

Микофенолата мофетил в терапии первичного нефротического синдрома у детей

С.Л. Морозов^{1,2}, Т.С. Курсова¹, Э.К. Петросян^{2,3}, О.Р. Пирузиева¹, В.В. Длин¹

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

³ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Mycophenolate mofetil in therapy of primary nephrotic syndrome in children

S.L. Morozov^{1,2}, T.S. Kursova¹, E.K. Petrosyan^{2,3}, O.R. Piruzieva¹, V.V. Dlin¹

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Идиопатический нефротический синдром — наиболее частое гломерулярное заболевание у детей с распространенностью 1,15–16,9 случая на 100 тыс. детей в год во всем мире. В ряде случаев нефротический синдром имеет часто рецидивирующее течение или формируется зависимость от стероидной терапии, что обуславливает необходимость назначения иммуносупрессивной терапии. До настоящего времени в клинической практике нет однозначного подхода среди врачей к ведению пациентов с нефротическим синдромом, особенно если это касается дальнейшего выбора иммуносупрессивной терапии. Из-за серьезных побочных эффектов длительного приема кортикостероидов врачи назначают стероидные адьюванты для поддержания ремиссии и ограничения накопительного эффекта глюкокортикостероидов. Предполагается, что среди адьювантов микофенолат мофетил (активной частью которого служит микофеноловая кислота) — наиболее предпочтительный вариант благодаря меньшему количеству нежелательных явлений, приемлемой переносимости и при этом высокой эффективности. В статье приводятся преимущества и особенности применения микофеноловой кислоты в клинической практике, а также данные по фармакодинамике и лекарственному мониторингу препарата, обсуждаются вопросы персонализированной медицины.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, микофенолата мофетил, стероидная терапия, фармакодинамика.

Для цитирования: Морозов С.Л., Курсова Т.С., Петросян Э.К., Пирузиева О.Р., Длин В.В. Микофенолата мофетил в терапии первичного нефротического синдрома у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 22–28. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–2–22–28

Idiopathic nephrotic syndrome is the most common glomerular disease in children, with a prevalence of 1.15–16.9 cases per 100,000 children per year worldwide. In some cases, nephrotic syndrome has a frequently relapsing course or dependence on steroid therapy is formed, which leads to the appointment of immunosuppressive therapy. So far, in clinical practice, there is no unambiguous approach among physicians to the management of patients with nephrotic syndrome, especially when it comes to the further choice of immunosuppressive therapy. Because of the serious side effects of long-term corticosteroid use, doctors prescribe steroid adjuvants to maintain remission and limit the cumulative effect of glucocorticosteroids. Among adjuvants, mycophenolate mofetil, with mycophenolic acid as the active ingredient, is believed to be the most preferred option due to fewer adverse events, acceptable tolerability and, at the same time, high efficacy. This article describes the advantages and features of the use of mycophenolic acid in clinical practice, provides data on pharmacodynamics and drug monitoring, and discusses issues of personalized medicine.

Key words: children, nephrotic syndrome, mycophenolate mofetil, steroid therapy, pharmacodynamics.

For citation: Morozov S.L., Kursova T.S., Petrosyan E.K., Piruzieva O.R., Dlin V.V. Mycophenolate mofetil in therapy of primary nephrotic syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(2): 22–28 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–2–22–28

Среди нефрологической патологии наибольший интерес представляет идиопатический нефро-

тический синдром — наиболее частое гломерулярное заболевание у детей с распространенностью

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; доц. кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета, ORCID: 0000–0002–0942–0103
e-mail: msr@list.ru

Курсова Татьяна Сергеевна — врач–ординатор Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–2059–8121

Пирузиева Оксана Рашидовна — врач–нефролог отделения нефрологии

Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю. Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–7663–6070
Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой, зам. дир. по научной работе в педиатрии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–0942–0103
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Петросян Эдита Константиновна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета, зав. нефрологическим отделением Российской детской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–5160–4512

