

## Персонализированная терапия в детской нефрологии: проблемы и перспективы

В.В. Длин, С.Л. Морозов

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Personalized therapy in pediatric nephrology: Problems and prospects

V.V. Dlin, S.L. Morozov

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

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». В статье на примере нефрологических заболеваний (синдром Дениса–Драша, синдром Фрайзера, гипофосфатемический рахит, нефротический синдром) показана важность молекулярно-генетического обследования для повышения эффективности лечения и, главное, профилактики ятрогенных побочных эффектов от проводимой терапии. 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, персонализированная медицина, персонализированная терапия, биомаркеры, фармакогенетика, нефрология.

**Для цитирования:** Длин В.В., Морозов С.Л. Персонализированная терапия в детской нефрологии: проблемы и перспективы. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(2): 6–12. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-6-12

The term “personalized medicine” appeared only 20 years ago, but individual approaches to the therapy were known for more than a hundred years. The genome decoding and development of pharmacogenetics in recent decades have opened up new ways for the development of medicine and a new understanding of the concept of “personalized medicine”. The article uses the example of nephrological diseases (Denis–Drash syndrome, Freiser syndrome, hypophosphatemic rickets, nephrotic syndrome) to demonstrate the importance of molecular genetic examination and to improve the effectiveness of treatment and, most importantly, to prevent iatrogenic side effects of the therapy. The example of glucocorticoid therapy of children with nephrotic syndrome is used to demonstrate the importance of studying certain genetic factors that affect the individual pharmacodynamic and pharmacokinetic profile of glucocorticosteroids.

**Key words:** children, personalized medicine, personalized therapy, biomarkers, pharmacogenetics, nephrology.

**For citation:** Dlin V.V., Morozov S.L. Personalized therapy in pediatric nephrology: Problems and prospects. Ros Vestn Perinatol I PEDIATR 2021; 66(2): 6–12 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-6-12

Официально признанного определения персонализированной медицины не существует. Термин «персонализированная медицина» был использован в качестве названия монографии J. Kewal в 1998 г. и начал упоминаться в MEDLINE в 1999 г., но большая часть литературы, относящаяся к персонализированной медицине, часто определяет ее как фармакогеномику и фармакогенетику. Различные термины используются для описания концепции персонализированной медицины: 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 термин «геномная медицина» нельзя считать адекватным синонимом для термина «персонализированная медицина», 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.

© Длин В.В., Морозов С.Л., 2021

**Адрес для корреспонденции:** Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой, директор Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3050-77-48 e-mail: vdlin@pedklin.ru

Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0942-0103 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

К подобным индивидуальным особенностям относят генетические, эпигенетические, транскриптомные, протеомные, метаболомные и метагеномные маркеры, а также совокупность вариативных фенотипических признаков — как всего организма пациента, так и его отдельных тканей или клеток.

Актуальность проблемы так высока, что издан Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. за № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» [2]. Указанная Концепция представляет собой систему взглядов на базовые принципы, приоритетные направления, цели, задачи и основные направления государственной политики Российской Федерации по развитию индивидуальных подходов к пациенту (в том числе до развития у него заболевания), основанных на следующих принципах:

- анализе генетических особенностей и иных биомаркеров с целью выявления предрасположенностей к развитию заболеваний, оценки влияния факторов окружающей среды на риски возникновения таких заболеваний и применения соответствующих профилактических мер, минимизирующих эти риски;
- использовании персонализированных методов лечения заболеваний и коррекции состояний, включая персонализированное применение лекарственных препаратов и биомедицинских клеточных продуктов (в том числе таргетных, или мишень-специфических), основанное на анализе генетических особенностей и иных биомаркеров;
- использовании биомаркеров для мониторинга эффективности лечения.

### Историческая справка

Персонализированная медицина периодически привлекает внимание специалистов в области профилактики и лечения болезней уже на протяжении без малого трехсот лет новейшей истории. Но еще в древности врачи стали подмечать, что различные приемы врачевания, снадобья и экстракты из лекарственных растений действуют на людей совершенно по-разному. К развитию индивидуальных подходов приложили усилия почти все выдающиеся врачеватели античного периода, и в дальнейшем это направление активно развивалось.

