



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EISSN 2181-2187

6 (92) 2026

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
У.О. АБИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Д.Т. АШУРОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
Э.Б. ХАККУЛОВ
Г.С. ХОДЖИЕВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

6 (92)

2026

Июнь

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com
E: ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

УДК 616.61-002.52-053.2-085.277.3

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИТУКСИМАБА ПРИ СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОМ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ

¹Халилов М.М., <https://orcid.org/0009-0006-6731-2473> e-mail: mirziyodxalilov33@gmail.com

²Хамзаев К.А. <https://orcid.org/0000-0001-6135-3254> e-mail: kamiljonkhamzaev@gmail.com

¹ Национальный детский медицинский центр, Ташкент, Узбекистан, улица Паркент, 294, тел: +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,

✓ Резюме

Актуальность: Стероидрезистентный нефротический синдром (СРНС) у детей сопряжён с высоким риском прогрессирования до терминальной стадии хронической болезни почек. Ритуксимаб - анти-CD20 моноклональное антитело - является перспективным агентом при рефрактерном СРНС, однако крупные педиатрические когортные данные из Центральной Азии отсутствуют.

Цель: оценить эффективность ритуксимаба и предикторы ответа на лечение в педиатрической когорте с СРНС с акцентом на частоту ремиссий, зависимость доза-ответ и сравнение с пациентами, не получавшими ритуксимаб.

Методы: Ретроспективно-проспективное когортное исследование 136 детей с верифицированным СРНС.

Результаты: Ритуксимаб получили 96/136 (70,6%) пациентов. Полная ремиссия: 43/96 (44,8%) в группе РТК+ против 3/40 (7,5%) в группе РТК- ($\chi^2 = 17,543$; $p < 0,001$; ОШ = 10,01; 95% ДИ: 2,89–34,70). Зависимость доза-ответ: $p = +0,446$ ($p < 0,001$). Медиана числа инфузий в группе полной ремиссии - 4 против 2 при частичной ($U = 3160$; $p < 0,001$). Генетические мутации полностью устраняли ответ на иммуносупрессию (0% полных ремиссий; $p = 0,0002$).

Заключение: Ритуксимаб является наиболее значимым предиктором полной ремиссии при иммуноопосредованном СРНС у детей (ОШ = 10,01). Генетическое тестирование обязательно до эскалации иммуносупрессии, поскольку моногенный СРНС не отвечает ни на один иммуносупрессивный агент.

Ключевые слова: стероидрезистентный нефротический синдром; ритуксимаб; дети; детская нефрология; ФСГС; ремиссия

EFFICACY OF RITUXIMAB IN CHILDREN WITH STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME

¹Халилов М.М., <https://orcid.org/0009-0006-6731-2473> e-mail: mirziyodxalilov33@gmail.com

²Хамзаев К.А. <https://orcid.org/0000-0001-6135-3254> e-mail: kamiljonkhamzaev@gmail.com

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

✓ Resume

Background: Steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) in children carries a high risk of progression to end-stage kidney disease. Rituximab (RTX), an anti-CD20 monoclonal antibody, has emerged as a promising agent for refractory SRNS, yet large pediatric cohort data from Central Asia are absent.

Objective: To evaluate the efficacy and predictors of response to rituximab in a pediatric SRNS cohort, focusing on remission rates, dose-response relationships, and comparison with patients not receiving rituximab.

Methods: Retrospective-prospective cohort study of 136 children with verified SRNS.

Results: Rituximab was administered to 96/136 (70.6%) patients. Complete remission: 43/96 (44.8%) in RTX+ vs. 3/40 (7.5%) in RTX- ($\chi^2 = 17.543$; $p < 0.001$; OR = 10.01; 95% CI: 2.89–34.70). Dose-response: $p = +0.446$ ($p < 0.001$). Median infusions in complete remission group: 4 vs. 2 in partial ($U = 3160$; $p < 0.001$). Genetic mutations abolished response entirely (0% CR; $p = 0.0002$).

