



Длин В.В.¹, Морозов С.Л.^{1, 2} ✉

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Нефротический синдром: возможна ли персонализированная терапия? Обзор

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн статьи – Длин В.В., Морозов С.Л.; анализ данных и написание текста – Длин В.В., Морозов С.Л.; научное редактирование – Длин В.В.

Финансирование: статья написана в рамках финансирования Госзадания Министерства здравоохранения РФ – «Клинические и молекулярно-генетические критерии прогнозирования эффективности стероидной и иммуносупрессивной терапии первичного нефротического синдрома у детей», № Госзадания 2 00 080 056.

Подана: 09.02.2023

Принята: 20.02.2023

Контакты: mser@list.ru

Резюме

Термину «персонализированная медицина» чуть более 20 лет, но индивидуальные подходы к терапии пациентов существуют уже более ста лет. Расшифровка генома и развитие фармакогенетики в последние десятилетия открыли новые пути развития медицины и новое понимание понятия «персонализированная медицина». Активное развитие принципов персонализированного подхода к диагностике и лечению в педиатрической нефрологии, особенно с использованием современных молекулярно-генетических методов, не только в разы увеличит диагностические возможности в верификации заболеваний почек, но и позволит определиться с индивидуальной терапией для каждого конкретного ребенка. Это приведет к повышению эффективности лечения, снижению серьезных нежелательных явлений проводимой терапии и существенному улучшению качества жизни, социального и витального прогноза. В статье на примере глюкокортикоидной терапии при нефротическом синдроме у детей продемонстрирована важность изучения генетических факторов, влияющих на индивидуальный фармакодинамический и фармакокинетический профиль глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, персонализированная медицина, персонализированная терапия, биомаркеры, фармакогенетика

Vladimir V. Dlin¹, Sergey L. Morozov^{1,2} ✉

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Nephrotic Syndrome: Could Personalized Therapy Be Possible? A Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept and design – Vladimir V. Dlin, Sergey L. Morozov; data analysis and text writing – Vladimir V. Dlin, Sergey L. Morozov; scientific editing – Vladimir V. Dlin.

Funding: the article was written under the funding of the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation "Clinical and molecular genetic criteria for predicting the effectiveness of steroid and immunosuppressive therapy for primary nephrotic syndrome in children", State Assignment No. 2.00.080.056.

Submitted: 09.02.2023

Accepted: 20.02.2023

Contacts: mser@list.ru

Abstract

The term "personalized medicine" is just over 20 years old, but individual approaches to patient therapy have been around for over a hundred years. Decoding the human genome and pharmacogenetics development in recent decades have opened up new paths for medicine development and a new understanding of the concept of "personalized medicine". An active development of principles for personalized approach to diagnosis and treatment in pediatric nephrology, especially with use of modern molecular genetic methods, would not only multiply diagnostic opportunities in kidney disease verification, but also would allow determining an individual therapy for each particular child. This will lead to improvement of treatment efficacy, to reduction of serious adverse events of therapy applied and to significant improvement of the quality of life and both social and vital prognosis. The article demonstrates the importance of studying genetic factors influencing the individual pharmacodynamic and pharmacokinetic profile of glucocorticosteroids using glucocorticosteroids therapy for nephrotic syndrome in children as an example.

Keywords: children, nephrotic syndrome, personalized medicine, personalized therapy, biomarkers, pharmacogenetics

■ ТЕРМИНОЛОГИЯ

Официально признанного определения персонализированной медицины не существует. Термин «персонализированная медицина» был использован в качестве названия монографии Jane Kewal в 1998 году и начал упоминаться в MEDLINE в 1999 году, но большая часть литературы, относящаяся к персонализированной медицине, часто определяет ее как фармакогеномику и фармакогенетику. Для описания концепции персонализированной медицины используются различные термины: ориентированная, подобранная, основанная на генотипе, индивидуализированная или основанная на индивидуальном подходе терапия; информационно обоснованная, системная, геномная (genomic medicine), предсказательная (predictive medicine)

или медицина под заказчика (tailored medicine), препараты генетического действия (фармакогеномика, фармакогенетика, фармакопротеомика), комплексное здравоохранение.

Термин «геномная медицина» подразумевает, что секвенирование генома человека позволяет медицинской практике вступить в эру, в которой геном пациента поможет определить оптимальный подход к оказанию помощи, будь то профилактической, диагностической или терапевтической. Однако «геномная медицина» не является адекватным синонимом для «персонализированной медицины», так как помимо геномики протеомные технологии и метаболомика способствуют становлению персонализированной медицины [1].

