











В фокусе Международные исследования

Январь-Февраль 2022

Команда ISN-ACT (Совершенствование Клинических исследований ISN) представляет ежемесячный обзор рандомизированных клинических исследований в нефрологии. Исследования выбраны не только по их значимости, но также чтобы продемонстрировать разнообразие исследований, проводимых мировым нефрологическим сообществом. Каждое исследование рассматривается в контексте, и оценивается на предмет возможных систематических ошибок. Мы надеемся способствовать улучшению качества исследований и продвигать активное вовлечение в исследования.

Оценка риска систематических ошибок:

-  Генерация произвольной последовательности
-  Сокрытие порядка распределения участников
-  Заслепленные участники / персонал
-  Заслепленные оценки исходов
-  Полные данные об исходах
-  Полное представление отчетности об исходах
-  Нет других источников систематических ошибок

-  Высокий риск
-  Неопределенный риск / не указано
-  Низкий риск

Согласны ли вы с нашим выбором исследования месяца? Расскажите нам, что вы думаете!
[@ISNeducation](#)

Хотите начать собственное исследование?

Набор полезных сведений для клинических исследований от **ISN-ACT**

www.theisn.org/isn-act-toolkit

*Хотите написать собственный обзор или помочь с переводом? Присоединяйтесь к команде **GTF**. Свяжитесь с нами по адресу research@theisn.org*

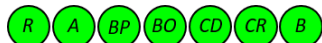
ISN Academy: [General Nephrology](#)

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСЯЦА

Комбинация мочегонных препаратов продемонстрировала сопоставимую эффективность со ступенчатой терапией фуросемидом в отношении почечной функции и одышки у пациентов с кардиоренальным синдромом 1 типа

The effect in Renal Function and Vascular Decongestion on Type 1 Cardiorenal Syndrome Treated with Two Strategies of Diuretics, a Pilot Randomized Trial

Chávez-Iñiguez et al. *BMC Nephrology* (2022) 23:3 <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02637-y>



Обзор выполнила Анастасия Зыкова, перевод Николая Буланова

Об исследовании: В двойное слепое рандомизированное исследование были включены 80 пациентов, госпитализированных в связи с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и сопутствующим острым повреждением почек, которое соответствовало критериям кардиоренального синдрома 1 типа. В течение 4 дней пациенты в первой группе получали ступенчатую терапию фуросемидом, во второй – комбинированную диуретическую терапию. В группе лечения фуросемидом проводили инфузии препарата в дозе 100 мг в первый день лечения с последующим увеличением дозы до 400 мг/сут на четвертый день. В контрольной группе пациенты получали фуросемид парентерально в дозе 100 мг/сут в сочетании с пероральным приемом хлорталидона в дозе 50 мг и спиронолактона в дозе 50 мг. Все пациенты также получали ежедневное болюсное введение фуросемида в дозе 80 мг, ограничение потребления жидкости до < 1 л/сут и натрия до < 2,4 г/сут. Между группами не было зарегистрировано значимых отличий по частоте восстановления почечной функции (относительный риск 1,5, 95% доверительный интервал 0,4–5,2; $p = 0,49$), хотя эта конечная точка была достигнута только у восьми пациентов из группы лечения фуросемидом и пяти пациентов, получавших комбинированную терапию. После четырех дней лечения суточный диурез увеличился на 125 мл в группе лечения фуросемидом (с большой величиной межквартильного диапазона 1662 мл) и на 200 мл в группе комбинированного лечения (межквартильный диапазон 988 мл, $p = 0,30$). Также не было зарегистрировано значимых различий в нарастании уровня креатинина сыворотки крови через 96 ч, выраженности одышки, внутрибольничной смертности, отсроченной смертности или потребности в заместительной почечной терапии. Частота развития гипонатриемии, гипокалиемии и метаболического ацидоза была сопоставима в обеих группах. При этом частота развития эпизодов гипотензии была выше в группе лечения фуросемидом (10%), чем в группе комбинированного лечения (2,5%).