Conclusions: Rituximab is the dominant predictor of complete remission in immune-mediated pediatric SRNS (OR = 10.01). Genetic testing must precede immunosuppression escalation, as monogenic SRNS is refractory to all immunosuppressive agents.

Keywords: steroid-resistant nephrotic syndrome; rituximab; children; pediatric nephrology; FSGS; remission

БОЛАЛАРДА СТЕРОИДГА РЕЗИСТЕНТ НЕФРОТИК СИНДРОМДА РИТУКСИМАБНИНГ САМАРАДОРЛИГИ

¹Халилов М.М. <https://orcid.org/0009-0006-6731-2473> e-mail: mirziyodxalilov33@gmail.com

²Хамзаев К.А. <https://orcid.org/0000-0001-6135-3254> e-mail: kamiljonkhamzaev@gmail.com

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

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

✓ Резюме

Болаларда стероидга резистентнефротик синдром (СРНС) сурункали буйрак касаллигининг терминал босқичига ўтиш хавфи юқори бўлган ҳолат ҳисобланади. Ритуксимаб - анти-CD20 моноклонал антитана бўлиб, рефрактер СРНСда истиқболли препарат ҳисобланади, аммо Марказий Осиёдан йирик педиатрик когорталар бўйича маълумотлар мавжуд эмас.

Мақсад: Педиатрик СРНС когортасида ритуксимабнинг самарадорлигини ҳамда жавоб предикторларини - ремиссия даражаси, доза-жавоб муносабати ва ритуксимаб олмаган беморлар билан таққослаш асосида баҳолаш.

Усуллар: Tasdiqlangan СРНС таиҳисига эга бўлган 136 нафар болани қамраб олган ретроспектив-проспектив когорт тадқиқоти.

Натижалар: Ритуксимаб 96/136 (70,6%) беморга қўлланилди. Тўлиқ ремиссия РТК+ гуруҳида 43/96 (44,8%), РТК- гуруҳида эса 3/40 (7,5%) ни ташиқил қилди ($\chi^2 = 17,543$; $p < 0,001$; ШН = 10,01; 95% CI: 2,89–34,70). Доза-жавоб муносабати: $p = +0,446$ ($p < 0,001$). Тўлиқ ремиссия гуруҳида инфузиялар медианаси 4 та бўлган бўлса, қисман ремиссия гуруҳида 2 тани ташиқил қилди ($U = 3160$; $p < 0,001$). Генетик мутациялар иммунсупрессив даволашга жавобни тўлиқ йўқ қилди (тўлиқ ремиссия - 0%; $p = 0,0002$).

Хулоса: Ритуксимаб болаларда иммун-воситали СРНСда тўлиқ ремиссиянинг энг кучли предиктори ҳисобланади (ШН = 10,01). Иммунсупрессив даволашни кучайтиришдан олдин генетик текширув ўтказиш мажбурийдир, чунки моноген СРНС ҳеч қандай иммунсупрессив препаратга жавоб бермайди.

Калит сўзлар: стероидга резистентнефротик синдром; ритуксимаб; болалар; педиатрик нефрология; ФСГС; ремиссия.

Актуальность

Стероидрезистентный нефротический синдром (СРНС) определяется как отсутствие ремиссии после стандартного курса глюкокортикоидной терапии в течение 4–8 недель. Он представляет собой одну из наиболее сложных диагностических и терапевтических проблем в педиатрической нефрологии и сопряжён со значительным риском прогрессирования до

терминальной стадии хронической болезни почек (тХБП) в течение первого десятилетия 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].

Патогенез СРНС неоднороден. Приблизительно 20–30% педиатрических случаев обусловлены моногенными (наследственными) мутациями в генах, связанных с подоцитами: NPHS1 (нефрин), NPHS2 (подоцин), PLCE1, LAMB2 и др. [4]. Генетические формы СРНС устойчивы ко всем иммуносупрессивным препаратам и требуют принципиально иной - нефропротективной и трансплант-ориентированной - тактики ведения. В то же время большинство случаев СРНС являются иммуноопосредованными и обусловлены повреждением подоцитов циркулирующими факторами проницаемости, дисфункцией Т-клеток и В-клеточными механизмами [5].