Персонализированная медицина, также называемая персонифицированной медициной, прецизионной медициной, индивидуализированной медициной, представляет собой совокупность методов профилактики патологического состояния, диагностики и лечения в случае его возникновения, основанных на индивидуальных особенностях пациента. К подобным индивидуальным особенностям относят генетические, эпигенетические, транскриптомные, протеомные, метаболомные и метаболомные маркеры, а также совокупность вариативных фенотипических признаков – как всего организма пациента, так и его отдельных тканей или клеток.

В современной дифференциальной диагностике патологии после постановки диагноза доминирующим остается подход, направленный на лечение «болезни» как комплекса симптомов без учета особенностей физиологии пациента, его психосоциального контекста. Это приводит в ряде случаев к безуспешной борьбе с «заболеванием» как динамическим процессом, при котором индивидуальные характеристики пациента влияют на эффективность терапии и прогноз его течения.

В 90-х годах прошлого века специалист в области функциональной медицины Leo Galland (USA) предложил иной подход, получивший название «Пациент-ориентированная диагностика и лечение». Это принято считать зарождением прецизионной, или персонифицированной, медицины. В указанной модели составление многофакторной базы данных на каждого пациента предполагает учет его биологических и психосоциальных особенностей. При этом общая картина складывается из множества деталей: результатов анализа работы различных систем организма (в том числе и на молекулярном уровне), наличия наследственных патологий и даже описания особенностей отношений в семье. В итоге врач интегрирует поведенческие, метабологические, конституциональные, экологические факторы с фундаментальными методами дифференциальной диагностики болезней [2, 3]. При этом к понятию «диагностика» в модели Galland возвращается первоначальное значение термина «диагноз» (от греч. «diagnosis» – узнать до конца, тщательно), а принцип М. Мудрова «лечить больного, а не болезнь» воплощается на новом уровне с помощью самых передовых технологий [2].

В основе персонализированной медицины лежит анализ характеристик, которые можно объективно измерить и которые могут служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов или фармакологических ответов на проводимое лечение, называемых биомаркерами, а также применение персонализированных методов и способов лечения заболеваний и коррекции состояний. Результаты определения состояния биомаркеров используются в качестве предикторов в целях реализации принципов предиктивной

медицины – индивидуального прогноза развития заболеваний и (или) выбора методов и способов лечения в соответствии с индивидуальными особенностями пациента, отражаемыми биомаркерами.

Выявление риска возникновения заболевания на основании результатов определения состояния биомаркеров позволяет предотвратить заболевание путем принятия соответствующих индивидуальных, также определяемых состоянием биомаркеров, профилактических мер, что составляет основу превентивной медицины, нацеленной на предотвращение наступления заболевания или раннюю, досимптоматическую и доклиническую минимизацию его проявлений, в отличие от конвенциональной медицины, сфокусированной на лечении болезней. Персонализированная профилактика включает в себя поиск генетически обусловленной предрасположенности к развитию тех или иных болезней, так называемых слабых мест организма. Следует выделить несколько основных направлений исследований, которые могут быть актуальными для решения вопроса о том, насколько индивидуальные особенности человека важны для лечения с точки зрения предиктивной медицины [2].

Персонализированные подходы, основанные на анализе биомаркеров, находят все большее применение в практическом здравоохранении. В качестве примеров можно привести неонатальный скрининг на наличие ряда моногенных наследственных заболеваний, выбор для лечения онкологических заболеваний таргетных лекарственных препаратов с учетом молекулярных особенностей опухоли, а именно наличия в опухолевых клетках специфической мишени для воздействия [2].

Многочисленные фармакоэпидемиологические исследования указывают на недостаточную эффективность лекарств при различных заболеваниях. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, используемые в настоящее время лекарственные препараты вообще неэффективны в среднем у 40% пациентов. Но это при стандартном подходе к пациентам. Индивидуализированная же диагностика возникшего патологического состояния предполагает персонализированный выбор лекарственных средств. Выявив генетические особенности пациента, врач выберет самый эффективный и безопасный препарат, его дозу. Такой подход применим в кардиологии, пульмонологии, ревматологии, психиатрии, неврологии, онкологии, трансплантологии, других областях медицины. Он не только повысит эффективность терапии и снизит частоту нежелательных реакций, но и уменьшит расходы на дорогостоящие лекарства, которые при эмпирическом выборе могут оказаться неподходящими для данного пациента [2].