119571 Москва, Ленинский пр-т, д. 117

1,15–16,9 случая на 100 тыс. детей в год во всем мире [1–3]. Нефротический синдром у детей представляет симптомокомплекс, включающий выраженную протеинурию: 40 мг/ч площади поверхности тела или ≥ 1 г/м²/24 ч площади поверхности тела в сочетании с гипоальбуминемией менее 25 г/л [1–5]. Кроме того, для нефротического синдрома характерно развитие отеков, вплоть до анасарки, вторичной гиперлипидемии с повышением уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, триглицеридов [4, 5]. К сожалению, патогенез идиопатического нефротического синдрома до конца не изучен, однако существует множество исследований, свидетельствующих в пользу ведущей роли дисфункции Т-лимфоцитов, играющих ключевую роль в формировании циркулирующих иммунных комплексов, которые, в свою очередь, через ряд иммуноопосредованных реакций оказывают повреждающее действие на подоциты [6, 7].

Со времен первого описания нефротического синдрома как гломерулярного заболевания перед врачами-исследователями всегда стояла задача терапии нефротического синдрома. До открытия глюкокортикоидов, которые в настоящее время используются как базисная терапия нефротического синдрома, детская смертность от заболевания составляла более 40%, как правило, в результате прогрессирования почечной недостаточности, развития инфекционных и тромбоэмболических осложнений [1, 4, 8]. С появлением стероидных препаратов ситуация в лечении идиопатического нефротического синдрома у детей кардинально поменялась, однако остается множество нерешенных вопросов. Современные схемы стероидной терапии позволяют добиться клинической ремиссии заболевания у пациентов с идиопатическим нефротическим синдромом в 80% случаев, остальные пациенты остаются резистентными к стандартной терапии стероидами [8, 9].

Несмотря на высокую эффективность стероидной терапии, специалисты сталкиваются с проблемами ведения детей, у которых нефротический синдром имеет частое рецидивирующее течение, более 4 раз в год, либо формируется зависимость от стероидной терапии. По данным международной ассоциации детских нефрологов — International Pediatric Nephrology Association (IPNA), примерно 50% детей после первичного успешного лечения нефротического синдрома глюкокортикоидами будут иметь частое рецидивирующее течение и/или станут зависимыми от стероидной терапии [1, 2].

В клинической практике до настоящего времени нет однозначного подхода к ведению пациентов с нефротическим синдромом, особенно если это касается дальнейшего выбора иммуносупрессивной терапии. Зачастую это связано только с предпочтениями врача, а не с индивидуальными особенностями пациента [8]. Давно замечено, что течение

и клиническая картина нефротического синдрома у детей отличаются полиморфизмом, который проявляется в виде различной степени активности нефротического синдрома и широкого спектра побочных реакций на стероидную терапию. По данным когортного исследования, проведенного в Нидерландах, длительность стероидной терапии в дебюте заболевания не влияла на частоту последующих рецидивов; те же выводы получены и британскими исследователями, которые также продемонстрировали отсутствие клинически значимого эффекта длительной стероидной терапии дебюта нефротического синдрома [8, 10, 11].

В случае часто рецидивирующего или стероидзависимого нефротического синдрома современная тактика основана на применении иммуносупрессивной терапии. Из-за серьезных побочных эффектов длительного приема кортикостероидов врачи назначают стероидные адъюванты для поддержания ремиссии и ограничения накопительного эффекта глюкокортикоидов. При всем многообразии иммунодепрессантов возникает вопрос о стратегии выбора первой линии терапии нефротического синдрома. Потенциальные риски канцерогенности, снижения фертильности в значительной степени сократили показания к применению алкилирующих агентов. Хорошо зарекомендовали себя ингибиторы кальцинейрина как эффективные индукторы ремиссии болезни у большинства пациентов с нефротическим синдромом, однако формирование циклоспориновой зависимости, развитие нефротоксичности, присоединение артериальной гипертензии могут служить ограничением их применения [12].

