинної класифікації за рівнем довіри під час прогону 2 алгоритмічного методу (тобто після маскування мутацій, класифікованих як нейтральні під час прогону 1).
3. Ступінь 2: Мутації ступеня 2, які відповідали критеріям групи 1 під час первинної класифікації за рівнем довіри (тобто мутації, засновані на алгоритмічних рішеннях щодо мутацій ступеня 1). Це не застосовувалося до жодної з мутацій в цьому аналізі.
4. Попередня настанова ВООЗ («Попер. ВООЗ»): усі мутації, перелічені Miotto та ін. як асоційовані з резистентністю після коригування Р-значень для CAP, LFX та STM. Miotto та ін. сформували фундамент настанови ВООЗ з секвенування наступного покоління 2018 року, яку використовували для аналізу даних ПГС, отриманих в епіднаглядових дослідженнях (6, 12, 36).
5. Схвалені ВООЗ генотипічні тести для ТМЧ («Схвал. ВООЗ гТМЧ»): будь-які мутації, що безпосередньо інтерпретуються як маркери резистентності в схваленому ВООЗ тесті. До них належали мутація gyrB N499D, яка безпосередньо виявляється зондом мутацій у тесті GenoType MTBDRsl V2.0, а також мутація rrs c1402t,

яка безпосередньо інтерпретується тестом Xpert MTB/XDR як маркер резистентності до AMK (4, 17, 29)5. Це правило не використовували для переведення у вищу групу мутацій, які не відповідали критеріям класифікації, коли висновок щодо них було зроблено та безпосередньо не виявлено за допомогою зонда для тесту, схваленого ВООЗ (приміром, будь-який висновок щодо мутації в кодонах gyrB 497–502 робиться на основі відсутності зв'язування зонда). З огляду на те, що ділянки зв'язування деяких зондів у тестах виробництва Hain не було розголошено, ми не змогли відзначити деякі передбачувані мутації (наприклад, деякі мутації промотора eis (17)). Оскільки компанія-виробник Molbio не опублікувала цю інформацію для тесту Truenat MTB-RIF Dx, цей тест не міг бути включений в аналіз (4).

1. Експертне правило щодо ДВРР («ДВРР»): Будь-яка несинонімічна мутація або індел у ДВРР гена rpoB (4).
2. Експертне правило перехресної резистентності FQ («П-Р FQ»): Будь-яку мутацію в гені gyrA або gyrB групи 1 або 2 для LFX під час первинної класифікації за рівнем довіри, яка також потрапила в групу 3 для MFX під час первинної класифікації за рівнем довіри, було переведено вище до групи 2 або навпаки.
3. Експертне правило ВФ («ВФ»): Будь-який передчасний стоп-кодон (тобто нонсенс-мутація) або індел у кодувальних ділянках генів ethA (ETO), gid (STM), katG (INH) та pncA (PZA) вважався мутацією групи 2 для цього препарату. Механізми, за допомогою яких мутації ВФ у цих генах спричиняють резистентність, добре вивчено, і не спостерігалося епістатичних взаємодій, що могли б зробити ізоляти з мутацією ВФ в одному з цих генів чутливим (23, 27, 28, 54, 64, 68, 104, 105).
4. Експертне правило щодо доказів у науковій літературі («Літ.»): Це правило було використано для підтримки класифікації мутації pncA I31T як такої, що є мутацією медикаментозної чутливості групи 2 для PZA (28).

*Група 4 (Не асоційовані з Р — Проміжні):*

1. Попередня настанова ВООЗ: мутації, раніше задокументовані як «Не асоційовані з Р» (6, 12), які не відповідали критеріям для груп 1, 2 чи 5.
2. Експертне правило щодо доказів у науковій літературі («Літ.»): Мутації, раніше задокументовані як «Не асоційовані з Р», які часто зустрічаються за деяких умов, було включено в групу 4:

а) Мутації, які неможна було класифікувати як нейтральні в наборах даних ПОТОЧНІ або ПОТОЧНІ + МИНУЛІ, які було класифіковано як нейтральні згідно з Merker та ін. (8) відповідно до даних фенотипічного ТМЧ, і, отже, замасковано перед використанням алгоритмічного методу.

б) мутації gyrA T80A та A90G, тому що вони поширені в генотипі населення Уганди (6, 15).