Важное направление персонализированной медицины – выявление полиморфизмов (вариантов) ключевых генов, определяющих тактику борьбы со многими заболеваниями. Например, эффективность лечения некоторых видов рака зависит от наличия мутаций генов KRAS, p53, HER2 и др. [2]. Это направление сегодня активно развивается в мире, большое число исследований направлено на выявление значимых биомаркеров и их сочетаний, позволяющих определять риски развития заболеваний, прогнозировать эффективность действия лекарственных средств, проводить ранний (до появления клинически выявляемых признаков) мониторинг эффективности лечения.

Важной для клинической практики технологией персонализации лечения является фармакогенетика, направленная на выявление связи между индивидуальными генетическими особенностями и вариабельностью эффектов лекарственных

препаратов, позволяющая предсказывать степень проявления возможных побочных эффектов от их применения. Имплементация фармакогенетических подходов позволяет существенно снизить вероятность проявления побочных эффектов и повысить действенность лекарственных средств за счет персонализации их назначения. Следовательно, персонализация медикаментозной терапии и немедикаментозных методов лечения заболеваний на основе мониторинга и анализа биомаркеров, включая мониторинг лечения на основе биомаркеров для досимптоматической оценки его эффективности, приведет к существенному повышению эффективности терапии и снижению вероятности развития побочных эффектов.

Развитие персонализированной медицины зависит от прогресса в области научных исследований, который позволяет создать рациональную основу для разработки новых методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации с учетом индивидуальных особенностей пациента. Поэтому одним из факторов, определяющих развитие и практическую имплементацию технологий персонализированной медицины, а также разработку эффективных мер профилактики заболевания на индивидуальной основе, является проведение фундаментальных научных исследований, направленных на выявление молекулярных основ патогенеза заболеваний, идентификацию значимых биомаркеров и их сочетаний, в том числе позволяющих прогнозировать эффективность медикаментозной терапии и немедикаментозных методов лечения. Задачей прикладных научных исследований является валидация практической значимости биомаркеров, разработка новых персонализированных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

Основные отрасли медицины, где применяются новые принципы, – онкология, фармация и фармакогеномика. Последняя занимается изучением реакций организма на медицинские препараты в зависимости от индивидуальных наследственных факторов. Однако развитие персонализированной медицины происходит и по другим направлениям: кардиология, нефрология, неврология, спортивная и профилактическая медицина и др.

■ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ НЕФРОЛОГИИ

В 2017 году сотрудники отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева предложили термин «молекулярная нефропатология», отражающий раздел медицины, в рамках которого активно ведется развитие методов молекулярной диагностики заболеваний почек и индивидуального подбора терапии. Развитие молекулярно-генетических технологий позволяет дать качественную оценку ДНК, РНК, белкам и их метаболитам, а также выявлять новые биомаркеры для разработки новых панелей для персонализированной диагностики и терапии ряда заболеваний. Изучение патологических состояний органов мочевой системы с позиции молекулярной биологии позволяет заново взглянуть на их патогенез и разработать новые технологии лечения с позиции «персонализированной терапии», которая учитывает генетические особенности пациента [4].

Фармакорезистентность и фармакозависимость в нефрологии является важной проблемой у детей с нефротическим синдромом. Одним из самых распространенных гломерулярных заболеваний в детском возрасте является нефротический синдром

(НС), распространенность которого составляет 1–7 случаев на 100 000 детского населения в год [5, 6].

Заболевание характеризуется классической триадой, включающей в себя протеинурию нефротического уровня, гипоальбуминемию и отеки. Уже более 60 лет глюкокортикоиды являются основными препаратами в лечении нефротического синдрома. Это прежде всего связано с высокой эффективностью стероидных препаратов, так как более 80% пациентов достигают ремиссии на терапии преднизолоном и только около 20% пациентов будут не чувствительны к стандартной терапии стероидами [5]. Несмотря на высокую эффективность преднизолона, примерно 80% пациентов имеют рецидивы заболевания. В настоящее время рекомендации по лечению дебюта нефротического синдрома и рецидивов стероид-чувствительного НС стандартизированы и представлены в клинических рекомендациях [7].

Несмотря на эффективность схем терапии глюкокортикостероидами у детей, в клинической практике по настоящее время среди врачей нет однозначного подхода к ведению пациентов с нефротическим синдромом, особенно если это касается рецидивов заболевания и дальнейшего выбора иммуносупрессивных препаратов. Зачастую это основано только на предпочтениях врача, а не на индивидуальных особенностях пациента.

Было давно замечено, что течение нефротического синдрома у детей обладает выраженными индивидуальными различиями, которые проявляются в виде разной степени активности НС и широкого спектра побочных явлений стероидной терапии. В большинстве случаев морфологически нефротический синдром представлен поражением ножек подоцитов в виде их распластывания, что ведет к нарушению фильтрационного барьера.

