

СЛУЧАЙ ДИНАМИЧЕСКОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ КИШЕЧНИКА, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ВИНКРИСТИНА У РЕБЕНКА 5 ЛЕТ

С. С. Постников^{1,2}, В. А. Стрыков², М. Н. Костылева^{1,2}, Е. С. Ильина²,
* А. Н. Грацианская¹, А. Б. Строк²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российская Федерация, 119571, Москва, Ленинский проспект, д. 117

Резюме. Одним из ключевых ферментов, участвующих в I фазе биотрансформации ЛС, является цитохром P450 (CYP450), представленный преимущественно в печени. Винкристин метаболизируется в основном CYP3A5 (75 %) и в меньшей степени CYP3A4 (уровень которого снижен у детей). Низкая экспрессия (генотип CYP3A5*3) или даже отсутствие CYP3A5 (у 80 % населения Кавказа) и возрастное снижение активности CYP3A4 приводит к пятикратному уменьшению клиренса винкристина, его кумуляции и развитию нежелательной реакции (НР) — чаще всего периферической нейропатии, характерным признаком которой является снижение ахилловых рефлексов и дистальные парезы уже после 2–3-го введения препарата. В статье приводится случай редкой НР винкристина — поражение нервного аппарата кишечника с развитием динамической непроходимости. Возникшее осложнение терапии винкристином объяснено этно-зависимым снижением/отсутствием цитохрома P450 3A5, метаболизирующего винкристин, что приводит к кумуляции препарата.

Ключевые слова: нейробластома; опсоклонус-миоклонус; винкристин; цитохром P450 3A5; динамическая непроходимость; нежелательная реакция

Для цитирования: Постников СС, Стрыков ВА, Костылева МН, Ильина ЕС, Грацианская АН, Строк АБ. Случай динамической непроходимости кишечника, обусловленной индивидуальной непереносимостью винкристина у ребенка 5 лет. Безопасность и риск фармакотерапии 2018; 6(1): 32–35. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-32-35

* Контактное лицо: Грацианская Анна Николаевна annagrats@rambler.ru

THE CASE OF DYNAMIC INTESTINAL OBSTRUCTION, CAUSED BY AN INDIVIDUAL INTOLERANCE TO VINCRISTINE IN A CHILD OF 5 YEARS

S. S. Postnikov^{1,2}, V. A. Strykov², M. N. Kostyleva^{1,2}, E. S. Iina²,
* A. N. Gracianskaya¹, A. B. Strock²

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University
named after N.I. Pirogov» Ministry of Health of the Russian Federation,
1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution «Russian Children's Clinical Hospital»
Ministry of Health of the Russian Federation,
117 Leninsky prospect, Moscow 119571, Russian Federation

Abstract. One of the key enzymes involved in the first phase of biotransformation of drugs is cytochrome P450 (CYP450), represented predominantly in the liver. Vincristine is metabolized mainly by CYP3A5 (75 %) and to a lesser extent CYP3A4 (whose level is lower in children). Low expression (CYP3A5*3 genotype) or even absence of CYP3A5 (in 80 % of Caucasians) and an age-related decrease in CYP3A4 activity leads to a five-fold decrease in vincristine clearance, its cumulation and development of an undesirable side reaction (CPD) — most often peripheral neuropathy, but its characteristic feature is the reduction of achilles reflexes and distal paresis after 2–3 injections. The article presents a case of a rare side effect of vincristine — damage to the nervous apparatus of the intestine with the development of dynamic obstruction. The complication of vincristine therapy is explained by the ethno-dependent

decrease / absence of cytochrome P450 3A5, which metabolizes vincristine, which leads to cumulation of the drug.

Key words: neuroblastom; opsoklonus-myoelonus; vincristine; cytochrome P450 3A5; dynamic obstruction; undesirable side reaction

For citation: Postnikov SS, Strykov VA, Kostyleva MN, Ilina ES, Gracianskaya AN, Strock AB. The case of dynamic intestinal obstruction, caused by an individual intolerance to vincristine in a child of 5 years. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2018; 6(1): 32–35. DOI: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-32-35

* **Contact person:** Gracianskaya Anna N. annagrats@rambler.ru

Фармакогенетика изучает генетические основы индивидуальной чувствительности пациента к лекарственным средствам (ЛС), обусловленной, в частности, нарушением активности ферментов, отвечающих за биотрансформацию ЛС, а также исследует возникающие в этой связи патологические состояния, их профилактику и лечение.

