

Значение определения концентрации микофеноловой кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом

С.Л. Морозов^{1,2}, В.В. Длин¹, В.А. Обухова¹, Э.К. Петросян³, И.В. Золкина⁴, В.П. Пахомова¹, В.Ю. Воинова^{1,2}

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

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

³Российская детская клиническая больница (РДКБ) — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Клиника новых медицинских технологий «АрхиМед», Москва, Россия

The importance of determining the concentration of mycophenolic acid in children with steroid-dependent nephrotic syndrome

S.L. Morozov^{1,2}, V.V. Dlin¹, V.A. Obukhova¹, E.K. Petrosyan³, I.V. Zolkina⁴, V.P. Pakhomova¹, V.Yu. Voinova¹

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 Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Clinic of new medical technologies ArchiMed, Moscow, Russia

Несмотря на значительную эффективность стероидной терапии, специалисты сталкиваются с серьезными трудностями при ведении пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом, что предполагает назначение иммуносупрессивной терапии. Среди доступных адъювантных препаратов микофенолат мофетил выделяется как предпочтительный вариант благодаря своему профилю безопасности, хорошей переносимости и высокой эффективности. В настоящее время в литературе представлены лишь немногочисленные исследования, посвященные эффективности использования микофеноловой кислоты у детей с нефротическим синдромом, что объясняется сложностью фармакокинетики препарата. В статье представлены результаты исследования, цель которого — оценка значения определения микофеноловой кислоты у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом для поддержания стойкой клинико-лабораторной ремиссии заболевания. В рамках исследования обследованы 78 пациентов возрастом от 1 до 18 лет со стероидзависимым нефротическим синдромом. Полученные результаты продемонстрировали, что определение концентрации микофеноловой кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом является эффективным методом контроля терапии нефротического синдрома у детей. Определение концентрации микофеноловой кислоты в точке C_0 является высокоспецифичным и чувствительным методом прогнозирования развития рецидивов заболевания, при этом концентрация микофеноловой кислоты более 3,2 мкг/мл может служить минимальным ориентиром для контроля использования микофеноловой кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, стероидная зависимость, концентрация, микофеноловая кислота, эффективность.

Для цитирования: Морозов С.Л., Длин В.В., Обухова В.А., Петросян Э.К., Золкина И.В., Пахомова В.П., Воинова В.Ю. Значение определения концентрации микофеноловой кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 63–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-63-69

Despite the significant effectiveness of steroid therapy, specialists face serious difficulties in managing patients with steroid-dependent nephrotic syndrome, which requires the prescription of immunosuppressive therapy. Among the available adjuvant drugs, mycophenolate mofetil stands out as a preferred option due to its safety profile, good tolerability, and high efficacy. Currently, only a few studies are presented in the literature on the effectiveness of the use of mycophenolic acid in children with nephrotic syndrome, which is explained by the complexity of the pharmacokinetics of the drug. The article presents the results of a study whose purpose was to evaluate the value of determining mycophenolic acid in patients with steroid-dependent nephrotic syndrome to maintain stable clinical and laboratory remission of the disease. The study examined 78 patients aged 1 to 18 years with steroid-dependent nephrotic syndrome. The results demonstrated that determination of mycophenolic acid concentrations in children with steroid-dependent nephrotic syndrome is an effective method for monitoring therapy for nephrotic syndrome in aunts. Determining the concentration of mycophenolic acid at the C_0 point is a highly specific and sensitive method for predicting the development of relapses of the disease, while a mycophenolic acid concentration level of more than 3.2 $\mu\text{g/ml}$ can serve as a minimum guideline for monitoring the use of mycophenolic acid in children with steroid-dependent nephrotic syndrome.

Key words: children, nephrotic syndrome, steroid dependence, concentration, mycophenolic acid, effectiveness.