Предполагается, что среди адъювантов микофенолата мофетил, активную часть которого составляет микофеноловая кислота, наиболее предпочтительный вариант благодаря меньшему количеству нежелательных явлений, приемлемой переносимости и при этом высокой эффективности [10, 11]. В ходе проведения ряда исследований обнаружено, что микофенолата мофетил эффективен в отношении снижения частоты рецидивов и потребности в стероидах при часто рецидивирующем и стероидзависимом нефротическом синдроме; при этом препарат не вызывает нефротоксичности и хорошо переносится. Кроме того, микофеноловая кислота широко используется для профилактики и лечения отторжения почечного аллотрансплантата, в терапии волчаночного нефрита, иммуноглобулин А (IgA)-нефропатии, мембранозной нефропатии [3, 8, 9].

Фармакологическое действие микофеноловой кислоты основано на ингибировании синтеза гуанозинового нуклеотида посредством селективного подавления ключевого фермента синтеза пуринов — инозинмонофосфатдегидрогеназы. Благодаря данному механизму микофеноловая кислота эффективно подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов,

причем в значительно большей степени, чем других клеток иммунной системы (см. рисунок) [13, 14].

Изначально применение препаратов микофеноловой кислоты активно использовалось в трансплантологии с целью предотвращения отторжения трансплантата. Микофенолата мофетил широко применялся у детей после трансплантации сердца, почек, печени, гемопоэтических стволовых клеток. В дальнейшем с развитием клинической фармакологии препарат стали использовать более широко, в том числе для лечения больных гломерулонефритом, волчаночным нефритом, ревматоидными и аутоиммунными заболеваниями [13].

Большинство исследований по оценке эффективности микофеноловой кислоты в качестве иммуносупрессивной терапии проведено у пациентов после трансплантации почек. Y. Rong и соавт. (2021) [13] представили обобщающий материал по популяционной фармакокинетике микофеноловой кислоты у детей после трансплантации почки на основе анализа 11 когортных исследований. Большинство исследований было основано на анализе фармакодинамики с построением кинетико-динамических моделей прогнозирования эффективности микофеноловой кислоты на основании донор-специфических антител.

Что касается нефротического синдрома у детей, то имеется по меньшей мере 6 рандомизированных исследований, в которых продемонстрирована высокая эффективность микофеноловой кислоты для предотвращения рецидивов идиопатического нефро-

тического синдрома как у детей, так и у взрослых [15, 16]. Так, в одном из исследований T. Funatogawa и соавт. (2022) [17] продемонстрировали эффективность использования микофенолата мофетила у более 200 детей с первичным нефротическим синдромом, когда стойкая ремиссия нефротического синдрома отмечалась более чем в 60% случаев стероид-зависимого нефротического синдрома.

Существует понятие популяционной фармакокинетической и фармакодинамической моделей действия микофеноловой кислоты. Популяционное фармакокинетическое или фармакодинамическое моделирование применяются для характеристики полученных случайных или ковариантных эффектов микофеноловой кислоты. Ковариантные эффекты микофеноловой кислоты связаны с особенностью сложной двойной абсорбции в желудочно-кишечном тракте, а также с особенностью энтергепатической рециркуляции микофеноловой кислоты с образованием конъюгированных метаболитов с глюкурономидом или ацилглюкуронидом, генетическим полиморфизмом белка-переносчика MPR-2, который участвует в процессе внутрипеченочной рециркуляции. На данный момент у взрослых известно более 40 популяционных моделей, тогда как в детской популяции пока таких групп не было выделено [13, 15, 17]. Некоторые исследования указывают на то, что масса тела пациента и полиморфизм гена глюкуронилтрансферазы *UGT2B7* вносят значительный вклад в межиндивидуальную изменчивость распределения микофеноловой кислоты, особенно у детей, перенес-