Одной из актуальных проблем терапии нефротического синдрома является возникновение зависимости (или резистентности) от стандартной терапии глюкокортикостероидами, что приводит к уменьшению продолжительности ремиссии и необходимости либо повышения дозы препаратов, либо назначения новых, далеко не безопасных, средств. Помимо этого, фармакорезистентность существенно снижает качество жизни пациентов, повышая уровень смертности, а попытки ее преодоления зачастую приводят к применению серьезных инвазивных методов лечения.

По данным различных авторов, генетические факторы, влияющие на индивидуальный фармакодинамический и фармакокинетический профиль, могут составлять от 20 до 95% вариабельности эффективности и развития нежелательных явлений от препаратов, используемых для лечения нефротического синдрома [5, 8–10].

Изучение фармакокинетики, фармакодинамических и генетических аспектов иммуносупрессивных препаратов, используемых для лечения нефротического синдрома, а также возможность генотипирования пациентов до начала лечения в перспективе позволят предотвратить возникновение множества нежелательных явлений, а активное развитие методов молекулярной диагностики заболеваний почек открывает большой раздел медицины, который можно назвать «молекулярная нефропатология». Дальнейшее изучение заболеваний почек с позиции молекулярной биологии позволит заново взглянуть на патогенез многих заболеваний и решить ряд проблем с позиций «персонализированной терапии», которая учитывает генетические особенности пациента [8].

Глюкокортикоиды (ГК) обладают выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. Эффекты ГК обусловлены как геномными, так и негеномными механизмами. Геномные механизмы опосредованы активной репликацией специфических генов, кодирующих анти- и провоспалительные белки. Особенностью является длительная трансляция и транскрипция мРНК, чем обусловлено медленное начало ответа. Если рассматривать негеномные механизмы, то они не влияют на экспрессию генов и имеют быстрое начало и сравнительно короткую продолжительность действия.

Как и все стероидные гормоны, глюкокортикостероиды представляют собой липофильные структуры, которые легко проникают через мембрану клетки и связываются с рецепторами глюкокортикостероидов (GR) [11].

Все неактивные рецепторы связаны с белковым комплексом «шаперона», такая связь обеспечивает стабильность рецепторов и предотвращает проникновение GR через ядерную мембрану. Когда глюкокортикостероиды попадают в клетку, они связываются с GR в цитоплазме, образуя комплекс гормон/рецептор (GR/GC), далее он переносится в ядро клетки посредством специальных транспортных белков importin-13 (IPO13) [12].

В ядре комплекс GR/GC связывается с ДНК или взаимодействует с коактиваторными комплексами. Противовоспалительное и иммуносупрессивное действия достигаются за счет повышенной экспрессии противовоспалительных генов (трансактивация) и снижения экспрессии провоспалительных генов (транспрессия) [13].

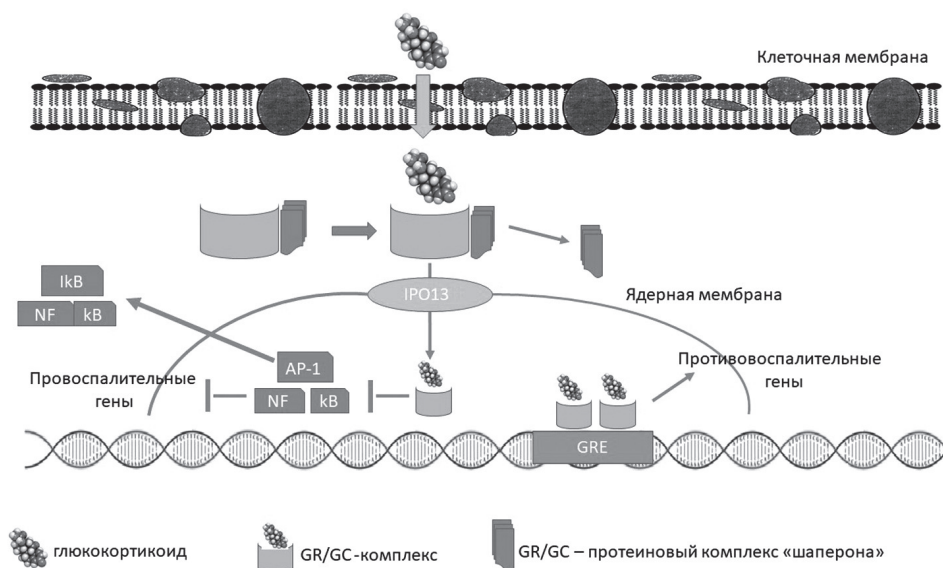


Рис. 1. Молекулярные механизмы действия глюкокортикоидов

Примечания: AP-1 – белок-активатор 1; IκB – ингибитор κB; IPO13 – importin-13 (транспортный белок); NF-κB – ядерный фактор κB; GRE (трансактивация).