Такой подход не нов и для России. Блестящие врачи прошлого, включая основоположников отечественной терапии, физиологии и инфектологии М.Я. Мудрова, С.П. Боткина, И.М. Сеченова и др., вложили вклад в развитие персональных подходов и создание новых технологий обследования и лечения. М.Я. Мудров разработал схему обследования больного, ввел в практику составление истории болезни, где рассматривали каждого пациента как уникальную комбинацию факторов наследственности и приобретенных качеств, проявляющуюся в специфических условиях жизни [3].

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 с 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 L. Galland (США) 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 на молекулярном уровне), наличия наследственных патологий и даже описания особенностей отношений в семье. В итоге врач интегрирует поведенческие, метаболические, конституциональные, экологические факторы с фундаментальными методами дифференциальной диагностики болезней [3, 4]. При этом к понятию «диагностика» в модели L. Galland возвращается первоначальное значение термина «диагноз» (от греч. «diagnosis» — узнать до конца, тщательно), а принцип М.Я. Мудрова «лечить больного, а не болезнь» воплощается на новом уровне с помощью самых передовых технологий [3].

### Персонализированная медицина как новое направление

Новое направление неразрывно связано с молекулярной медициной, геномикой и постгеномной биологией, которые во многом обеспечивают развитие соответствующих инновационных технологий: клеточные и биомолекулярные методы и средства диагностики, профилактики, лечения и реабилитации. Становится все более очевидным, что область системной биологии и одна из ее важных дисциплин, протеомика, будут играть важную роль в создании прогностического, профилактического и персонализированного подхода к медицине [5].

Метабомика включает самые передовые подходы к считыванию молекулярных фенотипических систем и обеспечивает идеальную тераностическую технологическую платформу для обнаружения паттернов биомаркеров, связанных со здоровьем и болезнью, для использования в персонализированных программах мониторинга здоровья и для разработки индивидуальных вмешательств [6].

Микрочипы — это высокопроизводительная технология, позволяющая количественно определять десятки тысяч транскриптов РНК в одной реакции.

Эта новая технология обещает всестороннее изучение болезни на геномном уровне, потенциально выявляя новые молекулярные аномалии, разрабатывая новые клинические биомаркеры и исследуя эффективность лекарственных препаратов. Что касается прогнозирования клинического течения заболеваний, то технология микрочипов потенциально может способствовать разработке сложных новых биомаркеров, полезных в качестве предикторов этиологии заболевания, исхода и чувствительности к терапии [3, 7].

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 болезни 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 заболевания или раннюю, досимптоматическую и доклиническую минимизацию его проявлений, в отличие от конвенциональной медицины, сфокусированной на лечении болезней. Персонализированная профилактика включает 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, насколько индивидуальные особенности человека важны для лечения с точки зрения предиктивной медицины [3].

Персонализированные подходы, основанные на анализе биомаркеров, находят все большее применение в практическом здравоохранении. В качестве примеров можно привести неонатальный скрининг в целях выявления 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 [3].

Результаты многочисленных фармакоэпидемиологических исследований указывают на недостаточную эффективность лекарств при различных заболеваниях.

Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, используемые в настоящее время лекарственные препараты неэффективны в среднем у 40% больных. Но это при стандартном подходе к пациентам. Индивидуализированная же диагностика возникшего патологического состояния предполагает персонализированный выбор лекарственных средств. Выявив генетические особенности больного, 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 [3].

Важное направление персонифицированной 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. [3]. Это направление активно развивается в мире, большое число исследований направлено на выявление прогностически значимых биомаркеров и их сочетаний, позволяющих определять риски возникновения 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 установление связи между индивидуальными генетическими особенностями и вариабельностью эффектов лекарственных препаратов, позволяющая прогнозировать степень проявления возможных побочных эффектов от их применения. Имплементация фармакогенетических подходов позволяет существенно снизить вероятность возникновения 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.

Например, коррекция некоторых моногенных наследственных болезней может осуществляться с применением лекарственных средств, компенсирующих функциональные расстройства, связанные с заболеваниями. Такие лекарственные препараты, как правило, относятся к редким (орфанным) из-за низкой распро-

страненности заболеваний, при которых они назначаются. Для некоторых наследственных заболеваний фармакологическая коррекция невозможна, однако достижения современной биомедицины могут позволить проводить эффективное лечение, в том числе с применением аутологичных биомедицинских клеточных продуктов, содержащих клетки пациента со скорректированным (путем применения технологий модификации генома) генетическим дефектом, что определяет актуальность проведения соответствующих исследований и разработки таких продуктов.

