



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА В ЛЕЧЕНИИ
СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ



Халилов М.М.¹, mirziyodxalilov33@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0006-6731-2473>
Хамзаев К.А.², kamiljonkhamzaev@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6135-3254>

¹ Национальный детский медицинский центр, Ташкент, Узбекистан, улица Паркент, 294,
+998 95 341 0003, E-mail: info@bmtm.uz

² Ташкентский государственный медицинский университет, 100109 Ташкент, Узбекистан,
ул. Фаробий, 2, Тел: +998781507825, E-mail: info@tdmu.uz

Аннотация.

Актуальность: Стероидрезистентный нефротический синдром (СРНС) у детей требует эскалации терапии за рамки глюкокортикоидов. Ингибиторы кальциневрина (ИКН) - циклоспорин А (ЦсА) и такролимус (ТАК) - являются основой терапии второй линии, однако сравнительные данные об их эффективности из Центральной Азии не опубликованы.

Цель: Оценить и сравнить эффективность ЦсА и ТАК в достижении ремиссии в когорте из 136 педиатрических пациентов с СРНС, а также выявить предикторы терапевтического ответа.

Методы: Ретроспективно-проспективный когортный анализ (2021–2025; n=136). Критерий χ^2 , отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ, корреляция Спирмена, тест Манна–Уитни, описательная статистика.

Результаты: ЦсА применялся у 84/136 (61,8%) пациентов; ТАК - у 79/136 (58,1%). Частота полной ремиссии (ПР): ЦсА 36,9% против ТАК 45,6%. ТАК продемонстрировал статистически значимую связь с ПР ($\chi^2=11,619$; $p=0,0007$; ОШ=3,93; 95% ДИ: 1,74–8,88; ρ Спирмена=+0,292; $p=0,0006$). ЦсА не показал самостоятельного значимого эффекта (ОШ=1,44; $p=0,334$). Последовательная смена ЦсА на ТАК при недостаточном ответе являлась доминирующей клинической стратегией. Генетические мутации полностью устраняли ответ на оба ИКН (0% ПР; $p=0,0002$).

Заключение: Такролимус является достоверно более эффективным ИКН по сравнению с циклоспорином А при педиатрическом СРНС и должен быть позиционирован как предпочтительный ИКН первой линии в национальных протоколах. Генетическое тестирование обязательно до эскалации ИКН во избежание нефротоксической иммуносупрессии при моногенном СРНС.

Ключевые слова: стероидрезистентный нефротический синдром; ингибиторы кальциневрина; такролимус; циклоспорин А; дети; детская нефрология; ФСГС; ремиссия



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, MAXSUS SON-2. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

EFFICIENCY OF CALCINEURIN INHIBITORS IN THE TREATMENT OF STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN.

Халилов М.М.¹, mirziyodxalilov33@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0006-6731-2473>
Хамзаев К.А.², kamiljonkhamzaev@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6135-3254>

¹ National Children's Medical Center, Tashkent, Uzbekistan, Parkent street, 294, +998 95 341 0003,
E-mail: info@bmtm.uz

² Tashkent State Medical University, 100109 Tashkent, Uzbekistan, Farobiy str., 2, Tel:
+998781507825, E-mail: info@tdmu.uz,

Abstract.

Background: Steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) in children requires escalation beyond glucocorticoids. Calcineurin inhibitors (CNIs) - cyclosporin A (CsA) and tacrolimus (TAC) - are the cornerstone of second-line therapy, yet comparative effectiveness data from Central Asia remain unpublished.

Objective: To evaluate the efficacy of CsA and TAC in achieving remission in a 136-patient pediatric SRNS cohort, compare their outcomes head-to-head, and identify predictors of therapeutic response.

Methods: Retrospective-prospective cohort analysis (2021–2025; n=136). Chi-square, odds ratio (OR) with 95% CI, Spearman correlation, Mann-Whitney U test, descriptive statistics.

Results: CsA was used in 84/136 (61.8%) patients; TAC in 79/136 (58.1%). Complete remission (CR) rates: CsA 36.9% vs TAC 45.6%. TAC demonstrated a statistically significant association with CR ($\chi^2=11.619$; $p=0.0007$; $OR=3.93$; 95% CI: 1.74–8.88; Spearman $\rho=+0.292$; $p=0.0006$). CsA showed no independent significant effect ($OR=1.44$; $p=0.334$). Sequential switch from CsA to TAC upon inadequate response was the dominant clinical strategy. Genetic mutations abolished response to both CNIs (0% CR; $p=0.0002$).

Conclusions: Tacrolimus is a significantly more effective CNI than cyclosporin A in pediatric SRNS and should be positioned as the preferred first-line CNI in national protocols. Genetic testing must precede CNI escalation to avoid nephrotoxic immunosuppression in monogenic SRNS.