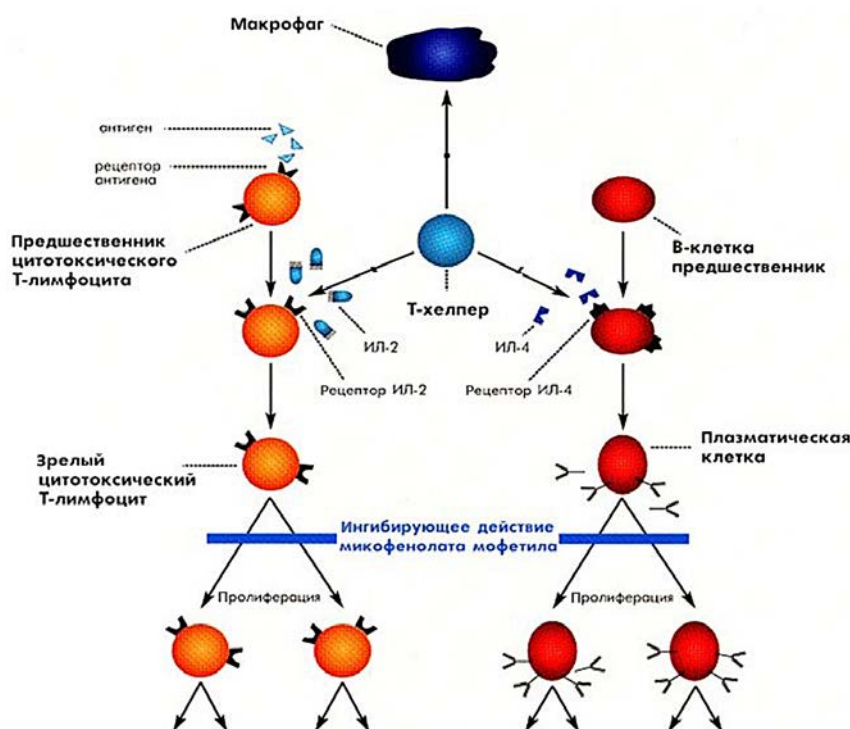


Рисунок. Схема действия микофеноловой кислоты [14].

Figure. Diagram of action of mycophenolic acid [14].

ших трансплантацию почки [13, 15, 18]. Кроме того, для оценки фармакокинетики мофетиловой кислоты проведен анализ влияния ряда полиморфизмов *UGT1A7*, *UGT1A9*, *UGT2B7* и *ABCB1* на фармакокинетику мофетиловой кислоты. В ходе исследования показано, что повышенная экспозиция и снижение почечного клиренса микофенольной кислоты обнаружены у пациентов, несущих вариант в *UGT2B7* (*C802T*), а пациенты, которые были гетерозиготными для полиморфизма *UGT1A7* (*T622C*), отличались увеличенным оральным клиренсом и уменьшением максимальной концентрации препарата в плазме [19]. Таким образом, учитывая индивидуальную фармакодинамику, фармакокинетику, фармакогенетику, можно спрогнозировать ответ на терапию микофеноловой кислотой и подобрать целевую дозировку с учетом особенностей пациентов [5, 20].

К сожалению, из-за достаточно сложной фармакокинетики микофеноловой кислоты в литературе представлены лишь немногочисленные исследования, проведенные у детей с нефротическим синдромом. Для оценки индивидуального терапевтического эффекта микофеноловой кислоты в связи с ее сложной и изменчивой фармакокинетикой одним из перспективных методов признан метод стратегии ограниченного отбора проб (*limited sampling strategy — LSS*) [21]. Данная стратегия позволяет оценивать концентрацию активной микофеноловой кислоты в различные промежутки времени (площадь под фармакокинетической кривой — AUC) на основе всего нескольких образцов крови вместо трудоемкого, дорогостоящего и неудобного для пациентов метода сбора от 8 до 15 образцов крови в течение 12 ч для получения полного фармакокинетического профиля. При стратегии ограниченного отбора проб может быть применен байесовский подход (теория в области статистики, основанная на байесовской интерпретации вероятности) или анализ множественной линейной регрессии (*multiple linear regression — MLR*), в котором используется уравнение, полученное из пошагового регрессионного анализа на основе концентраций, измеренных через заранее определенное время после введения дозы [21, 22]. S. Tellier и соавт. (2016) [23] провели ретроспективное многоцентровое исследование, в которое были включены 95 детей со стероидзависимым нефротическим синдромом, получавших микофенолат мофетил в дополнение к стероидной терапии или без нее. Площадь под кривой концентрация–время микофеноловой кислоты определяли у всех детей на основе времени отбора проб через 20, 60 и 180 мин после введения дозы с использованием байесовской статистики, при этом связь между пороговым значением площади под кривой концентрация–время микофеноловой кислоты и частотой рецидивов оценивали с использованием отрицательной биномиальной