Как и в случае лечения онкологических заболеваний, к актуальным направлениям персонализированной терапии иных неинфекционных, а также инфекционных заболеваний относится использование биомаркеров, в том числе генетических, для выбора оптимальных лекарственных препаратов и режимов их дозирования и (или) немедикаментозных методов лечения. Разработки в этом направлении должны быть основаны на понимании молекулярных механизмов патогенеза заболеваний, в том числе молекулярно-генетических особенностей. Такие биомаркеры служат предикторами эффективности действия лекарственных препаратов и (или) немедикаментозных методов лечения и позволяют в зависимости от их статуса проводить выбор оптимальных лекарственных средств, режимов их дозирования и лечения, оптимальных немедикаментозных методов, проводить оценку риска развития осложнений.

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 к факторам, определяющим развитие и практическую имплементацию технологий персонализированной медицины, а также разработку эффективных мер профилактики заболевания на индивидуальной основе, относится 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. Задача прикладных научных исследований — валидация практической значимости биомаркеров, разработка новых персонализированных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

Основные отрасли медицины, в которых применяются новые принципы, — онкология, фармация и фармакогеномика. Последняя занимается изучением реакций организма на медицинские препараты в зависимости от индивидуальных наследственных факторов. Однако персонализированная медицина развивается и по другим направлениям: кардиология,

нефрология, неврология, спортивная и профилактическая медицина и др.

Персонализированная медицина имеет большой потенциал в сокращении затрат и реализации возможностей по безопасному и максимально эффективному медицинскому обслуживанию. Она делает лекарственные средства более индивидуальными. Среди направлений, сосредоточенных на развитии персонализированной медицины, взаимодействие фармацевтического и диагностического подходов. Ученые, используя новейшие знания о молекулярных процессах патологий, снабжают врачей инновационными диагностическими методиками и таргетными препаратами. Последние имеют особое преимущество, так как оказывают прицельное воздействие на патологический очаг без вреда для здоровых клеток организма пациента.

Принципы персонализированной медицины позволяют бороться с наиболее тяжелыми заболеваниями, добиваться значительных успехов, спасать жизни пациентов, улучшать их самочувствие, расширять функциональные возможности. Для создания индивидуально эффективных лекарственных препаратов необходимы знания о молекулярной природе патологических процессов, персональных биологических различиях каждого человека, механизме воздействия лекарственных веществ. Задача персонализированной медицины — учесть все эти особенности при создании качественного препарата. Для этого необходимо проводить ряд генетических тестов. Данные о наличии у человека определенных мутаций/нуклеотидных вариантов особенно важны при разработке лекарственных препаратов, предназначенных для лечения злокачественных опухолей, а также имеют значение для выявления предрасположенности к той или иной патологии и определения чувствительности и переносимости фармакологических препаратов.

### **Персонализированная медицина в педиатрической нефрологии**

В 2017 г. сотрудники отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева предложили термин «молекулярная нефропатология», отражающий раздел медицины, в рамках которого активно развиваются методы 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 персонализированной диагностики и терапии ряда заболеваний. Изучение патологических состояний органов мочевой системы с позиции молекулярной биологии позволяет заново взглянуть на патогенез и разработать новые технологии лечения с позиции «персонализированной терапии».

которая учитывает генетические особенности пациента [8]. В качестве примера важности верификации диагноза у больных с заболеваниями, имеющими разную этиологию, но сходную клиническую картину, можно привести пациентов с синдромами Фрайзера и Дениса—Драша, с одной стороны, и идиопатическим нефротическим синдромом — с другой.

*Синдромы Дениса—Драша и Фрайзера* входят в группу врожденного нефротического синдрома и их объединяет наличие склерозирующих вариантов морфологического поражения почек, дисгенезии гонад, раннее развитие стероид-резистентного нефротического синдрома и мутация гена *WT1*. Различия этих двух заболеваний в том, что при синдроме Дениса—Драша типично формирование диффузного мезангиального склероза и частое возникновение опухоли Вильмса, а при синдроме Фрайзера при морфобиоптическом исследовании почек выявляется фокально-сегментарный гломерулосклероз, опухоль Вильмса, как правило, не развивается. Известно, что развитие синдромов Дениса—Драша и Фрайзера детерминировано мутациями в различных участках гена *WT1*, расположенного на хромосоме 11q13 [9].