Fig. 1. Molecular mechanisms of glucocorticoids activity

Кроме того, комплекс GR/GC может, прямо или косвенно, взаимодействовать с провоспалительными факторами транскрипции, ядерным фактором κB (NF- κB) и белком-активатором 1 (AP-1) и таким образом снижать их активность [14] (рис. 1).

Негеномные механизмы в достаточной степени не известны, известно только, что стероиды влияют на физико-химические свойства клеточных мембран напрямую или опосредованно через трансмембранные связи. Их эффекты приводят к угнетению воспалительной функции в клетках, также считается, что белковые комплексы «шапероны», которые высвобождаются во время связи гормон/рецептор, играют роль сигнальных белков/молекул, отвечающих за быстрые реакции глюкокортикоидов [10].

Одним из основных препаратов для лечения нефротического синдрома является преднизолон, который хорошо всасывается и имеет высокую биодоступность – $99 \pm 8\%$ [15].

Хочется отметить особенность распределения преднизолона у пациентов с нефротическим синдромом. При поступлении в организм молекула преднизолона связывается с транскортином (т. е. кортикостероидсвязывающим глобулином) и с альбумином. В активной фазе НС у пациентов снижается уровень сывороточного альбумина и транскортина, что в итоге приводит к снижению связывания белков с преднизолоном, тем самым свободные молекулы удаляются из организма быстрее, что в конечном итоге приводит к уменьшению общей концентрации лекарственного средства (рис. 2) [16].

Внутриклеточный метаболизм контролируется ферментом 11β -гидроксистероиддегидрогеназой (11β -HSD), который обеспечивает связь молекулы преднизолона с глюкокортикоидными и минералокортикоидными рецепторами. Всего существует два типа рецепторов 11β -HSD. Так, 11β -HSD-1 действует как редуктаза, превращая преднизолон в активную форму, тогда как 11β -HSD-2 действует главным образом как оксидаза и превращает преднизолон в преднизон, тем самым защищая рецептор минералокортикоидов от захвата кортизолом и преднизолоном. Считается, что выраженные минералокортикоидные эффекты будут зависеть от активности 11β -HSD-2.

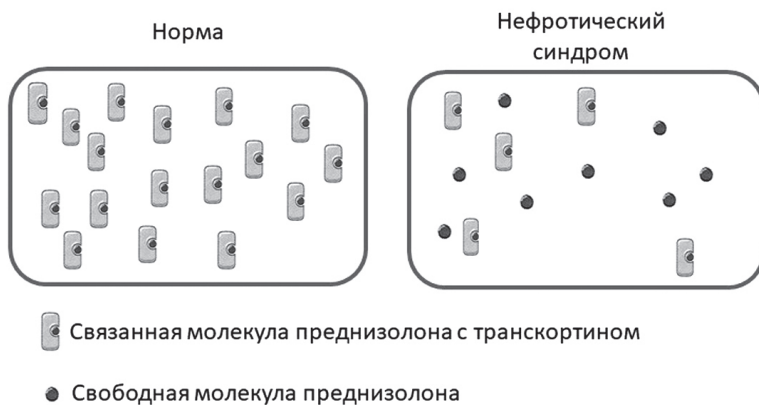


Рис. 2. Несвязанные молекулы преднизолона у пациентов с нефротическим синдромом
Fig. 2. Unbound prednisolone molecules in patients with nephrotic syndrome

Выведение из организма преднизолона в основном обеспечивается ферментативной системой печени цитохром P450. Однако в отношении метаболизма преднизолона степень вовлечения специфических изоферментов цитохрома P450 (CYP) 3A еще полностью не выяснена. Но показано, что совместное введение сильного ингибитора CYP3A4 кетоконазола увеличивает общие и несвязанные концентрации преднизолона в плазме примерно на 50% из-за уменьшения его клиренса [17].

Такую особенность следует учитывать при использовании преднизолона совместно с индукторами ферментов, что приводит к увеличению клиренса и уменьшению периода полувыведения преднизолона [18].