5 S. Chakravorty. Особиста заява (Personal communication), 2021.

**Надавачі даних**

**Solange Alves Vinhas**, Федеральний університет Еспіріту-Санту, Віторія, Бразилія; **Jason Andrew**, Медичний факультет Стенфордського університету, Стенфорд (штат Каліфорнія), США; **Simone Battaglia**, Науковий інститут Сан-Рафаелі, Мілан, Італія; **Marcel Behr**, Центр охорони здоров'я Університету Макгілла, Монреаль, Канада; **Emanuele Borroni**, Науковий інститут Сан-Рафаелі, Мілан, Італія; **Andrea Cabibbe**, Науковий інститут Сан-Рафаелі, Мілан, Італія; **Joshua Carter**, Оксфордський університет, Велика Британія; **Angkana Chaiprasert**, Університет Магідол, Бангкок, Таїланд; **Alvaro Chiner-Oms**, Інститут біомедицини Валенсії, Іспанія; **Joconiah Chirenda**, Університет Зімбабве, Хараре, Зімбабве; **Daniela Cirillo**, Науковий інститут Сан-Рафаелі, Мілан, Італія; **Pauline Claxton**, Шотландська референс-лабораторія з мікобактерій, Единбург, Велика Британія; **David Clifton**, Оксфордський університет, Велика Британія; **Ted Cohen**, Єльський університет, Нью-Гейвен (штат Коннектикут), США; **Iñaki Comas**, Інститут біомедицини Валенсії, Іспанія; **Tom Connor**, Державна служба охорони здоров'я Уельсу, Кардіфф, Велика Британія; **Marcelo Cordeiro dos Santos**, Фонд тропічної медицини доктора Ейтора Вієйра Дорадо, Манаус, Бразилія; **Jorge Coronel**, Лондонська школа гігієни та тропічної медицини й Перуанський університет Каетано Ередіа, Ліма, Перу; **Julio Croda**, Федеральний університет Мату-Гросу-ду-Сул, Кампу-Гранді, Бразилія; **Derrick Crook**, Оксфордський університет, Велика Британія; **Keertan Dheda**, Кейптаунський університет, Кейптаун, Південно-Африканська Республіка; **Sarah Dunstan**, Мельбурнський університет, Австралія; **Tatiana Dutra**, Федеральний університет Ріо-де-Жанейро, Бразилія; **Sarah Earle**, Оксфордський університет, Велика Британія; **Vincent Escuyer**, Департамент охорони здоров'я штату Нью-Йорк, Олбані (штат Нью-Йорк), США; **Kiatichi Faksri**, Університет Кхон Каєн, Кхон Каєн, Таїланд; **Maha Farhat**, Гарвардська медична школа, Бостон (штат Массачусетс), США; **Lucilaine Ferrazoli**, Інститут Адольфо Лутца, Сан-Паулу, Бразилія; **Philip Fowler**, Оксфордський університет, Велика Британія; **Sebastien Gagneux**, Швейцарський інститут тропіків і громадського здоров'я, Базель, Швейцарія; **Neel Gandhi**, Університет Еморі, Атланта (штат Джорджія), США; **George Gao**, Центр з контролю захворювань Китаю, Пекін, Китай; **Jennifer Gardy**, Університет Британської Колумбії, Ванкувер, Канада; **Amy Gaskin**, Державна служба охорони здоров'я Уельсу, Кардіфф, Велика Британія; **Arash Ghodousi**, Науковий інститут Сан-Рафаелі, Мілан, Італія; **Ana Gibertoni Cruz**, Оксфордський університет, Велика Британія; **Simon Grandjean Lapierre**, Інститут Пастера Мадагаскару, Антананаріву, Мадагаскар; **Jennifer Guthrie**, Державна служба охорони здоров'я провінції Онтаріо, Торонто, Канада; **Tanya Halse**, Департамент охорони здоров'я штату Нью-Йорк, Олбані, США; **Guangxue He**, Центр з контролю захворювань Китаю, Пекін, Китай; **Harald Hoffmann**, Інститут мікробіології та лабораторної медицини, Гаутінг, Німеччина; **Kathryn Holt**, Університет Монаша, Мельбурн, Австралія; **Sarah Hoosdally**, Оксфордський університет, Велика Британія; **Martin Hunt**, Європейський інститут біоінформатики, Лондон, Велика Британія; **Stella Huo**, Каліфорнійський університет у Сан-Франциско (штат Каліфорнія), США; **Zamin Iqbal**, Європейський інститут біоінформатики, Лондон, Велика Британія; **Frances Jamieson**, Державна служба охорони здоров'я провінції Онтаріо, Торонто, Канада (на пенсії); **Lisa Jarrett**, Служба громадського здоров'я Англії, Бірмінгем, Велика Британія; **Bouke de Jong**, Інститут тропічної медицини, Антверпен, Бельгія; **Lavania Joseph**, Національний інститут із вивчення інфекційних захворювань, Преторія, Південно-Африканська Республіка; **Ruwen Jou**, Центр з контролю захворювань Тайваню, Тайбей, Тайвань (Китай); **Priti Kambli**, доктор філософії, Національна лікарня «Гіндуджа» та Медико-дослідний