Комментарий: Несмотря на высокую частоту развития кардиоренального синдрома 1 типа, недостаточное число крупных исследований в этой области привели к отсутствию общепринятого, основанного на доказательствах подхода к диуретической терапии. Резистентность к диуретикам у пациентов с острой сердечной недостаточностью ассоциирована с повышенным риском развития повреждением почек, повторной госпитализации и летального исхода. Комбинированная терапия мочегонными препаратами потенциально позволяет преодолеть этот феномен, уменьшить дозу петлевых диуретиков и тем самым ограничить стимуляцию РААС и дальнейшее повреждение почек. В представленном исследовании последовательная фармакологическая блокада реабсорбции натрия в различных отделах канальца комбинацией мочегонных препаратов у пациентов с кардиоренальным синдромом 1 типа была сопоставима по эффективности с монотерапией фуросемидом. Однако для четкого определения оптимальной тактики диуретической терапии у этой группы пациентов требуется проведение исследований на большем числе пациентов.

ISN Academy: [Glomerular Diseases](#)

В поисках стероидсберегающего режима при IgA-нефропатии: фокус на лефлуномид
Leflunomide plus low-dose prednisone in patients with progressive IgA nephropathy: a multicenter, prospective, randomized, open-labeled, and controlled trial

[Ni et al. Ren Fail. 2021. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1963775](#)



Обзор выполнила Александра Галагхер, перевод сделан Анастасией Зыковой

Об исследовании: 108 пациентов с IgA-нефропатией высокого риска прогрессирования, который оценивался как наличие протеинурии $>1\text{г/сут}$, рСКФ $<60\text{мл/мин}/1.73\text{м}^2$ или изменений по данным нефробиопсии, соответствующих высокому риску, были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы получали лефлуномид в сочетании с низкой дозой кортикостероидов (0,5-0,8 мг/кг/сут с максимальной дозой 40 мг в течение 12 недель и переходом на поддерживающую дозу 10 мг), второй - стандартную дозу кортикостероидов (1мг/кг/сут в течение 12 недель с максимальной дозой 60 мг/сут и поддерживающей дозой 10 мг). Все пациенты получали адекватную терапию ингибиторами РААС. После 12 месяцев в обеих группах отмечалось значительное уменьшение СПУ. В экспериментальной группе медиана исходного уровня СПУ составляла 1,8 г/сут (размах 1,3 – 3,5 г/сут), после терапии медиана СПУ составила 0,6 г/сут (размах 0,3 – 1,4 г/сут), $p<0,01$. В контрольной группе исходный уровень СПУ составлял 1,9 г/сут (размах 1,2 – 2,9 г/сут), после терапии – 0,6 г/сут (размах 0,3 – 1,0 г/сут), $p<0,01$. В обеих группах отмечалось значительное увеличение концентрации альбумина в крови, при этом концентрация креатинина и рСКФ оставались без значимой динамики. Данные лабораторные изменения сохранялись в течение всего периода наблюдения, который составил 24 месяца. Кумулятивная доза преднизолона была значительно меньше в группе, принимавшей лефлуномид (21,5 мг/сут $\pm 13,41$ vs. 28,83 мг/сут $\pm 19,95$, $p=0,031$). Инфекции были основными нежелательными явлениями, сопоставимыми по частоте в обеих группах.

Комментарий: IgA-нефропатия – это распространенное заболевание почек, часто приводящее к развитию почечной недостаточности, требующей ЗПТ. Данные доказательной медицины об иммуносупрессивных препаратах, включая кортикостероиды, остаются противоречивыми. Это небольшое исследование с выборкой, состоящей из пациентов только азиатской национальности, свидетельствует о том, что комбинация лефлуномида с низкой дозой стероидов может иметь сопоставимую эффективность и безопасность в лечении IgA-нефропатии высокого риска. Дополнительные плацебо-контролируемые исследования с лефлуномидом и различными режимами дозировки кортикостероидов могут помочь разграничить нежелательные явления терапии от последствий неблагоприятного течения болезни, а также определить какой режим иммуносупрессивной терапии оптимален для достижения благоприятного исхода.