Keywords: *steroid-resistant nephrotic syndrome; calcineurin inhibitors; tacrolimus; cyclosporin A; children; pediatric nephrology; FSGS; remission*

БОЛАЛАРДА СТЕРОИДГА РЕЗИТЕНТ НЕФРОТИК СИНДРОМНИ ДАВОЛАШДА
КАЛЬЦИНЕВРИН ИНГИБИТОРЛАРИНИ САМАРАСИ

Халилов М.М.¹, mirziyodxalilov33@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0006-6731-2473>
Хамзаев К.А.² kamiljonkhamzaev@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6135-3254>

¹ Болалар миллий тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон, Паркент кўчаси 294, +998 95 341 0003, E-mail: info@bmtm.uz

² Тошкент давлат тиббиёт университети, 100109 Тошкент, Ўзбекистон, Форобий кўчаси, 2, Тел: +998781507825, E-mail: info@tdmu.uz



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-2. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Аннотация.

Dolzarbligi: Bolalarda steroidga chidamli nefrotik sindrom (SCNS) glyukokortikoidlardan tashqari terapiyani kuchaytirish talab qiladi. Kalsineurin ingibitorlari (KI) - siklosporin A (SsA) va takrolimus (TAK) - ikkinchi qator terapiyasining asosi hisoblanadi, ammo Markaziy Osiyodan qiyosiy samaradorlik ma'lumotlari hali chop etilmagan.

Maqsad: 136 pediatrik SCNS bemorlar kohortida SsA va TAK ning to'liq remissiyaga erishishdagi samaradorligini baholash va solishtirish, shuningdek terapevtik javob prediktorlarini aniqlash.

Usullar: Retrospektiv-prospektiv kohort tahlili (2021–2025; n=136). Xi-kvadrat, tafovut ehtimoli (TE) 95% ishonch intervali bilan, Spearman korrelyatsiyasi, Mann-Whitney U testi, tasvirlovchi statistika.

Natijalar: SsA 84/136 (61,8%) bemorga; TAK 79/136 (58,1%) bemorga qo'llanildi. To'liq remissiya (TR) darajasi: SsA 36,9% va TAK 45,6%. TAK TR bilan statistik jihatdan muhim bog'liqlik ko'rsatdi ($\chi^2=11,619$; $p=0,0007$; TE=3,93; 95% CI: 1,74–8,88; Spearman $\rho=+0,292$; $p=0,0006$). SsA mustaqil muhim ta'sir ko'rsatmadi (TE=1,44; $p=0,334$). Yetarli javob bo'lmaganda SsA'dan TAK'ga ketma-ket o'tish dominant klinik strategiya edi. Genetik mutatsiyalar ikki KI ga ham javobni to'liq yo'q qildi (0% TR; $p=0,0002$).

Xulosa: Takrolimus pediatrik SCNS da siklosporin A ga nisbatan sezilarli darajada samaraliroq KI hisoblanadi va milliy protokollarda birinchi qator KI sifatida belgilanishi kerak. Monogen SCNS da nefrotoksik immunosuppressiyadan qochish uchun KI eskalatsiyasidan oldin genetik tekshiruv majburiy.

Kalit so'zlar: steroidga chidamli nefrotik sindrom; kalsineurin ingibitorlari; takrolimus; siklosporin A; bolalar; pediatrik nefrologiya; FSGS; remissiya

Актуальность. Стероидрезистентный нефротический синдром (СРНС) определяется как отсутствие полной ремиссии после стандартного курса глюкокортикоидов (преднизолон 60 мг/м²/сут в течение ≥ 4 недель). Это одно из наиболее сложных в диагностическом и терапевтическом отношении состояний в педиатрической нефрологии, сопряжённое со значительным риском прогрессирования до терминальной стадии хронической болезни почек (ТХБП) в течение 10 лет от начала заболевания [1, 2]. Расчётная заболеваемость нефротическим синдромом у детей составляет 1–3 на 100 000 в год, при этом до 20% случаев являются стероидрезистентными [3].

Ингибиторы кальциневрина (ИКН) - циклоsporин А (ЦсА) и такролимус (ТАК) - занимают центральное место в лечении СРНС. Оба препарата подавляют активацию Т-клеток посредством блокады кальциневрина, угнетая тем самым интерлейкин-2-зависимый иммунный каскад, лежащий в основе повреждения подоцитов при иммуноопосредованном СРНС. Кроме того, ИКН оказывают прямое стабилизирующее воздействие на актиновый цитоскелет подоцитов независимо от своих иммуносупрессивных свойств, что обосновывает их применение как при иммунных, так и - в ограниченной мере - при генетических формах СРНС [4, 5].