центр, Мумбаї, Індія; **Rukhsar Khot**, доктор філософії, Національна лікарня «Гіндуджа» та Медико-дослідний центр, Мумбаї, Індія; **HeeJin Kim**, Корейський інститут із вивчення туберкульозу, Сеул, Південна Корея; **Jeff Knaggs**, Європейський інститут біоінформатики, Лондон, Велика Британія; **Anastasia Koch**, Кейптаунський університет, Південно-Африканська Республіка; **Thomas Kohl**, Дослідницький центр міста Борстель, Німеччина; **Samaneh Kouchaki**, Оксфордський університет, Велика Британія; **Afrânio Kritski**, Федеральний університет Ріо-де-Жанейро, Бразилія; **Julianna Kus**, Державна служба охорони здоров'я провінції Онтаріо, Торонто, Канада; **Alexander Lachapelle**, Оксфордський університет, Велика Британія; **Ajit Lalvani**, Імперський коледж Лондона, Велика Британія; **Pascal Lapierre**, Департамент охорони здоров'я штату Нью-Йорк, Олбані (штат Нью-Йорк), США; **Ian Laurenson**, Шотландська референс-лабораторія з мікобактерій, Единбург, Велика Британія; **Brice Letcher**, Європейський інститут біоінформатики, Лондон, Велика Британія; Ван-Сюань Лінь, Центр з контролю захворювань Тайваню, Тайбей, Тайвань (Китай); **Chunfa Liu**, Центр з контролю захворювань Китаю, Пекін, Китай; **Maria Lucia Rossetti**, Центр наукового та технологічного розвитку, Порту-Алегрі, Бразилія; **Maria Luiza Bazzo**, Федеральний університет Санта-Катаріни, Флоріанополіс, Бразилія; **Aijing Ma**, Центр з контролю захворювань Китаю, Пекін, Китай; **Juliana Maira Watanabe Pinhata**, Інститут Адольфо Лутца, Сан-Паулу, Бразилія; **Kerri Malone**, Європейський інститут біоінформатики, Лондон, Велика Британія; **Ayan Mandal**, Фонд медичних досліджень, Мумбаї, Індія; **Flora Martinez**, Федеральний університет Гранд-Дурадос, Бразилія; **Neil Martinson**, Університет Вітватерсранда, Йоганнесбург, Південно-Африканська Республіка; **Daniela Matias**, Державна служба охорони здоров'я Англії, Бірмінгем, Велика Британія; **Vidya Mave**, Медичний коледж Бі Джей, Пуна, Індія; **Conor Meehan**, Бредфордський університет, Бредфорд, Велика Британія; **Fabrizio Menardo**, Швейцарський інститут тропіків і громадського здоров'я, Базель, Швейцарія; **Carl Mendel**, Альянс із туберкульозу, Лондон, Велика Британія (на пенсії); **Matthias Merker**, Дослідницький центр міста Борстель, Німеччина; **James Millard**, Африканський науково-дослідний інститут охорони здоров'я, Дурбан, Південно-Африканська Республіка; **Paolo Miotto**, Науковий інститут Сан-Рафаелі, Мілан, Італія; **Nerges Mistry**, Фонд медичних досліджень, Мумбаї, Індія; **David Moore**, Лондонська школа гігієни та тропічної медицини й Перуанський університет Каетано 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, Білтховен, Нідерланди; **Isabela Neves de Almeida**, Федеральний університет Мінас-Жерайс, Белу-Орізонті, Бразилія; **Dumisani Ngcamu**, Національний інститут із вивчення інфекційних захворювань, Преторія, Південно-Африканська Республіка; **Hoang Ngoc Nhung**, Відділення клінічних досліджень Оксфордського університету, Хошимін, В'єтнам; **Stefan Niemann**, Дослідницький центр міста Борстель, Німеччина; **Kayzad Nilgiriwala**, Фонд медичних досліджень, Мумбаї, Індія; **Camus Nimmo**, Університетський коледж Лондона, Велика Британія; **Nana Okozi**, Національний інститут із вивчення інфекційних захворювань, Преторія, Південно-Африканська Республіка; **Shaheed Vally Omar**, Національний інститут із вивчення інфекційних захворювань, Преторія, Південно-Африканська Республіка; **Rick Ong Twee Hee**, Національний університет Сингапуру, Сингапур; **Moises Palaci**, Федеральний університет Еспіріту-Санту, Віторія, Бразилія; **Nicholas Paton**, Національний університет Сингапуру, Сингапур; **Tim Peto**, Оксфордський університет, Велика Британія; **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 Мадагаскару, Антананаріву, Мадагаскар; **Niaina Rakotosamimanana**, Інститут Пастера Мадагаскару, Антананаріву, Мадагаскар; **Priti Ratho**, Державна служба охорони здоров'я Англії, Бірмінгем, Велика Британія; **Elis Regina Dalla Costa**, Центр науково-технічного розвитку, Порту-Алегрі, Бразилія; **Camilla Rodrigues**, доктор філософії, Національна лікарня «Гіндуджа» та Медико-дослідний центр, Мумбаї, Індія; **Tom Rogers**, Трініті-коледж, Дублін, Ірландія; **Alex Rosenthal**, Національні інститути охорони здоров'я, Бетесда (штат Мериленд), США; **Emma Roycroft**, лікарня Сент-Джеймс, Дублін, Ірландія; **Richard Salvato**, Центр науки та технологічного