For citation: Morozov S.L., Dlin V.V., Obukhova V.A., Petrosyan E.K., Zolkina I.V., Pakhomova V.P., Voinova V.Yu. The importance of determining the concentration of mycophenolic acid in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(4): 63–69 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-63-69

С момента первого описания нефротического синдрома как гломерулярного заболевания основной задачей для врачей и исследователей была разработка эффективных методов терапии данного заболевания. До внедрения в клиническую практику глюкокортикостероидов, которые в настоящее время служат основой терапии нефротического синдрома, детская смертность от нефротического синдрома превышала 40%, что было обусловлено прежде всего прогрессирующей почечной недостаточностью, а также инфекционными и тромбоэмболическими осложнениями [1, 2]. Включение стероидных препаратов в схемы терапии привело к значительным изменениям в подходах к ведению детей с идиопатическим нефротическим синдромом. Несмотря на это, до настоящего времени остается ряд нерешенных вопросов, касающихся лечения нефротического синдрома, которые требуют дальнейших исследований [3].

Современные протоколы стероидной терапии позволяют достигать клинической ремиссии у 80% пациентов с идиопатическим нефротическим синдромом, однако около 20% детей демонстрируют резистентность к стандартной терапии стероидами [4, 5]. Несмотря на значительную эффективность стероидной терапии, специалисты сталки-

ваются с серьезными трудностями при ведении пациентов с частыми рецидивами заболевания, определяемыми как четыре эпизода в год и более, а также в случаях развития стероидной зависимости или резистентности. Согласно данным Международной ассоциации детских нефрологов (International Pediatric Nephrology Association, IPNA) приблизительно у 50% детей, которые первоначально достигли ремиссии нефротического синдрома под воздействием глюкокортикостероидов, наблюдаются частые рецидивы и/или развивается зависимость от стероидной терапии [1].

В случаях формирования стероидзависимого нефротического синдрома современная лечебная стратегия основывается на применении иммуносупрессивной терапии. С учетом клинически значимых нежелательных эффектов, связанных с длительным применением глюкокортикостероидов, врачи стремятся использовать стероидные адъюванты для поддержания ремиссии и снижения накопительного эффекта стероидных препаратов [1]. Среди доступных адъювантных препаратов микофенолата мофетил выделяется как предпочтительный вариант благодаря своему профилю безопасности, хорошей переносимости и высокой эффективности.

Микофенолата мофетил — современный селективный иммуносупрессивный препарат, который широко используется для профилактики отторжения после трансплантации паренхиматозных органов, лечения аутоиммунных заболеваний, нефротического синдрома, атопического дерматита [6–8]. Активной молекулой микофенолата мофетил является микофеноловая кислота, которая отличается сложной фармакокинетикой; кроме того, ее отличительная особенность состоит в высокой связи с сывороточным альбумином, которая составляет 97–99% [9].

Основное действие микофеноловой кислоты основано на ингибировании синтеза гуанозинового нуклеотидов посредством селективного подавления фермента пуринового биосинтеза — инозинмонофосфатдегидрогеназы. Этот механизм позволяет микофеноловой кислоте эффективно подавлять пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, влияя на них значительно сильнее, чем на другие элементы иммунной системы [3, 10].

В настоящее время в литературе представлены лишь немногочисленные исследования по оценке эффективности использования микофенолата мофетил у детей с нефротическим синдромом, что объясняется сложностью фармакокинетики микофеноловой кислоты. При ее исследовании у детей ряд специалистов предлагают метод стратегии ограниченного отбора проб (limited sampling strategy — LSS) [7]. Подобный подход основан на оценке концентрации микофеноловой кислоты в плазме крови через различные промежутки времени (площадь под фармакоки-

© Коллектив авторов, 2024

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 им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–0942–0103

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

Обухова Варвара Александровна — 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, ORCID: 0000–0003–2162–1992

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, зав. кафедрой общей и медицинской генетики медико-биологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–8491–0228

Пахомова Виктория Павловна — лаборант-исследователь лаборатории клинической геномики и биоинформатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009–0006–1646–8427

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 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–5160–4512

119571 Москва, Ленинский проспект, д. 117

Золкина Ирина Вячеславовна — к.б.н. ООО Клиника новых медицинских технологий "АрхиМед"

119435 Москва, Саввинская набережная, д. 23 С

нетической кривой — AUC) в течение 12 ч, что позволяет оценить полный фармакокинетический профиль; кроме того, в качестве ориентира для оценки эффективности терапии микофенолатом мофетила в настоящее время принято использовать определение концентрации в точке C_0 [11].