Циклоsporин А стал первым ИКН с доказанной эффективностью при СРНС: первые сообщения появились ещё в 1980-х годах [6]. Последующие рандомизированные и наблюдательные исследования закрепили за ЦсА статус стандартного агента второй линии при СРНС, обеспечивающего полную или частичную ремиссию у 40–60% пациентов с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) и болезнью минимального изменения (БМИ) [7]. Однако его клиническую ценность ограничивают непредсказуемая фармакокинетика, нефротоксичность при длительном применении и косметические побочные эффекты (гипертрихоз, гиперплазия дёсен), способные снижать приверженность лечению у педиатрических пациентов [8].



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, MAXSUS SON-2. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Такролимус (FK506), введенный позднее как ИКН второго поколения, действует на тот же внутриклеточный мишень (комплекс FKBP12/кальциневрин), однако через иной лигандный путь. Мета-анализы и РКИ последнего десятилетия последовательно демонстрируют более высокие показатели ремиссии для ТАК по сравнению с ЦсА при СРНС, наряду с более благоприятным фармакокинетическим профилем и меньшей косметической токсичностью [9, 10]. Клинические практические рекомендации KDIGO 2021 года по гломерулярным заболеваниям рекомендуют ИКН (при этом по совокупности доказательств отдавая предпочтение ТАК) как агент второй линии выбора при педиатрическом СРНС после неэффективности стероидов; микофенолата мофетил (ММФ) рекомендован как дополнительный или поддерживающий агент [11].

Местные эпидемиологические факторы, в том числе высокая распространенность родственных браков (увеличивающих долю моногенного СРНС), позднее направление к нефрологу и ограниченный доступ к генетическому тестированию, способны видоизменять наблюдаемый профиль ответа на ИКН по сравнению с европейскими и североамериканскими когортами [12].

Настоящий анализ представляет данные когорты из 136 детей с СРНС, сфокусированный на сравнительной эффективности ЦсА и ТАК, стратегиях комбинированной терапии и статистических предикторах ремиссии - в контексте наиболее крупной педиатрической когорты СРНС, опубликованной из Узбекистана.

Цель. Оценить и сравнить эффективность циклоспорина А (ЦсА) и такролимуса (ТАК) в достижении полной ремиссии у детей с СРНС.

Вторичные цели включали:

- сравнение показателей полной ремиссии, отношений шансов и коэффициентов корреляции Спирмена для ЦсА и ТАК;
- анализ схем комбинированной терапии на основе ИКН с ММФ и/или ритуксимабом;
- выявление клинических, морфологических и генетических предикторов ответа на ИКН;
- оценку влияния стратегии последовательной смены ЦсА на ТАК на исходы лечения;
- определение влияния подтвержденных генетических мутаций на ответ на терапию на основе ИКН;
- характеристику распределения стадий ХБП у пациентов без ответа и оценку последствий для планирования заместительной почечной терапии.

Материалы и методы. Ретроспективно-проспективное когортное исследование проведено в отделении нефрологии Национального детского медицинского центра (НДМЦ), г. Ташкент, Республика Узбекистан. Период наблюдения охватывает 2021–2025 годы. Дизайн исследования - одноцентровой анализ когорты реальной клинической практики.

Критерии включения: (1) возраст < 18 лет на момент установления СРНС; (2) верифицированный нефротический синдром - протеинурия ≥ 40 мг/м²/ч или соотношение белок/креатинин > 200 мг/ммоль, гипоальбуминемия < 25 г/л, отеки; (3) стероидная резистентность - отсутствие полной ремиссии после ≥ 4 недель ежедневного приема преднизолона 60 мг/м²/сут. Критерии исключения: вторичный нефротический синдром (волчаночный нефрит, IgA-нефропатия, нефрит Шенлейна-Геноха, диабетическая нефропатия).

В исследование включены 136 пациентов. Средний возраст дебюта - $5,85 \pm 3,61$ лет (медиана 6,0; диапазон 0–16). Преобладающая возрастная группа - 5–9 лет (n=71; 52,2%). Среднее время от дебюта до начала специфической иммуносупрессии - $3,15 \pm 2,16$ лет (медиана 3; диапазон 0–13 лет). Биопсия почки выполнена у 91/136 (66,9%); молекулярно-



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, MAXSUS SON-2. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

генетическое тестирование - у 31/136 (22,8%): у 22 из них (71% протестированных; 16,2% когорты) подтверждены патогенные мутации. Данные биопсии: ФСГС 44,0%, БМИ 26,4%, МПГН/СЗ-нефропатия 13,2%, С1q-нефропатия 6,6%, мембранозная нефропатия 5,5%, IgM/другие 4,4%.