розвитку, Порту-Алегрі, Бразилія; **Marco Schito**, Інститут критичного шляху, Тускон (штат Аризона), США; **Sanchi Shah**, Фонд медичних досліджень, Мумбаї, Індія; **Joseph Shea**, Департамент охорони здоров'я штату Нью-Йорк, Олбані (штат Нью-Йорк), США; **Soyoun Shin**, Корейський інститут із вивчення туберкульозу, Сеул, Південна 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**, Державна служба охорони здоров'я Англії, Бірмінгем, Велика Британія; **Walter Solano**, Лондонська школа гігієни та тропічної медицини й Перуанський університет Каетано Ередіа, Ліма, Перу; **Dick van Soolingen**, Національний інститут громадського здоров'я та довкілля, Білтховен, Нідерланди; **Mel Spigelman**, Альянс з ТБ, Нью-Йорк (штат Нью-Йорк), США; **Silvana Spindola de Miranda**, Федеральний університет Мінас-Жерайс, Белу-Орізонті, Бразилія; **Andrea Spitaleri**, Науковий інститут Сан-Рафаелі, Мілан, Італія; **Prapaporn Srilohasin**, Університет Магідол, 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**, доктор філософії, Національна лікарня «Гіндуджа» та Медико-дослідний центр, Мумбаї, Індія; **Sabira Tahsee**, Національна програма боротьби з туберкульозом, Ісламабад, Пакистан; **Jill Taylor**, Асоціація державних лабораторій здоров'я, Сілвер-Спрінг (штат Мериленд), США; **Grant Theron**, Стелленбошський університет, Кейптаун, Південно-Африканська Республіка; **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-Рафаелі, Мілан, Італія; **Annelies Van Ri**, Університет Антверпена, Бельгія; **Mirela Verza**, Федеральний університет Санта-Катаріни, Флоріанополіс, Бразилія; **Timothy Walker**, Відділ клінічних досліджень Оксфордського університету, Хошимін, В'єтнам; **Sarah Walker**, Оксфордський університет, Велика Британія; **Rob Warren**, Стелленбошський університет, Кейптаун, Південно-Африканська Республіка; **Jim Werngren**, Державне агентство з охорони здоров'я, Стокгольм, Швеція; **Jim Werngren**, Університет Кейптауна, Імперський коледж Лондона та Інститут Френсіса Кріка, Південно-Африканська Республіка; **Daniel Wilson**, Оксфордський університет, Велика Британія; **Penelope Wintringer**, Європейський інститут біоінформатики, Лондон, Велика Британія; **Yu-Xin Xiao**, Центр з контролю захворювань Тайваню, Тайбей, Тайвань (Китай); **Yang Yang**, Оксфордський університет, Велика Британія; **Zhao Yanlin**, Національна референс-лабораторія з туберкульозу, Центр контролю захворювань Китаю, Китай; **Shen Yuan Yao**, Національний інститут із вивчення інфекційних захворювань, Преторія, Південно-Африканська Республіка; **Baoli Zhu**, Інститут мікробіології, Академія Наук Китаю, Пекін, Китай.