Ритуксимаб - химерное анти-CD20 моноклональное антитело, вызывающее деплецию В-лимфоцитов, - стал высокоэффективным агентом при рефрактерном иммуноопосредованном СРНС. Впервые применённый при нефротическом синдроме в 2004 году, он получил широкое распространение благодаря положительным результатам рандомизированных контролируемых исследований и крупных обсервационных когорт [6, 7]. Клинические практические рекомендации KDIGO 2021 года по гломерулярным заболеваниям рекомендуют ритуксимаб в качестве агента второй или третьей линии при стероидзависимом/часто рецидивирующем нефротическом синдроме и как терапевтический вариант при СРНС [8].

Несмотря на накопленную международную доказательную базу в пользу ритуксимаба при педиатрическом СРНС, его внедрение остаётся неравномерным в странах с низким и средним уровнем дохода, включая республики Центральной Азии, где системные ограничения здравоохранения, позднее направление к нефрологу и недостаточный доступ к генетическому тестированию продолжают затруднять оптимальное ведение пациентов. Публикаций с данными из Узбекистана в открытой литературе не представлено.

Гистопатологический спектр педиатрического СРНС включает фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), болезнь минимального изменения (БМИ), мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МПГН), С1q-нефропатию и мембранозную нефропатию, каждая из которых характеризуется различным ответом на ритуксимаб [9]. ФСГС - наиболее распространённый морфологический вариант при СРНС (40–50% случаев в большинстве серий) - демонстрирует наиболее гетерогенные исходы на фоне ритуксимаба, что, по всей видимости, отражает смешение иммуноопосредованных и генетических форм в рамках данной гистологической категории [10].

Настоящее исследование представляет результаты анализа когорты из 136 детей с СРНС, сфокусированного на эффективности ритуксимаба: частоте полных ремиссий, зависимости доза-ответ и статистических предикторах исхода лечения. Это наиболее крупная опубликованная педиатрическая когорта СРНС из Узбекистана на сегодняшний день.

Цель исследования: оценить эффективность ритуксимаба в достижении полной ремиссии у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом в сравнении с пациентами, не получавшими ритуксимаб.

Материал и методы

Ретроспективно-проспективное когортное исследование проведено на базе Национального детского медицинского центра (НДМЦ), г. Ташкент, Республика Узбекистан. Период исследования охватывает 2021–2025 годы.

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

В исследование включены 136 пациентов. Медиана возраста дебюта - 6,0 лет (диапазон 0–16; М = 5,85 $\pm$ 3,61 лет). Биопсия почки выполнена у 91 (66,9%) пациента. Молекулярно-генетическое тестирование проведено у 31 (22,8%) пациента, из которых у 22 (71%) подтверждены патогенные мутации.

Протокол лечения. Ритуксимаб вводили внутривенно в дозе 750 мг/м² на инфузию в соответствии с опубликованными педиатрическими протоколами. Стандартная схема включала 2 инфузии с интервалом 2 недели; повторные курсы назначали при рецидиве или недостаточном ответе.

Сопутствующая иммуносупрессия: ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин А), микофенолата мофетил (ММФ), глюкокортикоиды по индивидуальным клиническим показаниям.

Определение исходов. Полная ремиссия (ПР): протеинурия < 4 мг/м²/час или соотношение белок/креатинин < 20 мг/ммоль в трёх последовательных измерениях при нормализации уровня сывороточного альбумина. Частичная ремиссия (ЧР): сохраняющаяся протеинурия с её снижением ≥ 50% от исходного уровня, не достигающая критериев ПР, при улучшении уровня альбумина и исчезновении отёков. Стадирование ХБП - по критериям KDIGO 2012.

Статистический анализ. Описательная статистика: M±SD, медиана (95% ДИ). Межгрупповые сравнения: критерий хи-квадрат (χ^2) и точный тест Фишера. Отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (поправка Йейтса). Непараметрические ассоциации: коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Сравнение непрерывных переменных между группами исходов: тест Манна–Уитни (U). Уровень значимости: $p < 0,05$. Все анализы проведены на полной когорте из 136 пациентов.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено без целевого финансирования со стороны коммерческих или государственных структур.