Одной из ключевых ферментных систем, участвующих в 1-й фазе биотрансформации ЛС, является цитохром P450 (CYP450), представленный преимущественно в печени. Собственно, цитохром не один фермент, а кластер, суперсемейство, состоящее из 12 классов, и каждый из его членов обозначается буквами и цифрами, например CYP3A4, который метаболизирует около 50 % ЛС.

Винкристин метаболизируется в основном CYP3A5 (75 %) и в меньшей степени CYP3A4 (уровень которого снижен у детей). Низкая экспрессия (генотип CYP3A5*3) или даже отсутствие CYP3A5 (у 80 % жителей Кавказа) и возрастное снижение активности CYP3A4 приводит к пятикратному уменьшению клиренса винкристина, его кумуляции и развитию нежелательной реакции (НР) — чаще всего периферической нейропатии, а характерным ее признаком является снижение ахилловых рефлексов и дистальные парезы уже после 2–3 введений препарата [1–5].

Мы наблюдали в нашей клинике редкое проявление винкристин-индуцированной нейротоксичности — вегетативный (автономный) ее вариант с симптоматикой паралитической непроходимости из-за поражения нервного аппарата кишки — узлов мейснеровского и ауэрбаховского сплетений.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок К.А. 5 лет, дагестанка. Проходила лечение в Российской детской клинической больнице (РДКБ) по поводу заболевания опсоклонус-миоклонус, вызванного нейробластомой (паранеопластический синдром).

После оперативного вмешательства — удаления опухоли забрюшинного пространства

(низкодифференцированная нейробластома) были проведены 3 курса полихимиотерапии по протоколу NB-2004 блок № 5, при этом 2 последних курса включали винкристин 1,5 мг/м² — 1 день и 1,5 мг/м² — 1 день.

Через неделю после окончания 3-го курса у ребенка отмечалась задержка стула, вздутие живота, беспокойство, повторная рвота пенным содержимым с примесью желчи. На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости выявлены чаши Клойбера. Был выставлен диагноз динамической непроходимости кишечника и проведены мероприятия по ее устранению — пищевая разгрузка, коррекция электролитных нарушений, восполнение объема циркулирующей крови. Для стимуляции двигательной активности кишечника вначале применялся ингибитор холинэстеразы прозерин, но ввиду его низкой эффективности далее использовался стимулятор мотилиновых рецепторов эритромицин фосфат внутривенно [6].

ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Редкость поражения в данном случае, по-видимому, связана еще с одним генетическим дефектом.

Винкристин является субстратом Р-гликопротеина (Р-рр), который выполняет функцию своеобразного насоса, «выкачивающего» ЛС из клеток в просвет кишечника. Р-рр содержится в эндотелиоцитах всех гистогематических барьеров, в мембранах гепатоцитов и энтероцитов. Р-рр кодируется геном множественной лекарственной устойчивости MDR1 (ABCB1), а полиморфный маркер С3435Т этого гена может ассоциироваться с изменением фармакокинетики винкристина, в частности его кумуляцией в энтероцитах вследствие «поломки насоса» [7–11].

Таким образом, в данном случае мы, вероятно, имеем дело с двойным генетическим дефектом: этнозависимым нарушением экспрессии генов, отвечающих за метаболизм винкристина и генов, которые обуславлива-

ют элиминацию винкристина из энтероцитов. Оба процесса ведут к кумуляции препарата с проявлениями у нашего пациента в виде вегетативной нейропатии — паралитической (обратимой) непроходимости.