С учетом недостаточности данных о концентрации микофеноловой кислоты у детей лекарственный мониторинг основан на рекомендациях для взрослых пациентов, когда рекомендуемый целевой диапазон у трансплантированных пациентов — AUC_{12} составляет 30–60 мг·ч/л [12–14]. G. Filler и соавт. [15] в 2015 г. предположили, что минимальная эффективная концентрация микофеноловой кислоты C_0 составляет 1,3 мкг/мл, что эквивалентно AUC_{12} , равному 30 мг·ч/л, и может предотвращать образование донор-специфических антител. Авторы заметили, что у детей — реципиентов почечного трансплантата, у которых образовались донор-специфические антитела, минимальный уровень микофенолата мофетила был значительно ниже ($0,27 \pm 0,23$ мкг/мл), чем у тех, у кого донор-специфические антитела не образовались ($0,47 \pm 0,18$ мкг/мл) [15].

В отличие от детей, перенесших трансплантацию, у пациентов с нефротическим синдромом концентрация микофенолата мофетила должна быть значительно выше, обеспечивая контроль над заболеванием. Считается, что у детей с нефротическим синдромом AUC_{12} микофеноловой кислоты должна не менее 45 мг·ч/л, а в некоторых случаях выше 60 мкг·ч/мл [11, 16]. В своем исследовании J. Gellermann и соавт. (2012) [17] обнаружили, что AUC_{12} монотерапии микофенолатом мофетила в диапазоне 60–80 мкг·ч/мл коррелировала с поддержанием стойкой клинко-лабораторной ремиссии нефротического синдрома, при этом концентрация микофеноловой кислоты в точке C_0 была более >2 мкг/мл, чего можно было достичь при дозе микофенолата мофетила 1000–1200 мг/м² [17].

В еще одном исследовании, проведенном J. Sobiak и соавт. (2015) [11], оценивались целевые значения фармакодинамических параметров микофенолата мофетила у детей с гломерулопатиями путем расчета уровня микофеноловой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Авторами установлено, что концентрация микофеноловой кислоты в точке C_0 более 3 мкг/мл наиболее эффективна для предотвращения рецидива нефротического синдрома, при этом целевой AUC_{12} микофеноловой кислоты должен превышать 60 мг·ч/мл, что обеспечивает наиболее эффективное использование препарата у детей. Аналогичные данные получены S. Tellier и соавт. (2016) [18], которые пришли к выводу, что площадь под кривой концентрация–время микофеноловой кислоты >45 мг·ч/мл был достоверно связан с более низкой частотой рецидивов

(коэффициент частоты 0,65; 95% доверительный интервал от 0,46 до 0,89; $P=0,01$).

Далее приводим собственные данные, демонстрирующие важное клиническое значение фармакологического мониторинга у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом, получающих терапию микофенолатом мофетила.

Цель исследования: оценка значения определения микофеноловой кислоты у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом для поддержания стойкой клинко-лабораторной ремиссии заболевания.

Характеристика детей и методы исследования

В период 2021–2023 гг. на базе отделения нефрологии научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева и отделения нефрологии Российской детской клинической больницы проводилось открытое когортное проспективное сравнительное нерандомизированное исследование, посвященное оценке значения определения микофеноловой кислоты у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом для поддержания стойкой клинко-лабораторной ремиссии заболевания.

В исследование были включены 78 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет, которым был диагностирован идиопатический нефротический синдром. Критериями включения в исследование служили наличие стероидзависимого нефротического синдрома, определяемого как возникновение двух последовательных рецидивов заболевания на фоне терапии преднизолоном или в течение 2 нед после отмены глюкокортикостероидов.