**** **Список використаної літератури**

1. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/ iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf, accessed 10 January 2021).
2. Mohamed S, Köser CU, Salfnger M, Sougakoff W, Heysell SK. Targeted next-generation sequencing: a Swiss army knife for mycobacterial diagnostics? Eur Respir J. 2021;57:2004077.
3. Global tuberculosis report 2013. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/ iris/bitstream/handle/10665/91355/9789241564656\_eng.pdf, accessed 12 April 2021).
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/rest/bitstreams/1330649/retrieve, accessed 5 February 2021).
5. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020 https://apps.who.int/iris/rest/ bitstreams/1284635/retrieve (accessed 30 June 2020).
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;50:1701354.
7. 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;75:2031-43.
8. Merker M, Kohl TA, Barilar I, Andres S, Fowler PW, Chryssanthou E et al. Phylogenetically informative mutations in genes implicated in antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex. Genome Med. 2020;12:27.
9. Schön T, Miotto P, Köser CU, Viveiros M, Böttger E, Cambau E. *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistance testing: challenges, recent developments and perspectives. Clin Microbiol Infect. 2017;23:154-60.
10. 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;69:331-42.
11. Walker TM, Kohl TA, Omar SV, Hedge J, Del Ojo Elias C, Bradley P et al. Modernizing Medical Microbiology Informatics G. Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2015;15:1193-202.
12. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide (WHO/CDS/TB/2018.19). Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf, accessed 20 September 2018).
13. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.5). Geneva: World Health Organization; 2018 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/260470/1/WHO-CDS-TB-2018.5-eng.pdf, accessed 10 January 2021).
14. Meeting report of the WHO expert consultation on the defnition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/ iris/rest/bitstreams/1327986/retrieve, accessed 26 January 2021).
15. 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 fuoroquinolone resistance results with the Hain GenoType MTBDRs/ assays. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61:e02169-16.
16. Line probe assays for drug-resistant tuberculosis detection. Interpretation and reporting guide for laboratory staf and clinicians. Geneva: Global Laboratory Initiative, World Health organization; 2018 (http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/LPA\_test\_web\_ready.pdf (accessed 2 November 2018).
17. Interpretation guide for GenoType MTBDRp/us VER 2.0 and GenoType MTBDRs/ VER 2.0. A technical guidance document developed by the European Laboratory Initiative. Version 1.0. Copenhagen: World Health Organization Regional Ofce for Europe; 2020 (https://openwho.org/courses/multi-drug-resistant-tb, accessed 9 May 2020).
18. 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;23:167-72.
19. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.24). Geneva: World Health Organization; 2018 (http://apps.who.int/iris/ bitstream/handle/10665/275469/9789241514842-eng.pdf, accessed 17 November 2018).
20. Köser CU, Georghiou SB, Schön T, Salfnger M. On the consequences of poorly defned breakpoints for rifampin susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex. J Clin Microbiol. 2021;59:e02328-20.
21. Ando H, Miyoshi-Akiyama T, Watanabe S, Kirikae T. A silent mutation in *mabA* confers isoniazid resistance on *Mycobacterium tuberculosis.* Mol Microbiol. 2014;91:538-47.
22. Ando H, Kondo Y, Suetake T, Toyota E, Kato S, Mori T et al. Identifcation of *katG* mutations associated with high-level isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis.* Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:1793-9.
23. 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;79:1615-28.
24. Saf 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-|3-D-arabinose biosynthetic and utilization pathway genes. Nat Genet. 2013;45:1190-7.
25. Gygli SM, Keller PM, Ballif M, Blochliger N, Homke R, Reinhard M et al. Whole-genome sequencing for drug resistance profle prediction in *Mycobacterium tuberculosis.* Antimicrob Agents Chemother. 2019;63:e02175-18.
26. Nonghanphithak D, Kaewprasert O, Chaiyachat 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:e0244829.
27. Lamont EA, Dillon NA, Baughn AD. The bewildering antitubercular action of pyrazinamide. Microbiol Mol Biol Rev. 2020;84:e00070-19.