Циклоспорин А назначался перорально; целевой остаточный уровень 80–120 нг/мл (начальная доза 4–6 мг/кг/сут в два приёма), корректируемый на основании терапевтического лекарственного мониторинга. Такролимус назначался перорально; целевой остаточный уровень 5–10 нг/мл (начальная доза 0,1–0,2 мг/кг/сут в два приёма). Оба препарата применялись как терапия второй линии после неэффективности стероидов - в виде монотерапии или в комбинации с ММФ (600 мг/м²/дозу дважды в сутки) и/или глюкокортикоидами в сниженных дозах. Последовательная смена ЦсА на ТАК осуществлялась при отсутствии полной ремиссии после ≥ 6 месяцев применения ЦсА на терапевтических уровнях. Мониторинг функции почек и уровней препаратов проводился с интервалом 2 недели в первые 3 месяца, затем ежемесячно.

Определение исходов: Полная ремиссия (ПР): протеинурия < 4 мг/м²/ч или соотношение белок/креатинин < 20 мг/ммоль в трёх последовательных измерениях с интервалом не менее 1 недели при нормализации уровня сывороточного альбумина (≥ 35 г/л). Частичная ремиссия (ЧР): снижение протеинурии $\geq 50\%$ от исходного уровня, не достигающее критериев ПР, при улучшении уровня альбумина и исчезновении отёков. Отсутствие ответа: снижение протеинурии менее 50% от исходного. Стадирование ХБП - по критериям KDIGO 2012 с использованием формулы Шварца для расчёта СКФ у детей. Медиана периода наблюдения - 24 месяца (диапазон 6–120 месяцев).

Статистический анализ. Описательная статистика: среднее \pm стандартное отклонение (СО), медиана, 95% доверительный интервал (ДИ), диапазон. Сравнение категориальных переменных: критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса; точный тест Фишера для малых подгрупп. Отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ рассчитаны стандартным методом таблиц сопряжённости 2×2 . Непараметрические корреляции: коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) для порядковых и ненормально распределённых переменных. Сравнение непрерывных переменных между группами: тест Манна–Уитни (непараметрический; применён ввиду негауссовых распределений). Уровень статистической значимости: $p < 0,05$ (двусторонний). Все анализы выполнены на полной когорте ($n=136$) как основной анализ; подгрупповые анализы по типу ИКН - предварительно определённые вторичные анализы.

Результаты. Когорта детей включала 136 детей с верифицированным СРНС. Средний возраст дебюта: $5,85 \pm 3,61$ лет (медиана 6,0; 95% ДИ: 5,24–6,45). Преобладающая возрастная группа - 5–9 лет (52,2%), что соответствует пику иммуноопосредованного нефротического синдрома. Средняя задержка лечения: $3,15 \pm 2,16$ лет - клинически значимый барьер для своевременной эскалации иммуносупрессии. Обе подгруппы ИКН (ЦсА $n=84$; ТАК $n=79$) были сбалансированы по исходным характеристикам (Таблица 1).

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики в зависимости от применявшегося ИКН

Характеристика	Группа ЦсА (n=84)	Группа ТАК (n=79)
Возраст дебюта, лет (M \pm SD)	5,9 \pm 3,7	5,8 \pm 3,5
Мужской пол, n (%)	47 (56,0%)	44 (55,7%)
Медиана задержки лечения, лет	3,0	3,0



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, MAXSUS SON-2. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Биопсия выполнена, n (%)	57 (67,9%)	53 (67,1%)
ФСГС при биопсии, n (%)	25 (43,9%)	23 (43,4%)
БМИ при биопсии, n (%)	16 (28,1%)	15 (28,3%)
Генетическая мутация, n (%)	10 (11,9%)	9 (11,4%)
Ритуксимаб также получал, n (%)	60 (71,4%)	62 (78,5%)
ММФ также получал, n (%)	84 (100%)	79 (100%)

ЦсА - циклоспорин А; ТАК - такролимус; ФСГС - фокально-сегментарный гломерулосклероз; БМИ - болезнь минимального изменения; РТК - ритуксимаб; ММФ - микофенолата мофетил.

Анализ всех иммуносупрессивных препаратов, применявшихся в когорте, выявил преобладание ИКН в качестве терапии второй линии. Такролимус и ЦсА применялись приблизительно в 58–62% случаев каждый. Полная картина эффективности препаратов представлена в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная эффективность всех иммуносупрессивных агентов в когорте (n=136)

Препарат	n (%)	ПР n (%)	ЧР n (%)	χ^2 / p
Циклоспорин А (ЦсА)	84 (61,8%)	31 (36,9%)	53 (63,1%)	$\chi^2=0,93$ / p=0,334
Такролимус (ТАК)	79 (58,1%)	36 (45,6%)	43 (54,4%)	$\chi^2=11,62$ / p=0,0007
ММФ	84 (61,8%)	31 (36,9%)	53 (63,1%)	$\chi^2=0,93$ / p=0,334
Циклофосфамид	12 (8,8%)	5 (41,7%)	7 (58,3%)	$\chi^2=0,36$ / p=0,548
Ритуксимаб	96 (70,6%)	43 (44,8%)	53 (55,2%)	$\chi^2=17,54$ / p<0,001

ПР - полная ремиссия; ЧР - частичная ремиссия; ММФ - микофенолата мофетил; РТК - ритуксимаб. Значения χ^2 и p отражают одновариантную связь с ПР vs ЧР.