В группе было 46 (59%) мальчиков и 32 (41%) девочки. На момент исследования средний возраст детей составлял $11,1 \pm 3,9$ года: девочек — $11,3 \pm 4,1$ года, мальчиков — $10,9 \pm 3,8$ года.

Возраст манифестации нефротического синдрома у детей составил $5,9 \pm 3,2$ года, причем у мальчиков — $5,8 \pm 3,1$ года и у девочек — $6,1 \pm 3,3$ года. У большинства детей стероидная зависимость формировалась через $19,8 \pm 10,3$ мес от начала манифестации заболевания. Все дети, вошедшие в исследование, в качестве иммуносупрессивной терапии принимали микофеноловую кислоту, при этом для оценки эффективности терапии дети условно были разделены на группы по частоте рецидивов за 6 и 12 мес.

Всем детям было проведено общее лабораторное и инструментальное обследование, включающее клинический анализ крови, общий анализ мочи, суточную экскрецию белка с мочой, биохимический анализ крови, ультразвуковые исследования почек, определение функционального состояния почек. Для оценки эффективности лечения микофеноловой кислоты пациентам проводили исследование концентрации микофеноловой кислоты в крови не менее

чем через 7 дней от начала терапии. Эффективность терапии оценивали стойкостью клинико-лабораторной ремиссии в течение 6 и 12 мес терапии микофеноловой кислотой.

Количественное определение микофеноловой кислоты в плазме крови осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием. Для анализа отбирали образцы плазмы крови в пробирку с K2ЭДТА. Процедура пробоподготовки плазмы крови включала несколько этапов: к образцу плазмы 200 мкл добавляли 600 мкл метанола и 570 мкл ацетонитрила, перемешивали на шейкере при 2200 об/мин в течение 2 мин, затем центрифугировали в течение 10 мин при 13000 об/мин и переносили по 300 мкл надосадочного слоя в микропланшет на 96 лунок для анализа на хроматографической системе.

Хроматографическая система включала жидкостной хроматограф модели LC-30AD с системой автоматического ввода образцов SIL-30AC, термостатом колонки модели СТО-20АС и дегазатором модели DGU-20A5R (Shimadzu). Разделение осуществлялось на хроматографической колонке Phenomenex Kinetex EVO C18, 2.6 μ m, 50-2.1 mm (P/N 00B-4725-AN) с предколонкой для ВЭЖХ Phenomenex Kinetex EVO C18, 2.6 μ m (P/N AJ0-9298). Детектирование осуществляли на масс-спектрометре AB Sciex Triple Quad 5500+ с электрораспылительной ионизацией. Обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения Analyst и SciexOS.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) с применением общепринятых параметрических и непараметрических методов анализа. Все статистические тесты выполняли с использованием двусторонних критериев и уровнем достоверности 0,05, значения *p* рассчитывали с точностью до двух десятичных знаков. Меры центральной тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm m$), при отличном от нормального — по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса, критерия Манна–Уитни или Вилкоксона. Для решения проблемы множественных сравнений применяли поправку

Бонферрони. Для расчета выживаемости пациентов с нефротическим синдромом, в том числе в отсутствие рецидивов, применяли метод Каплана–Мейера с использованием логрангового теста. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей опровергали при $p < 0,05$. Графическое оформление результатов выполнено с использованием программного пакета GraphPad Prism 8.0.2 (GraphPad Software Inc., США).

Результаты исследования

По данным литературы, ряд детей со стероидзависимым нефротическим синдромом при лечении микофеноловой кислотой имеют рецидивы заболевания, которые большинство авторов связывают с уровнем концентрации микофенолата мофетила в крови. Все дети, вошедшие исследование, принимали микофеноловую кислоту, ее дозировка составляла 1000 [900; 1230] мг/1,73 м² поверхности тела, при этом дозировка в группе детей со стероидзависимым нефротическим синдромом, имеющих рецидивы нефротического синдрома, составляла 1007 [900; 1350] мг/1,73 м² поверхности тела, а у детей со стойкой клинико-лабораторной ремиссией заболевания — 1079 [900; 1211] мг/1,73 м² поверхности тела. Между группами достоверных различий не получено ($P=0,8$; $p < 0,05$; рис. 1). В таблице представлены группы детей со стероидзависимым нефротическим синдромом, вошедших в исследование, которые имели рецидивы заболевания в течение 6 и 12 мес терапии, и дети со стойкой клинико-лабораторной ремиссией заболевания, при этом в таблице отражена медиана концентрации препарата.