28. Köser CU, Cirillo DM, Miotto P. How to optimally combine genotypic and phenotypic drug susceptibility testing methods for pyrazinamide. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64:e01003-20.
29. Willby MJ, Wijkander M, Havumaki J, Johnson K, Werngren J, Hofner 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:e01871-17.
30. Whitfeld MG, Warren RM, Streicher EM, Sampson SL, Sirgel FA, van Helden PD et al. Mycobacterium tuberculosis pncA polymorphisms that do not confer pyrazinamide resistance at a breakpoint concentration of 100 micrograms per milliliter in MGIT. J Clin Microbiol. 2015;53:3633–5.
31. Modlin SJ, Marbach T, Werngren J, Mansjo M, Hofner SE, Valafar F. Atypical genetic basis of pyrazinamide resistance in mono-resistant Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65:e01916-20.
32. Tagliani E, Hassan MO, Waberi Y, De Filippo MR, Falzon D, Dean A et al. Culture and next-generation sequencing-based drug susceptibility testing unveil high levels of drug-resistant-TB in Djibouti: results from the frst national survey. Sci Rep. 2017;7:17672.
33. 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;69:2003–10.
34. Feuerriegel S, Köser CU, Richter E, Niemann S. Mycobacterium canettii is intrinsically resistant to both pyrazinamide and pyrazinoic acid. J Antimicrob Chemother. 2013;68:1439–40.
35. Loiseau C, Brites D, Moser I, Coll F, Pourcel C, Robbe-Austerman S et al. Revised interpretation of the Hain Lifescience GenoType MTBC to diferentiate Mycobacterium canettii and members of the Mycobacterium tuberculosis complex. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63:e00159-19.
36. Zignol M, Cabibbe AM, Dean AS, Glaziou P, Alikhanova N, Ama C et al. Genetic sequencing for surveillance of drug resistance in tuberculosis in highly endemic countries: a multi-country population-based surveillance study. Lancet Infect Dis. 2018;18:675–83.
37. CRyPTIC Consortium and the 100000 Genomes Project, Allix-Beguec C, Arandjelovic I, Bi L, Beckert P, Bonnet M, Bradley P et al. Prediction of susceptibility to frst-line tuberculosis drugs by DNA sequencing. N Engl J Med. 2018;379:1403–15.
38. Ektefaie Y, Dixit A, Freschi L, Farhat MR. Globally diverse Mycobacterium tuberculosis resistance acquisition: a retrospective geographical and temporal analysis of whole genome sequences. Lancet Microbiol. 2021;2:e96-e104.
39. Matrat S, Veziris N, Mayer C, Jarlier V, Trufot-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 fuoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:4170–3.
40. Maruri F, Sterling TR, Kaiga AW, Blackman A, van der Heijden YF, Mayer C et al. A systematic review of gyrase mutations associated with fuoroquinolone-resistant Mycobacterium tuberculosis and a proposed gyrase numbering system. J Antimicrob Chemother. 2012;67:819–31.
41. Disratthakit A, Prammananan T, Tribuddharat C, Thaipisuttikul I, Doi N, Leechawengwongs M et al. Role of gyrB mutations in pre-extensively and extensively drug-resistant tuberculosis in Thai clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:5189–97.
42. Köser CU, Ellington MJ, Peacock SJ. Whole-genome sequencing to control antimicrobial resistance. Trends Genet. 2014;30:401–7.
43. CRyPTIC Consortium, Fowler PW. Epidemiological cutof values for a 96-well broth microdilution plate for high-throughput research antibiotic susceptibility testing of M. tuberculosis. medRxiv 2021 (https://doi.org/10.1101/2021.02.24.21252386, accessed 9 March 2021).
44. Nimmo C, Brien K, Millard J, Grant AD, Padayatchi N, Pym AS et al. Dynamics of within-host Mycobacterium tuberculosis diversity and heteroresistance during treatment. EBioMedicine. 2020;55:102747.
45. Mokrousov I, Akhmedova G, Molchanov V, Fundovnaya E, Kozlova E, Ostankova Y et al. Frequent acquisition of bedaquiline resistance by epidemic extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains in Russia during long-term treatment. Clin Microbiol Infect. 2021;27:478–80.
46. 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;12:104.
47. 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;55:1902383.
48. 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:e1008287.
49. Rifat D, Li SY, Ioerger 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:e01948-20.
50. 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:e01304-20.
51. Cao Y, Parmar H, Gaur RL, Lieu D, Raghunath S, Via N et al. Xpert MTB/XDR: A ten-color refex assay suitable for point of care settings to detect isoniazid-, fuoroquinolone-, and second-line injectable drug-resistance directly from Mycobacterium tuberculosis positive sputum. J Clin Microbiol. 2021; 59: e02314-20.