Кроме ферментов печени, показано, что преднизолон является субстратом Р-гликопротеина, являющегося АТФ-зависимым транспортером «Efflux» мембраны (энергозависимый транспортер, через мембраны клеток), который в большом количестве находится в тонкой кишке и почках. Экспрессия Р-гликопротеина в кишечном эпителии ограничивает всасывание лекарственных субстратов из желудочно-кишечного тракта. Следовательно, теоретически совместное введение ингибиторов Р-гликопротеина может увеличить абсорбцию глюкокортикоидов и пероральную биодоступность, что в конечном итоге может повлиять на распределение глюкокортикоидов, одним из таких ингибиторов является циклоспорин [19].

Исходя из метаболизма преднизолона, для пациентов с нефротическим синдромом были изучены различные схемы дозирования. Показано, что однократное разовое применение преднизолона в полной мере эффективно, как и многократное использование преднизолона, однако частота встречаемости побочных эффектов, таких как ожирение, артериальная гипертензия, синдром Кушинга, при режиме дозирования один раз в день была значительно меньше по сравнению с таковой у пациентов, получавших раздельные дозы, что связано с изменением активности 11 β -HSD-2 в случае многократного ежедневного приема высоких доз стероидов [20].

Несмотря на то что глюкокортикостероиды применяются при нефротическом синдроме уже более пятидесяти лет, механизмы их влияния не совсем понятны. Ярким примером может служить высокая вариабельность эффективности и нежелательных явлений у пациентов с НС. Также не до конца изучены и молекулярные механизмы развития резистентности к стероидной терапии.

Ряд исследований направлены на изучение генов, кодирующих рецепторы глюкокортикоидов. В настоящее время хорошо известно, что различные варианты сплайсинга и модификаций приводят к образованию различных полипептидов, в связи с чем рецептор глюкокортикоидов имеет несколько различных изоформ, таких как GR α , GR β , GR γ , GR δ и GR ϵ , из которых две последние, как полагают, связаны со стероидрезистентностью [21, 22].

Приведенные данные показали, что преобладание изоформ рецепторов GR β в результате избыточной экспрессии GR β может приводить к нарушению баланса GR α /GR β , что в итоге является причиной развития гормонорезистентности у пациентов с нефротическим синдромом. Ярким примером является изучение экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости MDR1 при стероидрезистентном нефротическом синдроме (СРНС). Изучение и прогнозирование лекарственной устойчивости у пациентов с нефротическим синдромом являются особенно важными.

Поскольку механизм действия глюкокортикоидов включает многочисленные рецепторы, ферменты и белки, то имеется множество вариантов полиморфизма,

определяющих эффекты глюкокортикоидной терапии. В таблице представлены лишь некоторые из них.

В последние годы обсуждается вопрос о роли гена множественной лекарственной устойчивости ABCB1 (кодирует Р-гликопротеин) в формировании зависимости и резистентности при стероидной терапии у детей с первичным нефротическим синдромом. Р-гликопротеин, также известный как MDR1 (Multiple Drug Resistance 1), ABCB1 (ATP-binding cassette B 1), является одним из самых важных белков клеточной мембраны, ответственных за перенос веществ из клетки во внешнюю среду. Ген ABCB1 находится на хромосоме 7q21 и относится к суперсемейству АТФ-связывающих кассетных транспортеров с широким спектром специфичности – его транспортные возможности распространяются на вещества от 300 до 2000 Да. Предполагается, что

Эффекты полиморфизмов генов, влияющих на глюкокортикоидные мишени у пациентов с нефротическим синдромом [23–27]
Effects of gene polymorphisms affecting glucocorticoid targets in patients with nephrotic syndrome [23–27]

Мишень	Ген	Механизм	Полиморфизм	Клиническая значимость
GR	NR3C1	Изменение формирования комплекса GR/GC	GR-9β + TthIII-1 rs6198 + rs10052957	Более высокая вероятность глюкокортикоидной зависимости
			GTA гаплотип rs33388 rs33389 Bcl-1	Более высокая чувствительность к глюкокортикоидам
			rs41423247	Более высокая частота часто рецидивирующего НС
			rs6196 rs10052957 rs258751	Снижение риска резистентности к глюкокортикоидам
GR гетерокомплекс	FKBP5	Изменение активности GR	rs4713916	Более высокая вероятность глюкокортикоидной зависимости
Противовоспалительные факторы	Промотор IL-4	Повышение продукция IL-4 у пациентов с НС	rs2243250	Более высокая частота у пациентов с НС
			rs1805010	Ассоциация со стероидрезистентным нефротическим синдромом
	IL-6	L-4Ra	rs1800795	Более низкая частота у пациентов с частым рецидивирующим нефротическим синдромом
		Продукция IL-6 увеличивается у пациентов со стероидрезистентным НС		Ассоциация с резистентностью к глюкокортикоидам