модели, которая включала пол, возраст в начале заболевания, время до начала приема микофеноловой кислоты, предшествующую иммуномодулирующую и стероидную терапию. В результате данного исследования у 53 (38%) пациентов показана персонализированная адаптация к дозировке препарата для достижения области целевой концентрации на AUC, частота рецидивов стероидорезистентного синдрома уменьшалась на AUC-микофеноловая кислота >45 мг·ч/л. Аналогичные результаты продемонстрированы в исследовании J. Gellermann и соавт. [24], когда частота рецидивов нефротического синдрома была достоверно ниже на AUC-микофеноловая кислота >50 мг·ч/л.

С учетом немногочисленных исследований, посвященных фармакодинамике микофеноловой кислоты, особенно в детском возрасте, при различных клинических и морфологических вариантах нефротического синдрома в настоящее время возникает необходимость в дополнительных перспективных исследованиях для определения не только оптимального целевого показателя AUC-микофеноловая кислота в детской популяции, но и определения в качестве скрининга порогового значения C₀-микофеноловая кислота, что позволит оценить эффективность терапии в амбулаторной клинической практике, тем самым обеспечив доступный лекарственный мониторинг.

Помимо определения концентрации микофеноловой кислоты, в рамках лекарственного мониторинга в настоящее время обсуждается вопрос определения активности инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы (*inosine-5'-monophosphate dehydrogenase — IMPDH*) в периферической крови [25, 26]. Инозин-5'-монофосфатдегидрогеназа представляет собой пуриновый биосинтетический фермент, который катализирует зависимое от никотинамидадениндинуклеотида окисление инозинмонофосфата до ксантозинмонофосфата, первый и лимитирующий скорость этап на пути к биосинтезу *de novo* гуаниновых нуклеотидов из инозинмонофосфата [27]. Основная функция IMPDH — регуляторное влияние на внутриклеточный пул гуаниновых нуклеотидов, и, следовательно, этот фермент играет ключевую роль в синтезе ДНК и РНК, передачи сигналов, переноса энергии, синтеза гликопротеинов, а также во многих других процессах, которые участвуют в пролиферации клеток [25].

В качестве примера использования инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы в клинической практике можно привести работу J. Sobiak и соавт. [26]. В своем исследовании авторы рассчитывали активность IMPDH на основании определения концентрации ксантозинмонофосфата и нормализованного аденозинмонофосфата. На основании анализа данных 12 пациентов от 6 до 14 лет с нефротическим синдромом, получающих терапию микофено-

лата мофетила, установлена обратная зависимость активности инозин-5'-монофосфатдегидрогеназы от концентрации микофеноловой кислоты в крови; так, при максимальной ее концентрации через 2 ч после приема микофенолата мофетила активность IMPDH была минимальной [26]. В литературе имеются также данные о значении определения IMPDH у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации почки. В когортном проспективном исследовании W. Winnicki и соавт. (2022) [28] представлены данные по активности IMPDH у 277 пациентов с трансплантацией почки и установлено, что пациенты с повышенной активностью IMPDH имели более высокий риск отторжения трансплантата. Таким образом, исследование активности IMPDH может служить потенциальным фармакодинамическим биомаркером для определения эффективности использования микофеноловой кислоты в качестве иммуносупрессивной терапии не только у пациентов с нефротическим синдромом, но и в трансплантологии.