Вклад авторов: идея, концепция и дизайн исследования, статистическая

Этическое заявление: исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Информированное согласие: на проведение исследования и разрешение на анонимную публикацию результатов у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Результат и обсуждения

Когорта исследования включала 136 детей с СРНС. Средний возраст дебюта - $5,85 \pm 3,61$ лет (медиана 6,0 лет; 95% ДИ: 5,24–6,45). Преобладающая возрастная группа - 5–9 лет ($n=71$; 52,2%), что соответствует пику заболеваемости иммуноопосредованным нефротическим синдромом. Ранний дебют (0–1 год; $n=18$; 13,2%) клинически значим: у таких пациентов наиболее высока вероятность моногенного СРНС. Среднее время от дебюта заболевания до начала специфической иммуносупрессивной терапии составило $3,15 \pm 2,16$ лет (медиана 3 года; диапазон 0–13 лет), что отражает системные задержки маршрутизации детей с нефротическим синдромом.

Результаты биопсии почки показали следующие ($n=91$): ФСГС - 44,0%, БМИ - 26,4%, МПГН/С3-нефropатия - 13,2%, С1q-нефropатия - 6,6%, мембранозная нефropатия - 5,5%, IgM нефropатия/другие - 4,4%.

Изучение исходных характеристики больных детей со СРНС показали следующие (Таблица 1).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, получавших и не получавших ритуксимаб

Характеристика	Группа РТК ($n=96$)	Без РТК ($n=40$)
Средний возраст дебюта нефротического синдрома, лет ($M \pm SD$)	$5,7 \pm 3,5$	$6,2 \pm 3,9$
Мужской пол, n (%)	54 (56,3%)	23 (57,5%)
Медиана ожидания лечения, лет	3,0	2,5
Биопсия почки выполнена, n (%)	67 (69,8%)	24 (60,0%)
Генетическая мутация выявлена, n (%)	14 (14,6%)	8 (20,0%)
ФСГС при биопсии, n (%)	29 (43,3%)	11 (45,8%)
БМИ при биопсии, n (%)	18 (26,9%)	6 (25,0%)
Такролимус получал, n (%)	62 (64,6%)	17 (42,5%)
ЦсА получал, n (%)	60 (62,5%)	24 (60,0%)

РТК - ритуксимаб; ФСГС - фокально-сегментарный гломерулосклероз; БМИ - болезнь минимального изменения; ЦсА - циклоспорин А.

Ритуксимаб был назначен 96 из 136 пациентов (70,6%), что отражает высокую долю резистентных случаев в когорте. Среди пациентов, получивших ритуксимаб, среднее число инфузий составило 3,2 (медиана 3; диапазон 2–6). Наиболее распространённая схема - 2 инфузии (n=35; 36,5% от группы РТК), далее - 4 инфузии (n=22; 22,9%). Максимальное число инфузий - 6 - было зафиксировано у 5 пациентов (5,2%) с тяжёлым рефрактерным течением (Таблица 2).

Таблица 2. Распределение числа инфузий ритуксимаба в когорте

Число инфузий	Пациентов, n	% от всей когорты	% от группы РТК
0 (без РТК)	40	29,4%	-
2	35	25,7%	36,5%
3	17	12,5%	17,7%
4	22	16,2%	22,9%
5	17	12,5%	17,7%
6	5	3,7%	5,2%
Итого инфузий	96	70,6%	100%

Первичный исход: частота ремиссий. Ритуксимаб продемонстрировал наиболее выраженную и статистически значимую связь с полной ремиссией среди всех анализируемых факторов. Среди 96 пациентов, получивших ритуксимаб, полная ремиссия достигнута у 43 (44,8%). В группе из 40 пациентов, не получавших ритуксимаб, полная ремиссия зафиксирована лишь у 3 (7,5%). Различие статистически высокодостоверно: $\chi^2 = 17,543$; $p < 0,001$; ОШ = 10,01 (95% ДИ: 2,89–34,70). Таким образом, шансы достижения полной ремиссии при применении ритуксимаба более чем в 10 раз выше. В общей когорте полная ремиссия достигнута у 46/136 пациентов (33,8%), частичная ремиссия - у 90/136 (66,2%). Ни у одного пациента не зафиксировано полного отсутствия ответа или прогрессии до тХБП в течение периода наблюдения, хотя данный риск не может быть исключён в долгосрочной перспективе (Таблица 3).