Окончание таблицы

Провоспалительные факторы	IL-12Bpro1	Снижение продукции IL-12	rs17860508	Ассоциация со стероидзависимым НС
	ФНО-α	Увеличенная транскрипция TNF, приводящая к увеличению синтеза TNF-α	rs1800629	Ассоциация с резистентностью к глюкокортикоидам
	MIF	Повышение уровня MIF в сыворотке вызывает провоспалительный ответ	rs755622	Ассоциация с резистентностью к глюкокортикоидам

Примечания: интерлейкин – I; FKBP5 FK506 – связывающий белок; фактор подавления миграции макрофагов – MIF; подсемейство ядерных рецепторов NR3C1 3, группа C, член 1; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа.

белок MDR1 массой 170 кДа эволюционно возник в качестве защитного механизма против токсичных субстанций, образующихся в клетке. Широкая экспрессия MDR1 в норме в различных тканях (гемопоэтической системе, клетках печени и почек, периферических мононуклеарных клетках крови, макрофагах, натуральных киллерах, дендритных клетках, Т- и В-лимфоцитах) служит для экспорта ксенобиотиков [28, 29]. Полагают, что отсутствие ответа или незначительный ответ на глюкокортикостероиды при нефротическом синдроме могут быть обусловлены повышенной экспрессией гена ABCB1, так как установлено, что именно Р-гликопротеин ответственен за фоновый экспорт из клетки таких лекарственных средств, как винкристин, верапамил и, собственно, глюкокортикостероиды.

Показано, что уровень экспрессии гена ABCB1 выше у пациентов со стероидрезистентным вариантом нефротического синдрома, чем у пациентов с ответом на стероидную терапию. В клинической практике пациенты со стероидзависимым нефротическим синдромом дают рецидивы заболевания на фоне снижения дозы преднизолона или сразу после его отмены, что, вероятнее всего, объясняется быстрой элиминацией преднизолона из клеток-мишеней и в дальнейшем, возможно, требуется пересмотр схемы лечения [30].

На основании этих исследований будут разработаны диагностические панели (на основе ПЦР-Real-Time), которые позволят еще до начала лечения глюкокортикостероидами прогнозировать эффективность терапии у пациента с нефротическим синдромом.

