

Prettuberkulozes līdzekļu blakusparādības ietekmējošo ģenētisko faktoru izpēte bērnu tuberkulozes gadījumā

Viktorija Igumnova^{1,2}, Ilva Pole^{2,3}, Valentīna Čaplīgina²,
Iveta Ozere^{4,3}, Dace Bandere¹, Renāte Ranka^{1,2}

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Farmācijas ķīmijas katedra, Latvija

² Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs

³ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, stacionārs
"Tuberkulozes un plaušu slimību centrs", Latvija

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Infektoloģijas un dermatoloģijas katedra, Latvija

Ievads. Latvijā 2015. gadā bija reģistrēts 621 jauns tuberkulozes (TB) gadījums, 28 no tiem bija reģistrēti bērniem un pusaudžiem. Tuberkulozes terapijas laikā pacientiem var novērot zāļu blakusparādības, tai skaitā hepatotoksicitāti, kuru dēļ terapiju var nākties atcelt. Blakusparādību risks ir saistīts ar dažādiem faktoriem, arī ar variācijām prettuberkulozes zāļu metabolizējošo enzīmu ģēnos, kas var ietekmēt attiecīgo zāļu vielu metabolisma ātrumu.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Noteikt izoniazīda metabolizējošo enzīmu *NAT2* (N-acetiltransferāze 2) un *GSTM1* (glutathiona-S-transferāze M1) kodējošo gēnu genotipus ar tuberkulozi slimiem bērniem. DNS izdalīšana veikta no mutes gļotādas epitēlija šūnām ar fenola-hloroform-izopropilspirta metodi. *GSTM1* nulles genotipa noteikšanai ir izmantota PCR metode un produktu analīze 1,5% agarozes gēlā. *NAT2* analīzei veikta gēna PCR amplifikācija, tad 1,093-bp garuma fragmentu ieklonēšana un sekvenčēšana. *NAT2* gēna sekvenču analīze un polimorfismu (SNP) identifikācija veikta ar *CodonCode Aligner*, kā reference izmantota cilvēka *NAT2* gēna sekvenču no *GenBank* datubāzes.

Rezultāti. Pētījumā tika iekļauti seši 6–14 gadus veci bērni, kuri saņēma pirmās rindas prettuberkulozes medikamentus (izoniazīdu, rifampicīnu, pirazinamīdu, etambutolu). Diviem pacientiem tika atcelta prettuberkulozes terapija hepatotoksicitātes dēļ. Alaninaminotransferāzes (ALAT) testa rādītāji tika noteikti pirms un pēc terapijas uzsākšanas. Vienam pacientam ALAT rādītājs pēc terapijas uzsākšanas bija 62 U/L, otrajam pacientam – 278 U/L. *NAT2* gēna SNP analīze atklāja, ka bērniem bija sastopami šādi lēnā metabolisma genotipi: *NAT2*6A/NAT2*5C*, *NAT2*5G/NAT2*6B*, *NAT2*6A/NAT2*6A* un *NAT2*6A/NAT2*5C*, kā arī vidējā ātruma genotipi *NAT2*13/NAT2*5B* un *NAT2*5B/NAT2*11A*. *GSTM1* nulles genotips tika identificēts pieciem bērniem. Abiem pacientiem ar hepatotoksicitāti tika noteikta lēnā *NAT2* acetilācijas enzīma genotips, kā arī *GSTM1* nulles genotips.

Secinājumi. Zāļu metabolisma gēnu variāciju pētījumi ir svarīgi iespējamo blakusparādību prognozēšanai un terapijas shēmas pielāgošanai katram konkrētam indivīdam.

Darbs ir izstrādāts ar VPP "BIOMEDICINA" atbalstu.