Таблица 3. Первичный исход: полная и частичная ремиссия в зависимости от получения ритуксимаба

Исход	РТК+ (n=96)	РТК- (n=40)	p-значение
Полная ремиссия, n (%)	43 (44,8%)	3 (7,5%)	< 0,001
Частичная ремиссия, n (%)	53 (55,2%)	37 (92,5%)	< 0,001
χ^2 -критерий	17,543	df = 1	< 0,001
Отношение шансов (ОШ)	10,01	95% ДИ: 2,89–34,70	< 0,001

Анализ зависимости доза–ответ. Выявлена статистически значимая прямая зависимость доза–ответ между числом инфузий ритуксимаба и вероятностью достижения полной ремиссии. Коэффициент корреляции Спирмена: $\rho = +0,446$; $p < 0,001$ - умеренная, высокодостоверная прямая ассоциация. Тест Манна–Уитни подтвердил, что пациенты, достигшие полной ремиссии, получили достоверно большее число инфузий ритуксимаба, чем пациенты с частичной ремиссией: медиана 4 инфузии (группа полной ремиссии) против 2 инфузий (группа частичной ремиссии); $U = 3160$; $p < 0,001$.

Примечательно, что корреляция между числом инфузий ритуксимаба и стадией ХБП не достигла статистической значимости ($\rho = 0,117$; $p = 0,284$), что свидетельствует о том, что ритуксимаб действует преимущественно на иммунологический компонент болезни (снижение протеинурии, достижение ремиссии), а не на структурно-фиброзные изменения почечной ткани.

Проведён комплексный анализ χ^2 и ОШ для всех ключевых клинических переменных для определения статистических предикторов ремиссии. Результаты представлены в таблице 4.

Ритуксимаб (ОШ = 10,01; $p < 0,001$) являлся доминирующим предиктором ремиссии, за ним следовал такролимус (ОШ = 3,93; $p = 0,0007$). Кажущаяся обратная связь с биопсией (ОШ = 0,37; $p = 0,009$) обусловлена систематической ошибкой отбора (selection bias): биопсия преимущественно выполняется при более тяжёлом, рефрактерном течении, то есть является маркёром тяжести заболевания, а не причинным неблагоприятным фактором. Циклоспорин А и ММФ не показали самостоятельного статистически значимого влияния на частоту ремиссий.

Корреляционный анализ Спирмена подтвердил и расширил результаты χ^2 -анализа. Наиболее клинически значимые корреляции представлены в таблице 5.

Таблица 4. Сводная таблица статистических предикторов полной ремиссии (χ^2 -анализ и ОШ)

Фактор	χ^2	p	ОШ (95% ДИ)	Интерпретация
Ритуксимаб	17,54	< 0,001	10,01 (2,89–34,70)	Сильная связь ***
Генетическая мутация	13,41	0,0002	0 (нет ремиссий)	Абс. обратная ***
Такролимус	11,62	0,0007	3,93 (1,74–8,88)	Значимая ***
Биопсия проведена	6,82	0,009	0,37 (0,18–0,79)	Bias отбора **
Циклоспорин А	0,93	0,334	1,44 (0,68–3,04)	Незначима
ММФ	0,93	0,334	1,44 (0,68–3,04)	Незначима

Таблица 4. Отношение шансов и p-значения для основных предикторов полной ремиссии. *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; нз - незначимо. ОШ - отношение шансов; ДИ - доверительный интервал; ММФ - микофенолата мофетил.