При сравнении исследуемых групп методом сравнения множественных независимых групп Краскела–Уоллиса получены достоверные различия между концентрацией микофеноловой кислоты в крови у пациентов со стойкой клинико-лабораторной ремиссией нефротического синдрома и у детей, имеющих рецидивы заболевания ($P=0,000001$; $p < 0,05$). При этом достоверных различий по концентрации микофеноловой кислоты в крови у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом, которые имели рецидивы нефротического синдрома в течение 6 и 12 мес, не получено ($P=0,9$; $p < 0,05$; рис. 2).

Кроме поиска достоверных отличий по концентрации микофеноловой кислоты в крови, у исследуемых проведен корреляционный анализ Спирмена

Таблица. Уровень микофеноловой кислоты (МФК) у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом
Table. Mycophenolic acid levels in children with steroid-dependent nephrotic syndrome

Группа пациентов	Частота рецидивов ($M \pm m$)	Концентрация МФК, мкг/мл (Me [Q1; Q3])
Рецидивы заболевания за 6 мес, $n=18$	1,7 $\pm$ 0,4	0,8 [0,7; 0,99]
Рецидивы заболевания за 12 мес, $n=31$	2,1 $\pm$ 0,9	0,98 [0,75; 1,47]
Стойкая клинико-лабораторная ремиссия, $n=60$	—	4,1 [3,2; 5,5]

для оценки степени связи концентрации микофеноловой кислоты и частоты рецидивов за 12 мес иммуносупрессивной терапии. В результате установлена прямая сильная связь концентрации микофеноловой кислоты и частоты рецидивов нефротического синдрома ($r=0,84$; $p<0,05$; рис. 3).

Для оценки прогностического значения определения концентрации микофеноловой кислоты в крови у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом был проведен ROC-анализ, площадь AUC пространенной модели логистической регрессии соответствует 0,97, что определяет высокую специфичность и чувствительность метода (рис. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании основной задачей была оценка значимости определения концентрации микофеноловой кислоты в крови у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом в качестве прогностического критерия эффективности проводимой иммуносупрессивной терапии. Полученные результаты свидетельствуют, что ориентиром для оценки эффективности терапии может служить показатель концентрации 3,2 мкг/мл, выше которого рецидивы заболевания в исследуемой группе пациентов не наблюдались.

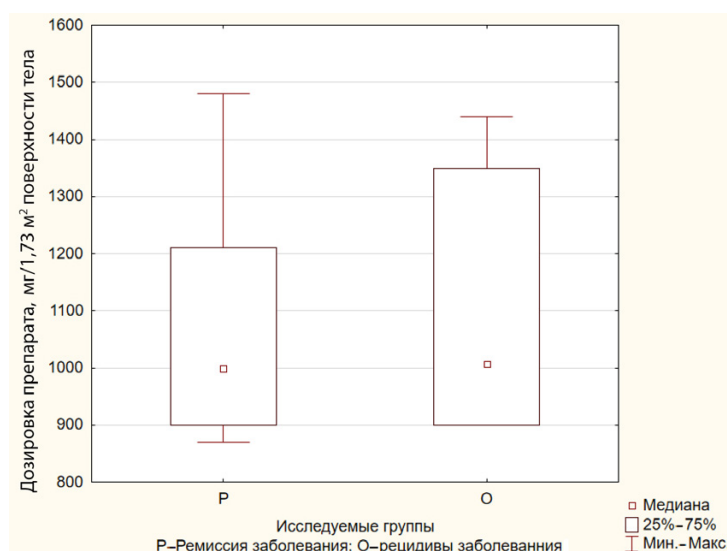


Рис. 1. Различие между группами пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом, находящихся в ремиссии заболевания и имеющих рецидивы, в зависимости от дозировки препарата.