Такролимус стал единственным ИКН со статистически значимой независимой связью с полной ремиссией: ПР достигнута у 45,6% пациентов ($\chi^2=11,619$; p=0,0007; ОШ=3,93). Циклоспорин А, применявшийся у 84 пациентов (61,8%), обеспечил ПР в 36,9% случаев, однако без статистической значимости (ОШ=1,44; p=0,334), что объясняется его частым совместным применением с другими агентами и менее выраженным самостоятельным вкладом. Ритуксимаб стал единственным наиболее сильным предиктором (ОШ=10,01; p<0,001), подтверждая свою роль в терапии резистентных форм.

4.3. Прямое сравнение: циклоспорин А против такролимуса

Непосредственное сравнение исходов ЦсА и ТАК демонстрирует клинически и статистически значимое преимущество такролимуса (таблица 3).

Таблица 3. Прямое сравнение эффективности ЦсА и ТАК при педиатрическом СРНС

Параметр	ЦсА (n=84)	ТАК (n=79)	Статистика
Полная ремиссия, n (%)	31 (36,9%)	36 (45,6%)	p=0,334 vs p=0,0007
Частичная ремиссия, n (%)	53 (63,1%)	43 (54,4%)	-



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, MAXSUS SON-2. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Отношение шансов (ОШ)	1,44	3,93	-
95% ДИ	0,68–3,04	1,74–8,88	-
Корреляция Спирмена $\rho \rightarrow$ ремиссия	+0,083	+0,292	$p=0,338$ vs $p=0,0006$
χ^2	0,932	11,619	-

Значения ρ Спирмена отражают корреляцию с бинарным исходом ремиссии.

ОШ для ТАК (3,93; 95% ДИ: 1,74–8,88) в 2,73 раза превышает ОШ для ЦсА (1,44; 95% ДИ: 0,68–3,04). При этом ДИ для ТАК полностью находится выше 1,0 ($p=0,0007$), тогда как ДИ для ЦсА пересекает значение 1,0 ($p=0,334$). Корреляция Спирмена подтверждает направленность: ρ ТАК=+0,292 ($p=0,0006$) против ρ ЦсА=+0,083 ($p=0,338$). Эти данные свидетельствуют о том, что такролимус является достоверно более надёжным предиктором полной ремиссии, чем циклоспорин А в данной когорте.

Абсолютная разница частот ПР в 8,7 процентных пунктов (45,6% против 36,9%) соответствует числу больных, которых необходимо пролечить (NNT) примерно 11–12 пациентов: на каждые 11–12 пациентов, переведённых с ЦсА на ТАК как первый ИКН, ожидается одна дополнительная полная ремиссия. Это клинически значимый размер эффекта в условии ограниченного терапевтического выбора.

Схемы комбинированной терапии. ИКН в данной когорте универсально комбинировались с ММФ. Наиболее распространённые схемы представлены в таблице 4.

Таблица 4. Комбинированные схемы на основе ИКН и частота ремиссий

Схема лечения	n	% когорты	Частота ПР
ЦсА + ММФ	84	61,8%	36,9%
ТАК + ММФ	79	58,1%	45,6%
ЦсА \rightarrow ТАК (последовательная смена)	~30*	~22%	Выше, чем при ЦсА
ИКН + ММФ + РТК	~72*	~53%	Наивысшая в когорте

ИКН - ингибиторы кальциневрина; ММФ - микофенолата мофетил; РТК - ритуксимаб.

Стратегия последовательной смены - назначение ЦсА с переходом на ТАК при недостаточном ответе через ≥ 6 месяцев - являлась доминирующим клиническим подходом. Эта стратегия рационально обоснована: ЦсА и ТАК связываются с разными иммунофилиновыми лигандами (циклофилин vs FKBP12), и механизмы их неэффективности различаются на молекулярном уровне, а значит отсутствие ответа на ЦсА не исключает ответа на ТАК. Добавление ММФ к ИКН позволяет снизить дозу последних при сохранении иммуносупрессивного эффекта, тем самым уменьшая нефротоксичность - критически важный аспект для растущих детей с уже нарушенной функцией почек.

Тройная комбинация (ИКН + ММФ + РТК) применялась приблизительно у 53% когорты и ассоциировалась с наиболее высокими совокупными показателями ремиссии, что отражает как более тяжёлое течение болезни у пациентов, потребовавших всех трёх агентов, так и аддитивное иммуносупрессивное покрытие данной схемы.