Наиболее часто микофеноловая кислота назначается на фоне полной клинико-лабораторной ремиссии нефротического синдрома после ее индукции стероидными препаратами. Однако возникает вопрос использования микофеноловой кислоты в тех ситуациях, когда полная ремиссия не достигнута и у пациента сохраняется протеинурия. Исследователями замечено, что клиренс микофеноловой кислоты при активном нефротическом синдроме будет отличаться и это прежде всего связано с уровнем альбумина в крови, что объясняется особой фармакодинамикой препарата. Отмечено, что при увеличении связывания микофеноловой кислоты с альбумином наблюдается уменьшение количества свободной фракции микофеноловой кислоты в крови и снижение ингибирования активности фермента IMPDH, и наоборот, при увеличении свободной фракции микофеноловой кислоты повышается активность IMPDH, что может служить причиной высокого риска рецидива нефротического синдрома [29, 30].

Кроме того, остается открытым вопрос о начале приема микофеноловой кислоты, а именно при каком уровне альбумина в сыворотке крови можно ожидать положительный эффект начатой иммуносупрессивной терапии. В литературе приводятся данные, что низкое содержание альбумина в сыворотке крови, микроальбуминурия, протеинурия, высокий уровень триглицеридов, низкий гема-

токрит могут снижать связывание микофеноловой кислоты и потенциально усиливать его клиренс. T. Nishimura и соавт. (2022) [30] установили, что концентрация альбумина в сыворотке крови была тесно связана с общей концентрацией микофеноловой кислоты, при этом авторы рекомендуют при назначении препаратов микофеноловой кислоты учитывать уровень альбумина в крови, а при его низком уровне обеспечить назначение препарата по его концентрации в крови.

A. Kirpalani и соавт. (2019) [29] проанализировали 182 уровня микофеноловой кислоты у 10 детей в возрасте от 0,9–18 лет. Результаты представленного исследования подтверждают значительное увеличение клиренса микофеноловой кислоты, связанное с низким содержанием сывороточного альбумина, микроальбуминурией, протеинурией, высоким уровнем триглицеридов и низким гематокритом. Таким образом, авторы пришли к выводу, что 20-кратное увеличение клиренса микофенолата мофетила свидетельствует, что неэффективность микофенолат мофетила при активном нефротическом синдроме или низком уровне альбумина в сыворотке крови может быть связана с увеличением свободной (не связанной с альбумином) фракции микофеноловой кислоты.

Подводя итоги, можно констатировать, что использование микофеноловой кислоты обосновано при нефротическом синдроме у детей. К сожалению, и в настоящее время современные руководства по лечению нефротического синдрома основаны на эмпирических рекомендациях, а среди врачей наблюдается большая вариабельность мнений по поводу лечения больных с нефротическим синдромом, особенно при последующих рецидивах, и выбора иммуносупрессивной терапии. Поскольку крупные клинические испытания отсутствуют, решения о лечении часто основываются на предпочтениях или общей практике лечащего врача либо руководящих принципах страны, а не на индивидуальных особенностях пациента. Фармакодинамика и лекарственный мониторинг играют важную роль в разработке принципов персонализированной медицины. Несмотря на то что данные о фармакодинамике микофеноловой кислоты у детей с нефротическим синдромом ограничены, ученые разных стран считают, что имеющиеся факты отражают клинически значимую роль лекарственного мониторинга в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Trautmann A., Boyer O., Hodson E., Bagga A., Gipson D.S., Samuel S. et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2023; 38(3): 877–919. DOI: 10.1007/s00467–022–05739–3
2. Trautmann A., Vivarelli M., Samuel S., Gipson D., Sinha A., Schaefer F. et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(8): 1529–1561. DOI: 10.1007/s00467–020–04519–1