Fig. 1. Differences between groups of patients with steroid-dependent nephrotic syndrome who are in remission of the disease and those who have relapses, depending on the dosage of the drug.

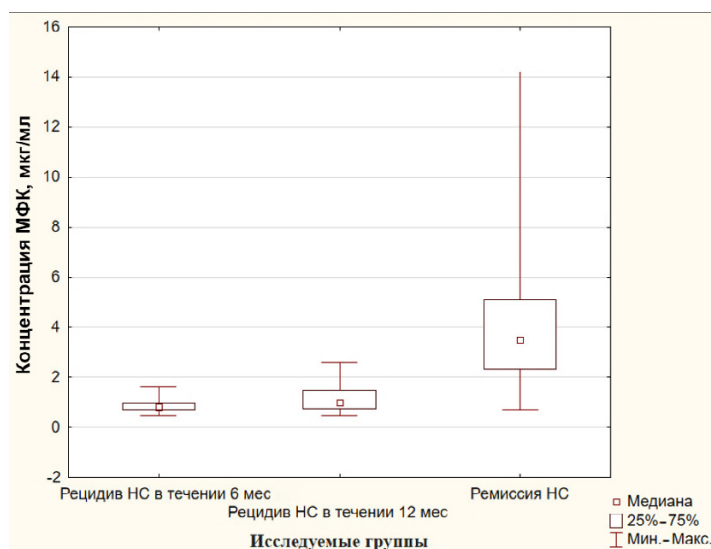


Рис. 2. Концентрация микофеноловой кислоты у детей в зависимости от частоты рецидивов нефротического синдрома.

Fig. 2. Level of mycophenolic acid concentration (mcg/ml) in children depending on the frequency of relapses of nephrotic syndrome.

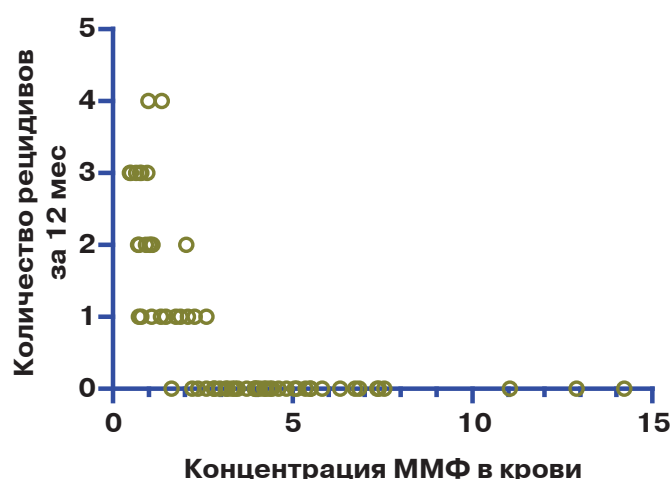


Рис. 3. Связь концентрации микофеноловой кислоты (ММФ) в крови и частоты рецидивов нефротического синдрома.

Fig. 3. Relationship between the level of mycophenolic acid concentration in the blood and the frequency of relapses of nephrotic syndrome.

Несомненно, по данным литературы, наиболее информативным прогностическим критерием является метод стратегии ограниченного отбора проб — mLSS, который основан на оценке концентрации микофеноловой кислоты в плазме крови в течение 12 ч с расчетом кривой концентрации AUC, что подтверждается многими исследователями [7, 11, 14, 18–20]. Однако, по нашему мнению, метод имеет ряд недостатков, прежде всего таких, как инвазивность и высокая стоимость исследования, особенно если на этапах терапии приходится титровать дозировку препарата.