Таким образом, активное развитие принципов персонализированного подхода к диагностике и лечению в педиатрической нефрологии, особенно с использованием современных молекулярно-генетических методов, не только в разы увеличит диагностические возможности в верификации заболеваний почек, но и позволит определиться с индивидуальной терапией для каждого конкретного ребенка. Это приведет к повышению эффективности лечения, снижению серьезных нежелательных явлений проводимой терапии и существенному улучшению качества жизни, социального и витального прогноза. Дальнейшее изучение заболеваний почек с позиции молекулярной биологии позволит заново взглянуть на патогенез многих заболеваний и решить ряд проблем с позиций персонализированной терапии, учитывающей генетические особенности пациента.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ginsburg G.S., Willard H.F. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Translational research*. 2009;154(6):277–287. doi: 10.1016/j.trsl.2009.09.005
- Pal'cev M.A. Personalized medicine. *Nauka v Rossii*. 2011;1:12–7. (in Russian)
- Chadwick R., O'Connor A. Epigenetics and personalized medicine: prospects and ethical issues. *Personalized Medicine*. 2013;10(5):463–471.
- Morozov S.L., Dlin V.V., Sukhorukov V.S., Voronkova A.S. Molecular nephropathology: new opportunities for the diagnosis of kidney diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2017;62(3):32–36. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-32-36. (in Russian)
- Schijvens A.M., Ter Heine R., de Wildt S.N., Schreuder M.F. Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2019;34(3):389–403. doi: 10.1007/s00467-018-3929-z
- El Bakkali L., Rodrigues Pereira R., Kuik D.J., Ket J.C.F., van Wijk J.A.E. Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatr. Nephrol.* 2011;26(8):1241–1246. doi: 10.1007/s00467-011-1851-8
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2:139–274.
- Dlin V.V., Morozov S.L. Personalized therapy in pediatric nephrology: problems and prospects. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2021;66(2):6–12. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-6-12. (in Russian)
- Morozov S.L., Voronkova A.S., Dlin V.V., Turkina T.I., Sukhorukov V.S. Analysis of gene expression using ncounter nanostring technology in medical research: experience of use in children with nephrotic syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2019;64(1):110–115. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-110-115. (in Russian)
- Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(6):538–549. doi: 10.1056/NEJMr020526
- Ponec M., Kempenaar J., Shroet B., Caron J.C. Glucocorticoids: binding affinity and lipophilicity. *J Pharm Sci.* 1986;75(10):973–975. doi: 10.1002/jps.2600751013
- Barnes P.J. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010;120(2–3):76–85. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.02.018
- Payne D.N., Adcock I.M. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Paediatr Respir Rev.* 2001;2(2):145–150. doi: 10.1053/prrv.2000.0122
- Smolk K.A., Cidlowski J.A. Mechanisms of glucocorticoid receptor signaling during inflammation. *Mech Ageing Dev.* 2004;125(10–11):697–706. doi: 10.1016/j.mad.2004.06.010
- Czock D., Keller F., Rasche F.M., Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(1):61–98. doi: 10.2165/00003088-200544010-00003
- Teeninga N., Guan Z., Stevens J., Kist-van Holthe J.E., Ackermans M.T., van der Heijden A.J. Population Pharmacokinetics of Prednisolone in Relation to Clinical Outcome in Children With Nephrotic Syndrome. *Ther Drug Monit.* 2016;38(4):534–545. doi: 10.1097/FTD.0000000000000308
- Zürcher R.M., Frey B.M., Frey F.J. Impact of ketoconazole on the metabolism of prednisolone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989;45(4):366–372. doi: 10.1038/clpt.1989.42
- Bergmann T.K., Barraclough K.A., Lee K.J., Staatz C.E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone and prednisone in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51(11):711–741. doi: 10.1007/s40262-012-0007-8
- Frey F.J., Schnetzer A., Horber F.F., Frey B.M. Evidence that cyclosporine does not affect the metabolism of prednisolone after renal transplantation. *Transplantation.* 1987;43(4):494–498. doi: 10.1097/00007890-198704000-00007
- Ekka B.K., Bagga A., Srivastava R.N. Single-versus divided-dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1997;11(5):597–599. doi: 10.1007/s004670050344
- Che R., Zhang A. Mechanisms of glucocorticoid resistance in idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Blood Press. Res.* 2013;37(4–5):360–378. doi: 10.1159/000350163
- Duma D., Jewell C.M., Cidlowski J.A. Multiple glucocorticoid receptor isoforms and mechanisms of post-translational modification. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2006;102(1–5):11–21. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.09.009
- Teeninga N., Kist-van Holthe J.E., van den Akker E.L.T., Kersten M.C., Boersma E., Krabbe H.G. Genetic and in vivo determinants of glucocorticoid sensitivity in relation to clinical outcome of childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2014;85(6):1444–1453. doi: 10.1038/ki.2013.531
- Suvanto M., Jahnukainen T., Kestilä M., Jalanko H. Single Nucleotide Polymorphisms in Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Int J Nephrol.* 2016;2016:1417456. doi: 10.1155/2016/1417456
- Du N., Yang F., Li L., Liu X., Sun L., Zhang S. Association of single-nucleotide polymorphism in the FKBP5 gene with response to steroids in pediatric patients with primary nephrotic syndrome. *Clin. Nephrol.* 2017;88(12):338–343. doi: 10.5414/CN109126
- Jafar T., Agrawal S., Mahdi A.A., Sharma R.K., Awasthi S., Agarwal G.G. Cytokine gene polymorphism in idiopathic nephrotic syndrome children. *Indian J Clin Biochem.* 2011;26(3):296–302. doi: 10.1007/s12291-011-0126-2
- Vivarelli M., D'Urbano L.E., Stringini G., Ghiggeri G.M., Caridi G., Donn R. Association of the macrophage migration inhibitory factor -173°C allele with childhood nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2008;23(5):743–748. doi: 10.1007/s00467-007-0729-2
- Bauer B., Hartz A.M.S., Fricker G., Miller D.S. Pregnane X receptor up-regulation of P-glycoprotein expression and transport function at the blood-brain barrier. *Mol. Pharmacol.* 2004;66(3):413–419. doi: 10.1124/mol.66.3
- Bauer B., Hartz A.M.S., Pekcec A., Toellner K., Miller D.S., Potschka H. Seizure-induced up-regulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier through glutamate and cyclooxygenase-2 signaling. *Mol Pharmacol.* 2008;73(5):1444–1453. doi: 10.1124/mol.107.041210
- Youssef D.M., Elbehidy R.M., Abdelhalim H.S., Amr G.E. Soluble Interleukine-2 Receptor and MDR1 Gene Expression Levels as Inflammatory Biomarkers for Prediction of Steroid Response in Children With Nephrotic Syndrome. *Iranian Journal of Kidney Diseases.* 2011;5(3):154–176. doi: 10.1111/j.1440-1797.2004.00340.x