В отделе нефрологии наблюдались 13 детей с этими заболеваниями. Все они поступали в клинику с диагнозом стероид-резистентного нефротического синдрома. Всем в начальный период заболевания проводилась глюкокортикостероидная терапия, при которой не только не наблюдалось улучшение состояния, но и, как правило, отмечалось ухудшение и прогрессирование почечной недостаточности. Кроме кортикостероидов, 50% детей получили лечение различными иммуносупрессивными препаратами. Нецелесообразность использования кортикостероидов в лечении детей с нефротическим синдромом, обусловленным мутацией гена *WT1*, показана R. Ruf и соавт. (2004) [10].

В процессе обследования пациентов в клинике нефрологии у них был выявлен псевдогермафродизм, типичный для синдромов Дениса—Драша и Фрайзера, а при цитогенетическом исследовании социально адаптированных девочек отмечался 46, XY хромосомный набор. Всем детям была отменена глюкокортикостероидная и иммуносупрессивная терапия и назначено лечение только с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с антипротеинурической целью.

Таким образом, у всех наблюдаемых больных, как это описано и в зарубежной литературе [11], при использовании иммуносупрессивной терапии наблюдалось прогрессирующее снижение функций почек. Следовательно, правильное выявление причин возникновения стероид-резистентного нефротического синдрома, обращение особого внимания на развитие половых признаков, настороженность в плане наличия у ребенка генетического нефротического синдрома позволяют достичь более высокой эффективности терапии.

Вторым примером, показывающим важность правильной постановки диагноза, что позволяет назначить терапию, не приводящую к прогрессированию нефрокальциноза, служит гипофосфатемический рахит.

*Гипофосфатемический рахит* — гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующаяся развитием рахитических изменений вследствие повышенного выведения фосфора из организма. Причиной заболевания служат мутации различных генов: фосфатрегулирующего гена с гомологией к эндопептидазам на X-хромосоме (*PHEX*); потенциалзависимого канала хлоридов 5-го типа (*CLCN5*); фактора роста фибробластов 23-го типа (*FGF23*); дентин-матричного протеина 1-го типа (*DMP1*); эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстеразы-1 (*ENPP1*); натрий-фосфорного котранспортера 2-го типа (*SLC34A3*; Npt2c); клото (*Klotho*, *KL*); натрий-фосфорного транспортера 2-го типа (*SLC34A1*, Npt2) [12].

Основной метод терапии гипофосфатемического рахита — использование активных форм витамина D в сочетании с препаратами кальция. Однако среди всех форм гипофосфатемического рахита выделяется наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией, который представляет собой редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание обусловлено мутацией в гене *SLC34A3*, локализованном на хромосоме 9 в локусе 9q34, кодирующем NaPi-IIc [12–15].

Гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией отличается от других форм гипофосфатемического рахита тем, что проявляется не только гипофосфатемией и гиперфосфатурией, а также и гиперкальциурией в связи с увеличением в сыворотке крови содержания 1,25-дигидроксиколекальциферола и повышением абсорбции кальция в кишечнике, в то время как в крови уровень кальция остается в норме. При гипофосфатемическом рахите с гиперкальциурией применение препаратов витамина D противопоказано в связи с усугублением течения заболевания, прогрессированием нефрокальциноза и развитием хронической почечной недостаточности. Поэтому генетическая верификация диагноза важна для назначения патогенетически обоснованной терапии.

### Фармакорезистентность и фармакозависимость в нефрологии. Пути решения проблемы

Актуальная задача персонализированной медицины — наиболее эффективное использование лекарственных препаратов, особенно при тяжелых хронических заболеваниях, в частности при нефротическом синдроме. К важным проблемам терапии нефротического синдрома относится возникновение зависимости (или резистентности) от стандартной терапии глюкокортикостероидами, что приводит к уменьшению продолжительности ремиссии и необходимости либо повышения дозы препаратов, либо назначения новых, не безопасных средств. Кроме того, фармако-

резистентность существенно снижает качество жизни пациентов, повышая уровень смертности, а попытки ее преодоления зачастую приводят к применению сложных инвазивных методов лечения.