Так, по данным тех же авторов, определение концентрации в точке C_0 вполне соответствует полученным результатам нашего исследования, когда концентрация микофеноловой кислоты в точке C_0 более 3 мкг/мл или даже 4 мкг/мл наиболее эффективна для предотвращения рецидива нефротического синдрома. Основываясь на реалиях отечественной медицины с учетом детского возраста, отсутствия финансирования исследования за счет средств обязательного медицинского страхования, на данном этапе определение концентрации микофеноловой кислоты в крови в точке C_0 можно признать вполне эффективным методом контроля терапии нефротического синдрома.

Кроме того, нам представляется наиболее перспективным раздел медицины такой, как фармако-транскриптомика, открывшая высокие перспективы в прогнозировании ответа не только на стероидную,

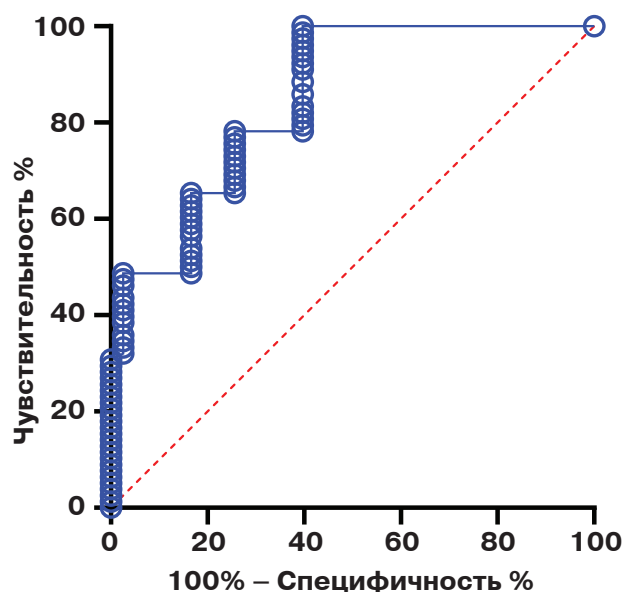


Рис. 4. ROC-анализ прогностического значения определения концентрации микофеноловой кислоты в крови у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом.

Fig. 4. ROC analysis of the predictive value of determining the concentration of mycophenolic acid in the blood in children with steroid-dependent nephrotic syndrome.

но и на иммуносупрессивную терапии. Нами оценивалась экспрессия генов, связанных с реакцией на микофенолата мофетил, и подтверждена потенциальная роль пяти изучаемых нами генов, к которым относятся *MDR*, *ABCC2*, а также группа генов УДФ-глюкуронилтрансфераз (*UGT1A7*, *UGT1A9*, *UGT2B7*). Полученные результаты будут опубликованы в следующем номере журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии».

Заключение

В рамках проведенного исследования установлено, что определение концентрации микофеноловой кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом — эффективный метод контроля терапии нефротического синдрома у детей. Определение концентрации микофеноловой кислоты в точке C_0 признано высокоспецифичным и чувствительным методом прогнозирования развития рецидивов заболевания, при этом концентрация микофеноловой кислоты более 3,2 мкг/мл может служить минимальным ориентиром для контроля использования микофеноловой кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом.

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* [Internet] 2023; 38(3): 877–919. DOI: 10.1007/s00467–022–05739–3
2. 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*