Трехлетняя программа по изменению образа жизни приводит к увеличению физической активности у пациентов с ХБП

Effect of a 3-year lifestyle intervention in patients with chronic kidney disease: a randomized clinical trial

[Beetham et al. J Am Soc Nephrol 2021. DOI: 10.1681/ASN.2021050668](#)



Обзор выполнил Даниель О'Хара, перевела Анастасия Зыкова

Об исследовании: 160 пациентов со ХБП 3-4 стадии были рандомизированы в группу трехлетней программы по изменению образа жизни и контрольную группу, получающую стандартную терапию. Программа включала в себя формирование ежеквартального отчета мультидисциплинарной группе специалистов, возглавляемой медсестрой высшей квалификации, консультации клинического психолога и диетолога на протяжении четырех недель, восемь недель индивидуальных тренировок, а также регулярные напоминания по телефону о необходимости выполнять физические упражнения дома. Исходно 29% пациентов экспериментальной группы уделяли физической активности необходимое количество времени, однако данный процент возрос до шестидесяти трех за три года. В контрольной группе 40% пациентов исходно соблюдали необходимый уровень физической активности, однако за три года данный показатель уменьшился до 32% ($p=0,001$). Тесты на физическую выносливость, выполненные в конце первого года показали улучшение максимального поглощения кислорода (VO_{2peak}) на 9,7% в экспериментальной группе, однако на третий год данный показатель снизился ниже исходного. Тем не менее в контрольной группе VO_{2peak} уменьшился на 14,7% от исходного уровня на третий год, став ниже на 10,7% по сравнению с экспериментальной группой.

Комментарий Клинический опыт и данные большего числа исследований со статистически незначимыми результатами свидетельствуют о сложности изменения поведения пациентов в отношении физической активности, а именно сохранении долгосрочных положительных результатов. Результаты этого исследования демонстрируют значительное улучшение уровня физической активности и показателей выносливости в течение трех лет в группе пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Стоит отметить временные и кадровые затраты данной программы, в связи с чем ее воспроизводимость затруднена. Анализ экономической эффективности, включая уменьшение затрат, связанных с неблагоприятными исходами у пациентов, может способствовать расширению использования данной методики.

Высокая доза вакцины от гриппа или бустерный режим вакцинации превосходят стандартный режим вакцинации у пациентов с трансплантированной почкой и низким титром антител

An open-label randomized controlled parallel-group pilot study comparing the immunogenicity of

a standard-, double-, and booster-dose regimens of the 2014 seasonal trivalent inactivated influenza vaccine in kidney transplant recipients

[Odongo et al. Transplantation 2022. DOI: 10.1097/TP.0000000000003702](#)



Обзор выполнил Даниель О'Хара, перевела Анастасия Зыкова

Об исследовании: В открытом рандомизированном исследовании 176 пациентов с трансплантированной почкой случайным образом были распределены на три группы. В первой пациенты получали стандартную трехвалентную вакцину от гриппа, содержащую 15 мкг каждого антигена (A/H1N1, A/H3N2, and B), во второй - 30 мкг каждого антигена, в третьей использовался бустерный режим вакцинации, который включал в себя введение двух стандартных вакцин с разницей в 21 день. 91,9% пациентов выборки были вакцинированы от гриппа в предыдущем году. У пациентов с высоким титром антител, определяемых перед вакцинацией, все три режима характеризовались достижением уровня серопротекции 96,4% – 100% (межквартильный размах). В группе пациентов с низким титром антител, определяемых перед вакцинацией, только в группах с высокой дозой вакцины и бустерным режимом введения отмечалось достижение необходимого уровня серопротекции, то есть у более чем 70% пациентов, но только для одного антигена, для двух других антигенов отмечался низкий уровень серопротекции в 50-65%. Применение стандартной трехвалентной вакцины у пациентов с низким титром антител приводила к низкому уровню серопротекции для двух антигенов (25% для A/H1N1 и 29,2% для A/H3N2). Все три режима имели сопоставимо низкий уровень для B антигена (50-64,3% серопротекции). Частота нежелательных явлений была сопоставима в трех группах.