Комплексный статистический анализ. Таблица 5 представляет полный χ^2 -анализ, ОШ и оценку значимости для всех предикторов полной ремиссии в когорте.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, MAXSUS SON-2. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Таблица 5. Сводная таблица статистических предикторов полной ремиссии: χ^2 -анализ и ОШ

Фактор	χ^2	p	ОШ (95% ДИ)	Вывод
Такролимус	11,619	0,0007	3,93 (1,74–8,88)	Значимый ***
Ритуксимаб	17,543	<0,001	10,01 (2,89–34,70)	Сильнейший ***
Генетическая мутация	13,414	0,0002	0 (нет)	Абс. обратная ***
Биопсия проведена	6,819	0,009	0,37 (0,18–0,79)	Bias отбора **
Циклоспорин А	0,932	0,334	1,44 (0,68–3,04)	Незначимый
ММФ	0,932	0,334	1,44 (0,68–3,04)	Незначимый
Циклофосфамид	0,362	0,548	1,45 (0,43–4,84)	Незначимый

*ОШ - отношение шансов; ДИ - доверительный интервал; ММФ - микофенолата мофетил; РТК - ритуксимаб. *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; незначимый: $p > 0,05$.*

Среди агентов класса ИКН такролимус (ОШ=3,93) занимает второе место в иерархии предикторов, уступая только ритуксимабу (ОШ=10,01). Циклоспорин А, ММФ и циклофосфамид не достигают статистической значимости как независимые предикторы, что отчасти может отражать мультиколлинеарность вследствие совместного применения. Подтвержденное наличие генетической мутации является абсолютным негативным предиктором: ни у одного пациента с патогенной мутацией не была достигнута ПР вне зависимости от применявшегося ИКН (ОШ=0; $p=0,0002$). Таблица 6 представляет полный корреляционный анализ Спирмена для всех ключевых переменных - непараметрическую оценку монотонных ассоциаций с исходом в виде ремиссии.

Таблица 6. Коэффициенты корреляции Спирмена для всех ключевых клинических переменных по отношению к исходу (ремиссия)

Корреляция (X → Y)	ρ Спирмена	p-значение	Интерпретация
Такролимус → Ремиссия	+0,292	0,0006	Слабая прямая ***
Инфузии РТК → Ремиссия	+0,446	<0,001	Умеренная прямая ***
Генет. мутация → Ремиссия	-0,314	0,0002	Умеренная обратная ***
ЦсА → Ремиссия	+0,083	0,338	Незначима
ММФ → Ремиссия	+0,083	0,338	Незначима
Возраст дебюта → Ремиссия	-0,036	0,681	Незначима
Ожидание лечения → Ремиссия	+0,099	0,251	Незначима
Инфузии РТК → Стадия ХБП	+0,117	0,284	Незначима



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, MAXSUS SON-2. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

ρ - коэффициент ранговой корреляции Спирмена. *** $p < 0,001$; незначима: $p > 0,05$. РТК - ритуксимаб; ХБП - хроническая болезнь почек; ЦсА - циклоспорин А; ММФ - микофенолата мофетил.

Иерархия корреляций соответствует результатам анализа ОШ: число инфузий РТК ($\rho = +0,446$) > генетическая мутация ($\rho = -0,314$, обратная) > ТАК ($\rho = +0,292$) > ЦсА ($\rho = +0,083$, незначима). Значимая корреляция между применением ИКН и прогрессированием ХБП не выявлена, что свидетельствует о том, что ИКН - подобно ритуксимабу - воздействуют прежде всего на иммунологический протеинурический компонент СРНС, а не на структурный фиброз. Ключевые непрерывные переменные по всей когорте представлены в таблице 7.

Таблица 7. Описательная статистика ключевых непрерывных переменных (n=136)

Переменная	N	Среднее	Медиана	СО	Min	Max	95% ДИ
Возраст дебюта (лет)	136	5,85	6,0	3,61	0	16	5,24–6,45
Задержка лечения (лет)	136	3,15	3,0	2,16	0	13	2,78–3,51
Инфузии РТК	136	2,26	2,0	1,83	0	6	1,96–2,57

М - среднее; СО - стандартное отклонение; ДИ - доверительный интервал; РТК - ритуксимаб.

Средняя задержка лечения $3,15 \pm 2,16$ лет клинически значима в контексте ИКН-терапии: длительное активное заболевание до начала ИКН ассоциировано со сформировавшимся гломерулосклерозом и тубулярной атрофией, потенциально ограничивающими структурную обратимость, достигаемую иммуносупрессией. Распределение исходов в когорте в целом представлено в таблице 8.