Авторы не заявили о конфликте интересов

The authors did not declare a conflict of interest

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bosilkovska M, Ing Lorenzini K, Uppugunduri CR, Desmeules J, Daali Y, Escher M. Severe vincristine-induced neuropathic pain in a CYP3A5 nonexpressor with reduced CYP3A4/5. Activity: case study. Clin Ther. 2016 Jan 1; 38(1): 216–220.
2. Saba N, Bhutan R, Nandy SK, Seal A. Differential interactions of cytochrome P450 3A5 and 3A4 with chemotherapeutic agent-vincristine: a comparative molecular dynamics study. Anticancer Agents Med Chem. 2015; 15(4): 475–483.
3. Renbarger JL, McCammack KC, Rouse CE, Hall SD. Effect of race on vincristine-associated neurotoxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. Pediatr Blood Cancer. 2008 Apr; 50(4): 769–771.
4. Sims RP. The effect of race on the CYP3A-mediated metabolism of vincristine in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. J Oncol Pharm Pract. 2016 Feb; 22(1): 76–81.
5. Авдеев СН, Аведисова АС, Аветисов СЭ и др. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Сер. Библиотека Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Выпуск XVIII (Издание 18-е, переработанное и дополненное). М., 2017. [Avdeev SN, Avedisova AS, Avetisov SE, et al. Federal guidance on the use of drugs (formulary system). Ser. Library of the Russian national Congress «Man and medicine». Release of the XVIII (18th Edition, revised and enlarged). Moscow, 2017. (In Russ.)]
6. Политова ЕА. Функциональное состояние периферического нервно-мышечного аппарата у детей и подростков с острыми лейкозами и лимфомами при проведении современной программной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. [Politova EA. Functional state of the peripheral neuromuscular system in children and adolescents with acute leukemia and lymphomas during modern program therapy: author's abstract. dis. ... PhD. Moscow, 2017. (In Russ.)]
7. Романов БК, Глаголев СВ, Поливанов ВА и др. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 3(4): 11–14. [Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, et al. Monitoring the safety of medicines. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2014; 3(4): 11–14. (In Russ.)]
8. Романов БК, Торопова ИА, Колесникова ЕЮ. Неправильное применение лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 2: 28–30. [Romanov BK, Toropova IA, Kolesnikova EYu. Medication errors. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2014; 2: 28–30. (In Russ.)]
9. Страчунский ЛС, Козлов СН. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998. [Strachunsky LS, Kozlov SN. Macrolides in modern clinical practice. Smolensk: Rusich, 1998. (In Russ.)]
10. Аляутдин РН, Романов БК, Гусейнов МД, Лопатин ПВ, Зилфикаров ИН. Экспериментальная скрининговая оценка стресспротекторного действия фитопрепаратов. Российский медицинский журнал 2008; 3: 29–33. [Alyautdin RN, Romanov BK, Guseynov MD, Lopatin PV, Zilfikarov IN. Experimental screening evaluation of the stressprotection action of herbal remedies. Russian medical journal 2008; 3: 29–33. (In Russ.)]
11. Игнатьев ИВ, Сычев ДА, Андреев ДА и др. Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров для персонализации фармакотерапии в кардиологии (российский опыт). Клиническая фармакология и терапия. 2008; 17(1): 41–47. [Ignatiev IV, Sychev DA, Andreev DA, et al. Pharmacogenetic studies of the biotransformation system and transporters for the personalization of pharmacotherapy in cardiology (Russian experience). Clinical pharmacology and therapy 2008; 17(1): 41–47. (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Постников Сергей Сергеевич. Профессор кафедры клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Костылева Мария Николаевна. Доцент кафедры клинической фармакологии, канд. мед. наук, доцент

Грацианская Анна Николаевна. Доцент кафедры клинической фармакологии, канд. мед. наук, доцент

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 119571, Москва, Ленинский проспект, д. 117

Постников Сергей Сергеевич. Клинический фармаколог, д-р мед. наук, проф.

Стрыков Владимир Александрович. Заведующий отделением онкологии, канд. мед. наук

Костылева Мария Николаевна. Заведующий отделением клинической фармакологии, канд. мед. наук, доцент

Ильина Елена Степановна. Заведующий отделением психоневрологии № 2, канд. мед. наук

Строк Алина Борисовна. Клинический фармаколог, канд. мед. наук

Статья поступила 09.01.2018

Article was received 9 January 2018

AUTHORS

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

Postnikov Sergey S. Professor of the Department of Clinical Pharmacology, MD, DSc (Med)

Kostyleva Maria N. Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, PhD

Gracianskaya Anna N. Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, PhD

Federal State Budgetary Institution «Russian Children's Clinical Hospital» Ministry of Health of the Russian Federation, 117 Leninsky prospect, Moscow 119571, Russian Federation

Postnikov Sergey S. Clinical pharmacologist, MD, DSc (Med)

Strykov Vladimir A. Head of the Department of Oncology, PhD

Kostyleva Maria N. Head of the Department of Clinical Pharmacology, PhD

Ilina Elena S. Head of the Department of Psychoneurology No. 2, PhD

Strock Alina B. Clinical pharmacologist, PhD

Принята к печати 05.02.2018

Accepted for publication 5 February 2018