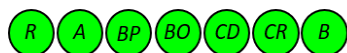
Комментарий Пациенты после трансплантации почки характеризуются высоким риском тяжелого течения гриппа, требующего госпитализации, вакцинация остается основной стратегией профилактики. Известные факторы риска для неэффективной вакцинации включают в себя использование микофенолатов (эффект дозозависим), пожилой возраст, использование трех групп иммуносупрессивных препаратов и сниженную функцию трансплантата. Данное исследование подтверждает уже имеющиеся данные о том, что высокая доза или бустерный режим введения превосходит стандартный режим, особенно у пациентов с низким титром антител перед вакцинацией. Это первая работа по сравнению трех типов режимов вакцинирования у пациентов с трансплантированной почкой. Неясным остается, когда использование высокой дозы или бустерного режима является оптимальной стратегией, учитывая размах доверительных интервалов. Благодаря удобству использования, режим с высокой однократной дозой имеет преимущества, требуются дальнейшие исследования с большой выборкой для сравнения этого режима с бустерным.

ISN Academy: [Hypertension](#)

Использование витамина Д3 не влияет на частоту развития ортостатической гипотензии

Effects of vitamin d supplementation on orthostatic hypotension: results from the STURDY trial

[Juraschek et al. Am J Hypertens 2022. DOI: 10.1093/ajh/hpab147](#)



Обзор выполнила Дана Ким, перевод выполнила Анастасия Зыкова

Об исследовании: В двойном слепом рандомизированном исследовании оценивалась взаимосвязь между назначением витамина Д3 и ортостатической гипотензией у пациентов с высоким риском падения в возрасте ≥ 70 лет. 688 пациентов были рандомизированы в две группы, первая получала 200 МЕ/сут ($n=339$), вторая свыше 1000 МЕ/сут ($n=349$). Отслеживалось артериальное давление (АД), измеренное стоя и сидя, исходно, на 3, 12 и 24 месяца исследования. Ортостатическая гипотензия определялась как уменьшение систолического артериального давления больше 20 мм рт ст или диастолического больше 10 мм рт ст. Также регистрировались постуральные симптомы, перенесенные в течение 30 дней при вертикальном положении тела. В группе, получающей низкую дозу витамина Д3, АД измеренное сидя было 128,8/67,2 мм рт ст, стоя 131,7/69,8. В группе, получающей высокую дозу витамина Д, АД измеренное сидя было 130,7/67,6 мм рт ст, стоя – 133,2/69,8 мм рт ст. При этом у 2,4% пациентов, получавших низкую дозу витамина Д3, и у 3,2%, получавших высокую, имелась ортостатическая гипотензия (ОШ 1,36, 95% ДИ 0,54-3,42, $p=0,52$). В дальнейшем не было выявлено статической разницы между возникновением ортостатической гипотензии в двух группах (ОШ 0,63, 95% ДИ 0,25-1,59, $p=0,33$).

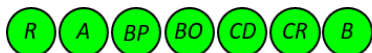
Комментарий Падения пожилых пациентов ассоциированы со значительной заболеваемостью и смертностью а также представляют значительную нагрузку для системы здравоохранения. Экономически выгодный, доступный и повсеместно распространенный метод их профилактики имеет важное значение, учитывая постепенное старение общества. Первичные результаты не показали снижения частоты падений при использовании более высоких доз витамина Д3. Данная работа представляет собой вторичный анализ и также не поддерживает их применение для снижения частоты возникновения ортостатической гипотензии, общеизвестного фактора риска падения. Хотя эти отрицательные результаты могут потенциально уменьшить степень полипрагмазии у пожилых людей, сначала необходимо отметить несколько факторов, ограничивающих интерпретацию результатов. Исходно распространенность ортостатической гипотензии была низкой, что снижало мощность исследования, ранняя ортостатическая гипотензия могла быть пропущена из-за отсутствия регистрации артериального давления в положении лежа. Пациенты выборки характеризовались достаточно хорошо контролируемой артериальной гипертензией и низкой частотой диабета, что характеризует их как лиц с низким риском ортостатической гипотензии.