Таблица 8. Общие исходы лечения в когорте (n=136)

Исход	n	% от когорты
Полная ремиссия	46	33,8%
Частичная ремиссия	90	66,2%
Итого	136	100%

Полная ремиссия достигнута у 46/136 пациентов (33,8%), частичная ремиссия - у 90/136 (66,2%). Ни у одного пациента в период наблюдения не зафиксировано полного отсутствия ответа или явного прогрессирования заболевания, хотя риск тХБП в долгосрочной перспективе сохраняется. Частота ПР 33,8% в этой высококомплексной, поздно обратившейся когорте является приемлемым результатом в сравнении с данными литературы, согласно которым при СРНС частота ПР составляет 20–60% в зависимости от гистологического варианта, генетического профиля и интенсивности лечения [13].

Среди 90 пациентов с частичной ремиссией стадирование ХБП проведено по критериям KDIGO 2012 (таблица 9). Это распределение имеет непосредственное практическое значение для применения ИКН: начиная со стадии ХБП ≥ 3 коррекция дозы обязательна ввиду риска нефротоксичности.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, MAXSUS SON-2. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Таблица 9. Распределение стадий ХБП среди пациентов с частичной ремиссией (n=90)

Стадия ХБП	n (частичная рем.)	% от группы	% от когорты	СКФ (мл/мин)
ХБП-1	26	28,9%	19,1%	≥ 90
ХБП-2	21	23,3%	15,4%	60–89
ХБП-3	14	15,6%	10,3%	30–59
ХБП-4	7	7,8%	5,1%	15–29
ХБП-5	22	24,4%	16,2%	< 15 / диализ

ХБП - хроническая болезнь почек; СКФ - скорость клубочковой фильтрации. ХБП-5 включает пациентов на активном диализе. Стадирование по KDIGO 2012 с применением формулы Шварца.

Наличие 22 пациентов (24,4% группы частичной ремиссии; 16,2% всей когорты) на стадии ХБП-5 - включая зависимых от диализа - имеет непосредственные последствия для применения ИКН: на данной стадии иммуносупрессия на основе ИКН противопоказана или требует крайней осторожности. Совокупная доля пациентов на стадиях ХБП-4–5 составляет 32,2% от группы частичной ремиссии - это подгруппа, в которой соотношение риск/польза при продолжении ИКН решительно смещается в пользу нефропротективных и трансплант-ориентированных стратегий.

Обсуждение. Настоящее когортное исследование 136 детей с СРНС представляет наиболее полный сравнительный анализ эффективности ИКН при педиатрическом СРНС из Центральной Азии на сегодняшний день. Ключевая находка - такролимус достоверно превосходит циклоспорин А в достижении полной ремиссии (ОШ=3,93 против ОШ=1,44; $p=0,0007$ против $p=0,334$) - согласуется с выводами последних мета-анализов и landmark-исследований и расширяет их.

Рандомизированное открытое исследование TOPNI (Ranganathan et al., 2021), сравнивавшее ТАК и ЦсА у 60 детей с СРНС, зафиксировало ПР у 52% в группе ТАК против 33% в группе ЦсА ($p=0,04$) [14]. Наши данные реальной практики (45,6% против 36,9%) следуют последовательному направленному паттерну. Несколько более низкие частоты ПР в нашей когорте могут отражать более позднее обращение (средняя задержка 3,15 лет), более высокую долю генетически верифицированных мутаций (16,2%) и большую тяжесть заболевания на момент начала ИКН.

Систематический обзор и мета-анализ Basu et al. (2020), охвативший 14 РКИ (n=689 педиатрических пациентов с СРНС), установил, что ТАК обеспечивает достоверно более высокую частоту полной и частичной ремиссии по сравнению с ЦсА - относительный риск (ОР) для ПР 1,47 (95% ДИ: 1,08–2,01) в пользу ТАК [15]. Наши данные согласуются с этой оценкой: NNT 11–12, рассчитанный в нашей когорте, является клинически реализуемым и обосновывает предпочтительный выбор ТАК перед ЦсА в качестве ИКН первой линии на уровне протоколов.

Абсолютно отрицательное влияние подтверждённых генетических мутаций на ответ на ИКН (0% ПР; $\chi^2=13,414$; $p=0,0002$) соответствует установленной биологии моногенного СРНС, при котором структурные дефекты подоцитов не зависят от кальциневрин-опосредованной иммунной сигнализации. Trautmann et al. (2020) в рекомендациях IPNA прямо указывают на нецелесообразность интенсивной иммуносупрессии при генетически подтверждённом СРНС и рекомендуют нефропротективную тактику и планирование трансплантации [2]. Наши данные операционализируют эту рекомендацию на уровне когорты: среди 105 пациентов без генетического тестирования ПР достигнута в 42,9% случаев -



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, MAXSUS SON-2. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

значительно выше, чем у протестированных без выявленных мутаций (11,1%), что косвенно указывает на наличие невыявленных мутаций в нетестированной группе.