- [Internet] 2021; 36(10): 2971–2985. DOI: 10.1007/s00467–021–05135–3
3. Морозов С.Л., Курсова Т.С., Петросян Э.К., Пирузиева О.Р., Длин В.В. Микофенолата мофетил в терапии первичного нефротического синдрома у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2023; 68(2): 22–28. [Morozov S.L., Kursova T.S., Petrosyan E.K., Piruzieva O.R., Dlin V.V. Mycophenolate mofetil in the treatment of primary nephrotic syndrome in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2023; 68(2): 22–28. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–2–22–28
 4. Морозов С.Л., Аксенова М.Е. Первичный нефротический синдром у детей. Перспективы персонализированной терапии. Практическая медицина 2018; 8: 39–42. [Morozov S.L., Aksenova M.E. Primary nephrotic syndrome in children. Prospects for personalized therapy. Prakticheskaya meditsina 2018; 8: 39–42. (in Russ.)]
 5. 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.)]
 6. Ostalska-Nowicka D., Malinska A., Silska M., Perek B., Zachwieja J., Nowicki M. Mycophenolate mofetil (MMF) treatment efficacy in children with primary and secondary glomerulonephritis. aoms. 2011; 6: 1042–1048. DOI: 10.5114/aoms.2011.26618
 7. 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 2021; 26(12): 3723. DOI: 10.3390/molecules26123723
 8. Kiang T.K.L., Ensom M.H.H. Population Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid: An Update. Clin Pharmacokinet 2018; 57(5): 547–558. DOI: 10.1007/s40262–017–0593–6
 9. Chen B., Gu Z., Chen H., Zhang W., Fen X., Cai W. et al. Establishment of High-Performance Liquid Chromatography and Enzyme Multiplied Immunoassay Technology Methods for Determination of Free Mycophenolic Acid and Its Application in Chinese Liver Transplant Recipients. Therapeutic Drug Monitoring 2010; 32(5): 653–660. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181f01397
 10. Rong Y., Jun H., Kiang T.K.L. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in paediatric patients. Br J Clin Pharma [Internet] 2021; 87(4): 1730–1757. DOI: 10.1111/bcp.14590
 11. Sobiak J., Resztak M., Ostalska-Nowicka D., Zachwieja J., Gąsiorowska K., Piechanowska W. et al. Monitoring of mycophenolate mofetil metabolites in children with nephrotic syndrome and the proposed novel target values of pharmacokinetic parameters. Eur J Pharmaceut Scie 2015; 77: 189–196. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.06.017
 12. Resztak M., Sobiak J., Czyrski A. Recent Advances in Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole, Mycophenolic Acid, and Vancomycin: A Literature Review of Pediatric Studies. Pharmaceutics [Internet] 2021; 13(12): 1991. DOI: 10.3390/pharmaceutics13121991
 13. Ferreira P.C.L., Thiesen F.V., Pereira A.G., Zimmer A.R., Fröhlich P.E. A short overview on mycophenolic acid pharmacology and pharmacokinetics. Clinical Transplantation [Internet] 2020; 34(8): e13997. DOI: 10.1111/ctr.13997
 14. Staatz C.E., Tett S.E. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mycophenolate in Solid Organ Transplant Recipients: Clinical Pharmacokinetics [Internet] 2007; 46(1): 13–58. DOI: 10.2165/00003088–200746010–00002
 15. Filler G., Todorova E.K., Bax K., Alvarez-Elias A.C., Huang S-H.S., Kobrzynski M.C. Minimum mycophenolic acid levels are associated with donor-specific antibody formation. Pediatr Transplant 2016; 20(1): 34–38. DOI: 10.1111/ptr.12637
 16. Hackl Á., Cseppekál 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
 17. Gellermann J., Ehrich J.H.H., Querfeld U. Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. Nephrology Dialysis Transplantation [Internet] 2012; 27(5): 1970–1978. DOI: 10.1093/ndt/gfr572
 18. Tellier S., Dallochio A., Guigonis V., Saint-Marcoux F., Llanas B., Ichay L. et al. Mycophenolic Acid Pharmacokinetics and Relapse in Children with Steroid-Dependent Idiopathic Nephrotic Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol [Internet] 2016; 11(10): 1777–1782. DOI: 10.2215/CJN.00320116
 19. Djabarouti S., Breilh D., Duffau P., Lazaro E., Greib C., Caubet O. et al. Steady-state mycophenolate mofetil pharmacokinetic parameters enable prediction of systemic lupus erythematosus clinical flares: an observational cohort study. Arthritis Res Ther [Internet] 2010; 12(6): R217. DOI: 10.1186/ar3202
 20. Weber L.T., Shipkova M., Armstrong V.W., Wagner N., Schütz E., Mehls O. et al. Comparison of the Emit immunoassay with HPLC for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal-transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. Clin Chem 2002; 48(3): 517–525.

Поступила: 16.06.24

Received on: 2024.06.16

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.