3. Noone D.G., Iijima K., Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *The Lancet* 2018; 392(10141): 61–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30536-1
4. Ehren R., Benz M.R., Brinkkötter P.T., Dötsch J., Eberl W.R., Gellermann J. et al. Pediatric idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome: diagnosis and therapy — short version of the updated German best practice guideline (S2e) — AWMF register no. 166–001, 6/2020. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(10): 2971–2985. DOI: 10.1007/s00467-021-05135-3
5. Морозов С.Л., Длин В.В., Садыков А.Р., Воронкова А.С., Сухоруков В.С. Механизмы резистентности к иммуносупрессивной терапии у пациентов с нефротическим синдромом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(4): 19–24. [Morozov S.L., Dlin V.V., Sadykov A.R., Voronkova A.S., Suhorukov V.S. Mechanisms of resistance to immunosuppressive therapy in patients with nephrotic syndrome. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2017; 62(4): 19–24. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-19-24
6. Hackl A., Zed S., Diefenhardt P., Binz-Lotter J., Ehren R., Weber L.T. The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome. *Mol Cell Pediatr* 2021; 8(1): 18. DOI: 10.1186/s40348-021-00128-6
7. Shalhoub R.J. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *The Lancet* 1974; 304(7880): 556–560. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)91880-7
8. 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 for primary nephrotic syndrome in children. *Prakticheskaya meditsina* 2020; 18(3): 26–31. (in Russ.)]
9. Морозов С.Л., Воронкова А.С., Длин В.В. Значение экспрессии гена ABCB1 у детей с идиопатическим нефротическим синдромом. *Нефрология* 2021; 25(1): 83–89. [Morozov S.L., Voronkova A.S., Dlin V.V. Significance of ABCB1 gene expression in children with idiopathic nephrotic syndrome 2021; 25(1): 83–89. (in Russ.)] DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-83-89
10. Barbarino J.M., Staatz C.E., Venkataramanan R., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. *Pharmacogenetics and Genomics* 2013; 23(10): 563–585. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328364db84
11. Dai Y., Hebert M.F., Isoherranen N., Davis C.L., Marsh C., Shen D.D. et al. Effect of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus metabolic clearance in vitro. *Drug Metab Dispos* 2006; 34(5): 836–847. DOI: 10.1124/dmd.105.008680
12. Морозов С.Л., Воронкова А.С., Длин В.В., Туркина Т.И., Сухоруков В.С. Анализ экспрессии генов по технологии nCounter Nanostring в медицинских исследованиях: опыт использования у детей с нефротическим синдромом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(1): 110–115. [Morozov S.L., Voronkova A.S., Dlin V.V., Turkina T.I., Suhorukov 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. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-110-115
13. Rong Y., Jun H., Kiang T.K.L. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in paediatric patients. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87(4): 1730–1757. DOI: 10.1111/bcp.14590
14. Игнатова М.С., Длин В.В. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(6): 29–44. [Ignatova M.S., Dlin V.V. Nephrotic syndrome: past, present and future. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2017; 62(6): 29–44. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-29-44
15. Na Takuathung M., Sakuludomkan W., Koonrunsesomboon N. The impact of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid: systematic review and meta-analysis. *Clin Pharmacokinet* 2021; 60(10): 1291–1302. DOI: 10.1007/s40262-021-01037-7
16. Zhao W., Fakhoury M., Deschênes G., Roussey G., Brochard K., Naudet P. et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of mycophenolic acid following administration of mycophenolate mofetil in de novo pediatric renal-transplant patients. *J Clin Pharmacol* 2010; 50(11): 1280–1291. DOI: 10.1177/0091270009357429
17. Funatogawa T., Narita Y., Tamura A., Mii K., Sugitani Y., Uchida T. Use of mycophenolate mofetil in patients with pediatric and adult primary nephrotic syndrome: information from a Japanese hospital claims database. *Clin Exp Nephrol* 2022; 26(10): 1005–1013. DOI: 10.1007/s10157-022-02233-w