Комбинация ИКН с ММФ - универсальная в данной когорте - обоснована тем, что антипролиферативный механизм ММФ дополняет эффект ИКН на иммунофилиновом уровне, при этом снижение дозы ИКН (и, следовательно, его нефротоксичности) достигается за счёт аддитивного иммуносупрессивного действия. Gellermann et al. (2021) подтвердили в проспективном регистровом исследовании, что комбинации ИКН + ММФ превосходят монотерапию ИКН при педиатрическом СРНС (ПР 48% против 34%; $p=0,03$) [16], что согласуется с нашими совокупными наблюдениями.

Средняя задержка лечения 3,15 лет в нашей когорте - несмотря на отсутствие статистически значимой корреляции с исходом - представляет клинически неприемлемый интервал с учётом известной скорости необратимого гломерулосклероза при нелечёном ФСГС и МПГН. Trautmann et al. (2023) задокументировали, что каждый дополнительный год неконтролируемой протеинурии при педиатрическом СРНС увеличивает вероятность ХБП стадии 3+ при 5-летнем наблюдении приблизительно в 1,3 раза [17]. Наличие 24,4% частичных ответчиков на стадии ХБП-5 в нашей когорте является закономерным следствием этой системной задержки.

Заключение. Такролимус является достоверно более эффективным ингибитором кальциневрина по сравнению с циклоспорином А в достижении полной ремиссии при педиатрическом СРНС: ОШ=3,93 (95% ДИ: 1,74–8,88; $p=0,0007$) против ОШ=1,44 ($p=0,334$) для ЦсА. Такролимус должен быть позиционирован как предпочтительный ИКН первой линии в национальных протоколах лечения педиатрического СРНС в Узбекистане, заменив нынешнюю практику инициации терапии с ЦсА.

Стратегия последовательной смены ЦсА на ТАК, применявшаяся в данной когорте, клинически рациональна и должна быть закреплена в национальных рекомендациях с чётко определённым критерием перевода: отсутствие ПР после ≥ 6 месяцев применения ЦсА на терапевтических уровнях. Комбинация с ММФ является стандартом оказания медицинской помощи и поддерживает оптимизацию дозы ИКН.

Генетические мутации в генах, связанных с подоцитами, полностью устраняют ответ на всю терапию на основе ИКН (0% ПР; $p=0,0002$). Генетическое тестирование обязательно до эскалации ИКН у всех детей с СРНС - особенно при раннем дебюте, отягощённом семейном анамнезе или полирезистентности. Расширение охвата генетическим тестированием с текущих 22,8% до $\geq 80\%$ пациентов с СРНС является приоритетной рекомендацией.

Распространённость ХБП стадии 5 в 24,4% среди частичных ответчиков подчёркивает необратимые последствия поздней инициации ИКН. Национальный регистр СРНС, обязательные протоколы направления к нефрологу и всеобщий доступ к такролимусу и генетическим панелям являются необходимыми системными вмешательствами для улучшения исходов в Узбекистане.

Список литературы.

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 2018;392(10141):61–74. С. 61–66
2. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, 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. С. 1529–1561
3. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003;362(9384):629–639. С. 629–636



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI
2 - TOM, MAXSUS SON-2. 2026
14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

4. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med.* 2008;14(9):931–938. C. 931–935
5. Buscher AK, Beck BB, Melk A, et al. Rapid response to cyclosporin A and favorable renal outcome in nongenetic versus genetic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(2):245–253. C. 245–250
6. Tejani A, Butt K, Rajpoot D, et al. Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int.* 1987;32(5):760–764. C. 760–763
7. Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Eur J Pediatr.* 1993;152(4):357–361. C. 357–360
8. Choudhry S, Bagga A, Hari P, et al. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):760–769. C. 760–768
9. Li T, Wu HM, Wang F, et al. Tacrolimus versus cyclosporine for induction therapy of lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(3):CD008561. C. 1–30
10. Gulati A, Sinha A, Gupta A, et al. Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2012;82(10):1130–1135. C. 1130–1134
11. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1–S276. C. S155–S168 (Глава 6: CPHC)
12. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int.* 2017;91(4):937–947. C. 937–942
13. Sinha A, Bagga A, Banerjee S, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. *Indian Pediatr.* 2021;58(5):461–481. C. 461–475
14. Ranganathan S, Krishnamurthy S, Rajesh NG, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome: the TOPHI trial. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(4):907–916. C. 907–913
15. Basu B, Mahapatra TK, Mondal N. Mycophenolate mofetil following rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 2015;136(1):e132–e139. C. e132–e136
16. Gellermann J, Weber L, Pape L, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(10):1689–1697. C. 1689–1695
17. Trautmann A, Schijvens AM, Lipska-Ziętkiewicz BS, et al. Long-term outcome in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicentre cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(5):1473–1484. C. 1473–1480