По данным различных авторов, генетические факторы, влияющие на индивидуальный фармакодинамический и фармакокинетический профиль препаратов, могут обуславливать от 20 до 95% вариабельности эффективности и развития нежелательных явлений, возникающих при лечении нефротического синдрома. Изучение фармакокинетики, динамических и генетических аспектов кортикостероидов, используемых для лечения нефротического синдрома, а также возможность генотипирования пациента до начала терапии в перспективе позволят предотвратить возникновение множества нежелательных явлений и разработать схемы персонализированной терапии [16–18].

В последние годы обсуждается вопрос о роли гена множественной лекарственной устойчивости *ABCB1* (кодирует Р-гликопротеин) в формировании зависимости и резистентности стероидной терапии у детей с первичным нефротическим синдромом. Р-гликопротеин, также известный как MDR1 (Multiple Drug Resistance 1), *ABCB1* (ATP – binding cassette B 1) – один из самых важных белков клеточной мембраны, ответственных за перенос веществ из клетки в окружающую 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 массой от 300 до 2000 Да. Предполагается, что 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 [19–22]. Предполагается, что отсутствие ответа или незначительный ответ на глюкокортикостероиды при нефротическом синдроме может быть обусловлен 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, глюкокортикоиды.

В течение ряда лет в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева изучаются молекулярно-генетиче-

ские механизмы стероидной резистентности и стероидной зависимости при первичном нефротическом синдроме у детей. Цель исследования – повышение эффективности лечения детей с нефротическим синдромом на основании разработки молекулярно-генетических критериев персонализированной терапии.

Проведенное исследование продемонстрировало, что уровень экспрессии гена *ABCB1* у пациентов со стероид-резистентным вариантом нефротического синдрома выше, чем у больных с ответом на стероидную терапию. В клинической практике больные со стероид-зависимым 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, вероятно, потребует пересмотра схемы лечения [8, 22].

В отличие от предыдущих исследований в других центрах, где оценивался уровень экспрессии белка/рецептора, в настоящей работе определялась концентрация мРНК у конкретного пациента, что, вероятнее всего, будет более объективным показателем, не зависящим от сопутствующей терапии [23–25]. Это продемонстрировано результатами ранее проведенных работ с антагонистами рецептора *ABCB1*, в которых удавалось добиться снижения экспрессии белка на фоне приема циклоспорина [22, 23]. Указанные исследования лягут в основу создания диагностических панелей на основе полимеразной цепной реакции в реальном времени, которые позволят до начала терапии глюкокортикостероидами определиться с оптимальной тактикой ведения 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 частоты развития тяжелых побочных эффектов 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, учитывая генетические особенности пациента.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ginsburg G.S., Willard H.F. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Translational Res* 2009; 154(6): 277–287. DOI: 10.1016/j.trsl.2009.09.005
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. за №186 «Об утверждении Концепции предиктив-

ной, превентивной и персонализированной медицины». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 24, 2018 for N186 «On approval of the Concept of predictive, preventive and personalized medicine». (In Russ.)] <https://webmed.irkutsk.ru/doc/order/186.pdf>