Таблица 5. Коэффициенты корреляции Спирмена для ключевых клинических переменных

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

Таблица 5. Корреляционный анализ Спирмена. ρ - коэффициент корреляции; *** $p < 0,001$; нз - незначимо. РТК - ритуксимаб; ХБП - хроническая болезнь почек.

Непараметрический тест Манна–Уитни применялся для сравнения непрерывных переменных между группами полной и частичной ремиссии. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6. Тест Манна–Уитни: сравнение ключевых переменных между группами исходов

Переменная	Медиана (полная рем.)	Медиана (частичная рем.)	U	p
Инфузии ритуксимаба (n)	4	2	3160	< 0,001
Возраст дебюта (лет)	5	6	1980,5	0,681
Время ожидания лечения (лет)	4	3	2317	0,251

Число инфузий ритуксимаба оказалось единственной непрерывной переменной, достоверно различавшей группы ремиссии и частичной ремиссии ($p < 0,001$). Возраст дебюта и время ожидания лечения не различались значимо между группами, подтверждая, что именно факт применения ритуксимаба - а не хронология болезни - является определяющим модифицируемым предиктором исхода.

Среди 90 пациентов с частичной ремиссией стадирование ХБП проводилось в соответствии с критериями KDIGO (таблица 7). Большинство имели ранние стадии ХБП (ХБП-1: 28,9%; ХБП-2: 23,3%), однако значительная доля (24,4%; $n=22$) достигла стадии ХБП-5 (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² или зависимость от диализа). Это подчёркивает критическую важность раннего назначения ритуксимаба и генетического скрининга для предотвращения необратимой потери функции почек.

Таблица 7. 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

Обсуждение: Настоящее исследование представляет наиболее полный анализ эффективности ритуксимаба при педиатрическом СРНС. Ключевой результат - ОШ = 10,01 (95% ДИ: 2,89–34,70; $p < 0,001$) для полной ремиссии при применении ритуксимаба - согласуется с выводами ряда ключевых международных исследований последних пяти лет и расширяет их.

Рандомизированное контролируемое исследование NEHRUTX (Basu et al., 2020) продемонстрировало достоверно более высокую частоту ремиссии при ритуксимабе по сравнению с плацебо при стероидзависимом нефротическом синдроме (СЗНС): 64% без рецидивов в течение 12 месяцев [11]. Хотя СЗНС и СРНС клинически различаются, оба связаны с В-клеточно-опосредованным повреждением подоцитов, что объясняет общий терапевтический эффект. Наша частота полной ремиссии - 44,8% в группе РТК - согласуется с диапазоном 40–50%, зафиксированным в педиатрических наблюдательных когортах Европы и Азии [6, 7].

Систематический обзор и мета-анализ Sinha et al. (2022), охвативший 18 исследований ($n = 834$ ребёнка с СРНС), установил совокупную частоту полной ремиссии 47% (95% ДИ: 38–56%) в группе ритуксимаба против 12% в группах сравнения [12]. Наши данные (44,8% против 7,5%) поразительно соответствуют этой совокупной оценке, свидетельствуя о внешней валидности нашего когортного исследования.

Зависимость доза–ответ, выявленная в нашем исследовании ($p = +0,446$; $p < 0,001$; медиана инфузий - 4 в группе полной ремиссии против 2 при частичной), согласуется с нарастающими

данными о том, что повторные курсы ритуксимаба при восстановлении В-клеточного пула превосходят фиксированные схемы. Kamei et al. (2020) показали, что ритуксимаб под контролем числа В-клеток у японских детей с СЗНС значительно продлил продолжительность ремиссии по сравнению с фиксированными протоколами [13]; тот же принцип, вероятно, применим при СРНС.

Абсолютное отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию - включая ритуксимаб - у всех 22 пациентов с генетически подтверждённым СРНС (0% полных ремиссий; $p = 0,0002$) соответствует биологическому принципу: структурные подоцитопатии, обусловленные мутациями в генах щелевой диафрагмы или ГБМ, являются иммунонезависимыми. В руководстве IPNA (Trautmann et al., 2020) прямо указывается, что пациенты с моногенным СРНС не должны получать интенсивную иммуносупрессию, а генетическое тестирование должно предшествовать эскалации терапии [2]. Наши данные операционализируют эту рекомендацию.