ISN Academy: [Glomerulonephritis](#)

Эффективность анти-B-лимфоцитарной терапии обинутумабом в лечении волчаночного нефрита

B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

[Furie et al. Ann Rheum Dis 2022. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220920](#)



Обзор выполнил Николай Буланова, перевод выполнила Анастасия Зыкова

Об исследовании: Во второй фазе двойного слепого исследования 125 пациентов с активным волчаночным нефритом III или IV класса, соотношением белка/креатинина мочи $>1\text{г/г}$ и рСКФ ≥ 30 мл/мин/1.73м² были рандомизированы к получению анти-CD20-моноклонального антитела 2 типа обинутузамаба 1000 мг или плацебо на 1 день, 2, 24 и 26 недели. Все пациенты получали микофенолата мофетил 2–2,5г/сут, метилпреднизолон внутривенно 1000-3000 мг, и кортикостероиды per os 0,5мг/кг/сут с постепенным снижением до 7,5мг к 12 неделе. Доля пациентов, достигших полной ремиссии (соотношение белка/креатинина мочи $<0,5$ г/г, нормальная функция почек, неактивный мочевого осадок) на 52 неделе, была больше в группе обинутузамаба (35% vs 23% соответственно, разница в процентах 12% [95% ДИ -3.4%-28%], $p=0,115$), достигая статистически значимой разницы на 104 неделю наблюдения (41% vs 23% соответственно, разница в процентах 19%, [95% ДИ 2,7%-35%], $p=0,026$). В группе обинутузамаба отмечалось более частое достижение ответа на терапию, который определялся как достижение полной или частичной ремиссии нефрита, а также нормализации концентраций С3, С4, антител к двухспиральной ДНК на 52 и 104 неделе. Частота серьезных нежелательных явлений была сопоставимой.

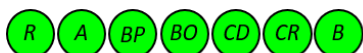
Комментарий: Пролиферативный волчаночный нефрит характеризуется высоким риском неблагоприятного почечного прогноза в отсутствие активной иммуносупрессивной терапии. В-лимфоциты – ключевое звено патогенеза системной красной волчанки, однако предыдущие исследования не обнаружили положительного эффекта анти-B-лимфоцитарной терапии, включая ритуксимаб и окрелизумаб, при пролиферативных формах волчаночного нефрита. Данное исследование подтверждает преимущество обинутузамаба над плацебо в достижении не только положительного ответа на терапию, но и частоты достижения полной ремиссии на фоне проведения стандартной терапии. Еще один анти-B-лимфоцитарный препарат белимумаб также продемонстрировал преимущество над плацебо в сходном исследовании (комментарий доступен в архиве «В фокусе международные исследования», выпуск от ноября 2020 года), прямое сравнение данных препаратов в будущих исследованиях может помочь в выборе оптимального стратегии.

ISN Academy: [Pediatric Nephrology](#)

Отсутствие положительного эффекта применения дексаметазона в профилактике рубцевания почек у детей с острым пиелонефритом

Dexamethasone to prevent kidney scarring in acute pyelonephritis: a randomized clinical trial

[Rius-Gordillo et al. Pediatr Nephrol 2022. DOI: 10.1007/s00467-021-05398-w](#)



Обзор выполнен Лин Мият, перевод А. Зыковой

Об исследовании: 91 ребенок с острым пиелонефритом в возрасте от 1 месяца до 14 лет был рандомизирован к трехдневному курсу дексаметазона внутривенно 0,3 мг/кг/сут дважды в сутки или плацебо. Сканировании с использованием димеркаптосукцинат 99m-технеция (ДМКТ) выполнялось в первые 3 дня для подтверждения диагноза острого пиелонефрита (учитывалось наличие многоочаговой или диффузной фотопении), а также выполнено динамике после промежутка времени не менее 6 месяцев для оценки рубцевания почечной ткани. Не было выявлено значительной разницы в частоте возникновения патологических изменений в экспериментальной и контрольной группе (22% vs 21%, $p = 0,907$). Также частота возникновения рубцевания была сходной при анализе подгрупп высокого риска (возраст старше 2 лет, длительная лихорадка, наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса, повышение белков острой фазы воспаления, или выраженность изменений при ДМКТ). При этом переносимость кортикостероидов была удовлетворительной, отсутствие разницы в продолжительности дней лихорадки рассматривалось как отсутствие отрицательного эффекта стероидов на течение инфекции.