52. GenoType MTBDRsl VER 2.0. Instructions for use. IFU-317A-04. Tübingen: Hain Lifescience; 2017 (https://www.hain-lifescience.de/include\_datei/kundenmodule/packungsbeilage/download. php?id=2020, accessed 28 February 2021).
53. Katsukawa C, Tamaru A, Miyata Y, Abe C, Makino M, Suzuki Y. Characterization of the rpsL and rrs genes of streptomycin-resistant clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis in Japan. J Appl Microbiol. 1997;83:634–40.
54. Okamoto S, Tamaru A, Nakajima C, Nishimura K, Tanaka Y, Tokuyama S et al. Loss of a conserved 7-methylguanosine modifcation in 16S rRNA confers low-level streptomycin resistance in bacteria. Mol Microbiol. 2007;63:1096–106.
55. Feuerriegel S, Oberhauser B, George AG, Dafae F, Richter E, Rüsch-Gerdes S et al. Sequence analysis for detection of frst-line drug resistance in Mycobacterium tuberculosis strains from a high-incidence setting. BMC Microbiol. 2012;12:90.
56. 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;70:686–96.
57. Malinga L, Brand J, Olorunju S, Stoltz A, van der Walt M. Molecular analysis of genetic mutations among cross-resistant second-line injectable drugs reveals a new resistant mutation in Mycobacterium tuberculosis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016;85:433–7.
58. Daum LT, Rodriguez JD, Worthy SA, Ismail NA, Omar SV, Dreyer AW et al. Next-generation Ion Torrent sequencing of drug resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis strains. J Clin Microbiol. 2012;50:3831–7.
59. Ahmad S, Mokaddas E, Al-Mutairi N, Eldeen HS, Mohammadi S. Discordance across phenotypic and molecular methods for drug susceptibility testing of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in a low TB incidence country. PLoS One. 2016;11:e0153563.
60. Umar FF, Husain DR, Hatta MM, Natzir RR, Sjahril RS, Dwiyanti RR et al. Molecular characterisation of mutations associated with resistance to frst- and second-line drugs among Indonesian patients with tuberculosis. J Taibah Univ Med Sci. 2020;15:54–8.
61. Yeh KC, To KY, Sun SW, Wu MC, Lin TY, Chen CC. Point mutations in the chloroplast 16s rRNA gene confer streptomycin resistance in Nicotiana plumbaginifolia. Curr Genet. 1994;26:132–5.
62. Gregory ST, Dahlberg AE. Genetic and structural analysis of base substitutions in the central pseudoknot of Thermus thermophilus 16S ribosomal RNA. RNA. 2009;15:215–23.
63. Demirci H, Murphy FV, Murphy EL, Connetti JL, Dahlberg AE, Jogl G et al. Structural analysis of base substitutions in Thermus thermophilus 16S rRNA conferring streptomycin resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:4308–17.
64. Wong SY, Lee JS, Kwak HK, Via LE, Boshof HI, Barry CE. Mutations in gidB confer low-level streptomycin resistance in Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:2515–22.
65. 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:e00860-20.
66. Victor T, van Rie A, Jordaan A, Richardson M, van Der Spuy G, Beyers N et al. Sequence polymorphism in the rrs gene of Mycobacterium tuberculosis is deeply rooted within an evolutionary clade and is not associated with streptomycin resistance. J Clin Microbiol. 2001;39:4184–6.
67. Vilchèze C, Jacobs WR Jr. Resistance to isoniazid and ethionamide in Mycobacterium tuberculosis: Genes, mutations, and causalities. Microbiol Spectr. 2014;2:MGM2–0014–2013.
68. 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;23:666–77.
69. Xpert® MTB/XDR. GXMTB/XDR-10. 302–3514, Rev. B. Sunnyvale (CA): Cepheid; 2020.
70. Leford MJ, Mitchison DA. Comparison of methods for testing the sensitivity of Mycobacterium tuberculosis to ethionamide. Tubercle. 1966;47:250–61.
71. 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;12:1027–9.
72. 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 ioniazid and ethionamide in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:7805–10.
73. 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 diferent underlying resistance mechanisms. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63:e00092-19.
74. 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:e01575-17.
75. Rancoita PMV, Cugnata F, Gibertoni Cruz AL, Borroni E, Hoosdally SJ, Walker TM et al. Validating a 14-drug microtitre plate containing bedaquiline and delamanid for large-scale research susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62:e00344-18.
76. Seq&Treat. Geneva: Foundation for Innovative New Diagnostics; 2021 (https://www.fnddx.org/tb/ seq-treat, accessed 13 April 2021).