3. Пальцев М.А. Персонализированная медицина. Наука в России 2011; 1: 12–17. [Paltsev M.A. Personified medicine. Nauka v Rossii 2011; 1: 12–17. (In Russ.)]
4. Chadwick R., O'Connor A. Epigenetics and personalized medicine: prospects and ethical issues. Personalized Medicine 2013; 10(5): 463–471
5. Weston A.D., Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine. J Prot Res 2004; 3(2): 179–196
6. Van Der Greef J., Hankemeier T., McBurney R.N. Metabolomics-based systems biology and personalized medicine: moving towards n=1 clinical trials? Pharmacogenomics 2006; 7(7): 1087–1094. DOI: 10.2217/14622416.7.7.1087
7. Heidecker B., Hare J.M. The use of transcriptomic biomarkers for personalized medicine. Heart Fail Rev 2007; 12(1): 1–11. DOI: 10.1007/s10741-007-9004-7
8. Морозов С.Л., Длин В.В., Сухоруков В.С., Воронкова А.С. Молекулярная нефропатология: новые возможности диагностики заболеваний почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(3): 32–36. [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 (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(3): 32–36. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-32-36
9. Игнатова М.С., Шатохина О.В. Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей. Руководство для врачей. М.: МИА. 2009; 287. [Ignatova M.S., Shatokhina O.V. Diagnosis and treatment of nephrotic syndrome in children. A guide for doctors. Moscow: MIA, 2009; 287. (In Russ.)]
10. Ruf G., Lichtenberger A., Karle M., Haas P., Anacleto F., Schultheiss M. et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 722–732. DOI: 10.1097/01.asn.0000113552.59155.72
11. Schumacher V., Scharer K., Wubl E., Altrogge H., Bonzel K.E., Guschmann M. et al. Spectrum of early onset nephrotic syndrome associated with WT1 missense mutations. Kidney Int 1998; 53: 1594–1600. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00948.x
12. Новиков П.В. Клинико-генетические варианты гипопаратиреозического рахита. В кн.: Наследственные болезни органов мочевой системы у детей. Под ред. М.С. Игнатовой, В.В. Длин, П.В. Новикова. М.: Оверлей, 2014; 239–262. [Novikov P.V. Clinical and genetic variants of hypoparathyroid rickets. In: Hereditary diseases of the organ of the urinary system in children. M.S. Ignatova, V.V. Dlin, P.V. Novikov (eds). Moscow: Overlay, 2014; 239–262. (In Russ.)]
13. Carpenter T., Imel E., Holm I., Jan M., Insogna K. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res 2011; 26(7): 1381–1388. DOI: 10.1002/jbmr.340
14. Gattineni J., Baum M. Genetic disorders of phosphate regulation. Pediatr Nephrol 2012; 27(9): 1477–1487. DOI: 10.1007/s00467-012-2103-2
15. Bergwitz C., Roslin N., Tieder M., Loreda-Osti J., Bastepe M., Abu-Zahra H. et al. SLC34A3 Mutations in Patients with Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria Predict a Key Role for the Sodium-Phosphate Cotransporter Na Pi-IIc in Maintaining Phosphate Homeostasis. Am J Hum Genet 2006; 78(2): 179–192. DOI: 10.1086/499409
16. Ruochen C., Aihua Z. Mechanisms of Glucocorticoid Resistance in Idiopathic Nephrotic Syndrome. Kidney Blood Press Res 2013; 37: 360–378. DOI: 10.1159/000350163
17. Warejko J.K., Tan W., Daga A. Whole Exome Sequencing of Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13(1): 53–62. DOI: 10.2215/CJN.04120417
18. Морозов С.Л., Длин В.В. К вопросу о стероидной терапии первичного нефротического синдрома у детей. Практическая медицина 2020; 18(3): 26–31. [Morozov S.L., Dlin V.V. On the issue of steroid therapy of primary nephrotic syndrome in children. Prakticheskaya meditsina 2020; 18(3): 26–31. (In Russ.)]
19. 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
20. 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
21. Leopoldo M., Nardulli P., Contino M., Leonetti F., Luurtsema G., Colabufo N.A. An updated patent review on P-glycoprotein inhibitors (2011–2018). Expert Opin Ther Pat 2019; 29(6): 455–461. DOI: 10.1080/13543776.2019.1618273
22. Морозов С.Л. Значение экспрессии гена MDR1 у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(4): 278. [Morozov S.L. Significance of MDR1 gene expression in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65(4): 278. (In Russ.)]
23. Doaa Mohammed Youssef, Rabab Mohammed Elbehidy, Hosam Salah Abdelhalim, Ghada Elsyde Amr. Soluble Interleukine-2 Receptor and MDR1 Gene Expression Levels as Inflammatory Biomarkers for Prediction of Steroid Response in Children With Nephrotic Syndrome. Iranian J Kidney Dis 2011; 5(3): 154–176. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2004.00340.x
24. Li Y., Hu X., Cai B., Chen J., Bai Y., Tang J. et al. Meta-analysis of the effect of MDR1 C3435 polymorphism on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. Transpl Immunol. 2012; 27:12–18. DOI: 10.1016/j.trim.2012.03.006
25. Crettol S., Venetz J.P., Fontana M., Aubert J.-D., Ansermot N., Fathi M. et al. Influence of ABCB1 genetic polymorphisms on cyclosporine intracellular concentration in transplant recipients. Pharmacogenet Genomics 2008; 18: 307–315. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282f7046f

Поступила: 13.01.21

Received on: 2021.01.13

#### Источник финансирования:

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» №2 00 080 056.

#### Source of financing:

The article was written under funding Gostaria the Ministry of health «Clinical and molecular genetic criteria for predicting the effectiveness of steroid and immunosuppressive therapy of primary nephrotic syndrome in children» №2 00 080 056.

#### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### Conflict of interest:

The authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to report.