Комментарий: Острый пиелонефрит может привести к образованию рубцовых изменений в почке, что ассоциировано с формированием артериальной гипертензии, протеинурии и хронической болезни почек. Образование медиаторов воспаления при инфекционном поражении почечной ткани может быть звеном воздействия кортикостероидной терапии. Данную идею подтверждают исследования на животных. В одном небольшом РКИ с 18 детьми с острым пиелонефритом и высоким риском рубцевания почечной ткани было показано, что в группе детей, получавших преднизолон, отмечалось 50% снижение риска патологических изменений. Данное исследование не показало положительного эффекта от использования дексаметазона на риск рубцевания почечной ткани. Авторами высказано предположение, что исследованию не хватило статистической мощности, в связи с тем, что не было достигнуто необходимое число пациентов (80 в каждой группе). Авторы объясняют высокий процент исключенных пациентов, нормальной картиной при ДМКТ, несмотря на клинический диагноз острого пиелонефрита. Вероятно, исследования с большим количеством пациентов очень высокого риска рубцевания почки сможет ответить на вопрос эффективности использования стероидов при остром пиелонефрите у детей.

ISN Academy: [Peritoneal Dialysis](#)

Проблема диализных растворов с глюкозой: данные исследования OptiStAR

Optimised versus standard automated peritoneal dialysis regimens pilot study (OptiStAR): A randomised controlled crossover trial

[Bergling et al. Perit Dial In 2022. DOI: 10.1177/08968608211069232](#)



Обзор выполнен и переведен А. Зыковой

Об исследовании: Для уменьшения всасывания глюкозы во время перитонеального диализа (ПД) рядом исследователей предлагался «оптимизированный» режим (Öberg et al, Kidney Int Rep 2017), включающий последовательную смену растворов с низкой концентрацией глюкозы или ее отсутствием на растворы с высокой концентрацией глюкозы. В открытое перекрестное исследование был рандомизирован 21 пациент, находящийся на ПД, к процедурам стандартного или оптимизированного режимов в течение 4 недель. Стандартный автоматический ПД состоял из 6 обменов по 2 л 1,36% р-ра глюкозы в течение 540 минут. Оптимизированный автоматический ПД представлял собой 7 обменов по 2 л 2,27% глюкозы в течение 280 минут с последующими пятью обменами по 2 л 0,1% глюкозой в течение 200 минут. Не было выявлено статистически значимой разницы в значениях абсорбции глюкозы – 44г при оптимизированном режиме (межквартильный диапазон 40-55г) и 43г при стандартном режиме (межквартильный диапазон 41-54г; $p=1$). Медиана ультрафильтрации при оптимизированном режиме была выше, чем при стандартном (153мл против -3мл, $p<0.01$), также как и недельный клиренс креатинина и Kt/V . Разница в выведении натрия также не была достоверной между группами. В ходе исследования не было отмечено серьезных нежелательных явлений, однако у одного пациента отмечен эпизод боли во время выведения раствора при оптимизированном режиме. После короткой паузы процедура была продолжена без какого-либо дальнейшего дискомфорта.

Комментарий: Использование растворов с глюкозой ограничено постепенно формирующимся нарушением структуры перитонеальной мембраны, худшим контролем гликемии. Данное исследование не продемонстрировало уменьшение абсорбции глюкозы при оптимизированном режиме, что вероятно связано с малой выборкой. Улучшение показателей ультрафильтрации и клиренса может быть связано с интенсивностью оптимизированного режима, при котором за сходный промежуток времени использовано приблизительно в два раза больше объемов растворов для диализа. Требуются более длительные исследования с большим количеством пациентов для оценки абсорбции глюкозы и сохранения перитонеальной мембраны при использовании растворов с альтернирующей концентрацией глюкозы.

Edited by A Gallagher, M Provenzano, DV O’Hara, B Smyth and A Zykova