18. Игнатова М.С. Детская нефрология. Руководство для врачей. Москва: Медицинское информационное агентство; 2011: 696. [Ignatova M.S. Pediatric Nephrology. Guide for doctors. Moskva: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011: 696. (in Russ.)]
19. Lamba V., Sangkuhl K., Sanghavi K., Fish A., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: mycophenolic acid pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2014; 24(1): 73–79. DOI: 10.1097/FPC.000000000000010
20. Sherwin C.M.T., Fukuda T., Brunner H.I., Goebel J., Vinks A.A. The evolution of population pharmacokinetic models to describe the enterohepatic recycling of mycophenolic acid in solid organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50(1): 1–24. DOI: 10.2165/11536640-000000000-00000
21. Sobiak J., Resztak M., Chrzanowska M., Zachwieja J., Ostalska-Nowicka D. The evaluation of multiple linear regression-based limited sampling strategies for mycophenolic acid in children with nephrotic syndrome. *Molecules* [Internet] 2021; 26(12): 3723. DOI: 10.3390/molecules26123723
22. Hackl Á., Cseprenkál O., Gessner M., Liebau M.C., Habbig S., Ehren R. et al. Mycophenolate mofetil therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome: does therapeutic drug monitoring make a difference? *Therapeutic Drug Monitoring* [Internet] 2016; 38(2): 274–279. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000258
23. Tellier S., Dallochio A., Guignon V., Saint-Marcoux F., Llanas B., Ichay L. et al. Mycophenolic Acid Pharmacokinetics and Relapse in Children with Steroid-Dependent Idiopathic Nephrotic Syndrome. *CJASN* [Internet] 2016; 11(10): 1777–1782. DOI: 10.2215/CJN.00320116
24. Quercfeld U., Weber L.T. Mycophenolate mofetil for sustained remission in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* [Internet] 2018; 33(12): 2253–2265. DOI: 10.1007/s00467-018-3970-y
25. Sobiak J., Jóźwiak A., Wziętek H., Zachwieja J., Ostalska-Nowicka D. The application of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase activity determination in peripheral blood mononuclear cells for monitoring mycophenolate mofetil therapy in children with nephrotic syndrome. *Pharmaceuticals* [Internet] 2020; 13(8): 200. DOI: 10.3390/ph13080200
26. Sobiak J., Resztak M., Zachwieja J., Ostalska-Nowicka D. Inosine monophosphate dehydrogenase activity and mycophenolate pharmacokinetics in children with nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Clin Exp Pharma Physiol* 2022; 49(11): 1197–1208. DOI: 10.1111/1440-1681.13706
27. Hedstrom L. IMP dehydrogenase: structure, mechanism, and inhibition. *Chem Rev* 2009; 109(7): 2903–2928. DOI: 10.1021/cr900021w
28. Winnicki W., Fichtenbaum A., Mitulović G., Herkner H., Regele F., Baier M. et al. Individualization of mycophenolic acid therapy through pharmacogenetic, pharmacokinetic and pharmacodynamic testing. *Biomedicines* 2022; 10(11): 2882. DOI: 10.3390/biomedicines10112882

29. Kirpalani A., Rothfels L., Sharma A.P., Cuellar C.R., Filler G. Nephrotic state substantially enhances apparent mycophenolic acid clearance. Clin Nephrol [Internet] 2019; 91(3): 162–171. DOI: 10.5414/CN109583

30. Nishimura T., Uemura O., Hibino S., Tanaka K., Kitagata R., Yuzawa S. et al. Serum albumin level is associated with mycophenolic acid concentration in children with idiopathic nephrotic syndrome. Eur J Pediatr [Internet] 2022; 181(3): 1159–1165. DOI: 10.1007/s00431-021-04294-7

Поступила: 24.01.23

Received on: 2023.01.24

Источник финансирования:

Работа выполнена в рамках финансирования Госзадания «Клинические и молекулярно-генетический критерии прогнозирования эффективности стероидной и иммуносупрессивной терапии первичного нефротического синдрома у детей» № 200080056

Source of funding: the work was supported by the State Assignment «Clinical and molecular genetic criteria for predicting the effectiveness of steroid and immunosuppressive therapy for primary nephrotic syndrome in children» No. 200080056

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.