77. 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, accessed 20 March 2021).
78. Martin L, Coronel J, Faulx D, Valdez M, Metzler M, Crudder C et al. A feld evaluation of the Hardy TB MODS Kit™ for the rapid phenotypic diagnosis of tuberculosis and multi-drug resistant tuberculosis. PLoS One. 2014;9:e107258.
79. Guidelines for drug susceptibility testing for second-line anti-tuberculosis drugs for dots-plus (WHO/ CDS/TB/2001.288). Geneva: World Health Organization; 2001 (https://apps.who.int/iris/bitstream/ handle/10665/83807/WHO\_CDS\_TB\_2001.288\_eng.pdf, accessed 15.2.2020).
80. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs (WHO/ HTM/TB/2008.392). Geneva: World Health Organization; 2008 (http://apps.who.int/iris/bitstream/ handle/10665/70500/WHO\_HTM\_TB\_2008.392\_eng.pdf, accessed 10 January 2021).
81. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2014.11). Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who. int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809\_eng.pdf, accessed 12 January 2020).
82. Performance standards for susceptibility testing of mycobacteria, Nocardia spp., and other aerobic actinomycetes (CLSI supplement M62). Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
83. 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;9:11826.
84. Li H. Aligning sequence reads, clone sequences and assembly contigs with BWA-MEM. arXiv. 2013:1303.3997.
85. Bolger AM, Lohse M, Usadel B. Trimmomatic: a fexible trimmer for Illumina sequence data. Bioinformatics. 2014;30:2114–20.
86. Li H, Handsaker B, Wysoker A, Fennell T, Ruan J, Homer N et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. Bioinformatics. 2009;25:2078–9.
87. Iqbal Z, Turner I, McVean G. High-throughput microbial population genomics using the Cortex variation assembler. Bioinformatics. 2013;29:275–6.
88. Li H. Minimap2: pairwise alignment for nucleotide sequences. Bioinformatics. 2018;34:3094–100.
89. Marçais G, Delcher AL, Phillippy AM, Coston R, Salzberg SL, Zimin A. MUMmer4: A fast and versatile genome alignment system. PLoS Comput Biol. 2018;14:e1005944.
90. Dorfman R. The detection of defective members of large populations. Ann Math Stat. 1943;14:436–40.
91. Aldridge M, Baldassini L, Johnson O. Group testing algorithms: bounds and simulations. IEEE Trans Inf Theory. 2014;60:3671–87.
92. 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;93:13212–6.
93. 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;49:708–20.
94. Vilchèze C, Av-Gay Y, Barnes SW, Larsen MH, Walker JR, Glynne RJ et al. Coresistance to isoniazid and ethionamide maps to mycothiol biosynthetic genes in Mycobacterium bovis. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:4422–3.
95. 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;10:2128.
96. Liu J, Shi W, Zhang S, Hao X, Maslov DA, Shur KV et al. Mutations in efux pump Rv1258c (Tap) cause resistance to pyrazinamide, isoniazid, and streptomycin in M. tuberculosis. Front Microbiol. 2019;10:216.
97. 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;299:269–80.
98. Plinke C, Cox HS, Zarkua N, Karimovich HA, Braker K, Diel R et al. embCAB sequence variation among ethambutol-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates without embB306 mutation. J Antimicrob Chemother. 2010;65:1359–67.
99. Scorpio A, Zhang Y. Mutations in pncA, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in tubercle bacillus. Nat Med. 1996;2:662–7.
100. 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;11:1661.
101. 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;57:1857–65.
102. Dover LG, Alahari A, Gratraud P, Gomes JM, Bhowruth V, Reynolds RC et al. EthA, a common activator of thiocarbamide-containing drugs acting on diferent mycobacterial targets. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:1055–63.
103. Walker TM, Merker M, Knoblauch AM, Helbling P, Schoch OD, van der Werf MJ et al. A cluster of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis among patients arriving in Europe from the Horn of Africa: a molecular epidemiological study. Lancet Infect Dis. 2018;18:431–40.
104. Zhang Y, Heym B, Allen B, Young D, Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of Mycobacterium tuberculosis. Nature. 1992;358:591–3.
105. 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;57:6311–8.



**Всесвітня організація охорони здоров’я**

Для отримання додаткової інформації, будь ласка, зверніться до:

**Всесвітня організація охорони здоров’я**

20, Avenue Appia CH-1211 Geneva 27 Switzerland

Глобальна програма з туберкульозу,

Вебсайт: www.who.int/tb

**G**