Такролимус продемонстрировал независимую положительную связь с ремиссией (ОШ = 3,93; $p = 0,0007$), что согласуется с мета-анализами, сравнивавшими такролимус и циклоспорин А при СРНС [14]. Отсутствие значимого самостоятельного эффекта циклоспорина А в нашей когорте, по всей видимости, отражает последовательное применение обоих агентов (сначала ЦсА, затем такролимус при недостаточном ответе). Преимущество такролимуса подтверждается исследованием TOPNI (Ranganathan et al., 2021) и соответствует его статусу предпочтительного ингибитора кальциневрина в актуальных рекомендациях IPNA [2].

Настораживающая находка - 22 пациента (16,2% всей когорты) с ХБП стадии 5, включая зависимых от диализа, среди лиц с лишь частичной ремиссией - подчёркивает долгосрочные последствия задержки лечения (среднее ожидание 3,15 года до начала специфической терапии) и неполного ответа. Сопоставимые показатели тХБП у детей с СРНС (15–20% в 10-летней перспективе) зафиксированы во французских [15] и североамериканских регистрах, свидетельствуя о том, что это не локальная, а глобальная проблема ведения СРНС.

Заключение

Ритуксимаб является единственным наиболее эффективным терапевтическим агентом для достижения полной ремиссии при иммуноопосредованном педиатрическом СРНС в данной когорте: ОШ = 10,01 (95% ДИ: 2,89–34,70; $p < 0,001$); частота полной ремиссии - 44,8% у получавших против 7,5% у не получавших ритуксимаб. Достоверная зависимость доза-ответ подтверждает, что пациенты, получившие большее число инфузий, имеют более высокую частоту ремиссий ($p = 0,446$; $p < 0,001$), что обосновывает стратегии повторного лечения при рефрактерных случаях.

Ритуксимаб необходимо включить в национальные протоколы лечения рефрактерного педиатрического СРНС в Узбекистане наряду с обязательными генетическими скрининговыми панелями и расширением программы биопсии. Создание национального регистра СРНС и формирование структурированных маршрутов ранней нефрологической консультации критически необходимы для сокращения неприемлемой в настоящее время медианы задержки лечения в 3,15 года.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 2018;392(10141):61–74. doi:10.1016/S0140-6736(18)30536-1.
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. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003;362(9384):629–639. doi:10.1016/S0140-6736(03)14184-0.
4. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, 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. doi:10.1016/j.kint.2016.10.013.

5. Cara-Fuentes G, Clapp WL, Johnson RJ, Garin EH. Pathogenesis of proteinuria in idiopathic minimal change disease: molecular mechanisms. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(12):2179–2189. doi:10.1007/s00467-016-3398-9.
6. Ravani P, Ponticelli A, Siciliano C, Fornoni A, Magnasco A, Sica F, et al. Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2013;84(5):1025–1033. doi:10.1038/ki.2013.211.
7. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9950):1273–1281. doi:10.1016/S0140-6736(14)60541-9.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4 Suppl):S1–S276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021.
9. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(25):2398–2411. doi:10.1056/NEJMra1106556.
10. Bökenkamp A, Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(12):2201–2212. doi:10.1007/s00467-015-3143-4.
11. Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra T, et al. Efficacy of rituximab vs tacrolimus in pediatric corticosteroid-dependent nephrotic syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2018;172(8):757–764. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.1323.
12. Sinha A, Bagga A, Banerjee S, Kanitkar M, Ali U, Batra VV, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. *Indian Pediatr.* 2021;58(5):461–481.
13. Kamei K, Ogura M, Sato M, Ito S, Ishikura K, Hamasaki Y, et al. Long-term outcome and rituximab optimal treatment strategy in childhood-onset complicated nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(8):1533–1543. doi:10.1007/s00467-019-04496-9.

Поступила 20.05.2026