

В фокусе Международные исследования

Апрель 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

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСЯЦА

ISN Academy: [Hemodialysis](#)

Трудности в терапии расстройств депрессивного спектра у пациентов на гемодиализе
Internet-based treatment for depressive symptoms in hemodialysis patients: A cluster randomized controlled trial
[Nadort et al. Gen. Hosp. Psychiatry. 2022](#)



Обзор выполнен А. Галагхер

Резюме: В кластерное рандомизированное исследование включены сто девяносто пациентов с симптомами депрессии и получающих постоянный гемодиализ для обучения самостоятельной психологической помощи при помощи сети Интернет или стандартной терапии. Психологическая помощь заключалась в обучении решения проблем как части когнитивно-поведенческой терапии. Скрининг для включения в исследование и оценка первичного исхода проводились с использованием второго издания опросника депрессии Бека (BDI-II); среднее значение шкалы тяжести депрессии составило 19 из 63 возможных в обеих группах (при оценке 14-19 баллов, соответствующей легкой степени тяжести депрессии). Только 67% участников завершили исследование, и чуть более половины экспериментальной группы завершили как минимум три из 10 обучающих модулей (54%). Пациенты, которые выбыли из последующего наблюдения, чаще имели не-голландское происхождение, находились в длительных отношениях или в списке ожидания на трансплантацию почки. Среди наиболее частых причин не начатого или преждевременно законченного обучения были проблемы со здоровьем и отсутствие мотивации. Кроме того, 18% из тех, кто начал терапию, нуждались в помощи с использованием планшетного компьютера, а 45% в помощи при выполнении упражнений. По результатам работы не было обнаружено существенной разницы в баллах шкалы депрессии (средняя разница -0,1, 95% ДИ от -3,0 до 2,7, $p = 0,94$) между двумя группами.

Комментарий: Расстройства аффективного спектра, такие как депрессия, часто развиваются у лиц с хроническими заболеваниями, требующими интенсивного лечения, в частности у пациентов, получающих постоянный гемодиализ. Несмотря на это, убедительных данных по эффективной терапии таких пациентов крайне мало. Часть ранних нерандомизированных исследований с использованием когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) продемонстрировало многообещающие результаты с различными степенями эффективности в зависимости от метода КПТ. К сожалению, данное голландское исследование не смогло продемонстрировать преимущества самостоятельной психологической помощи с использованием Интернета на основе стратегий КПТ. Это может быть связано с трудностями самой методики и большого процента пациентов, выбывших из наблюдения. Учитывая это, вполне вероятно, что потребуются альтернативные методы, которые более удобны для данной группы пациентов, а не дальнейшие исследования, проверяющие эффективность данной методики.

Иммуноориентированная профилактика ЦМВ инфекции у пациентов с трансплантированной почкой сопоставима со стандартной схемой терапии после индукции антитимоцитарным иммуноглобулином

Immunoguided discontinuation of prophylaxis for cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients treated with antithymocyte globulin: a randomized clinical trial.

[Paez-Vega et al. Clin Infect Dis. 2022.](#)



Обзор выполнен К. Абенаволи



Резюме: 150 пациентов после трансплантации почки, индукции антитимоцитарным иммуноглобулином и ЦМВ-серопозитивностью были рандомизированы к получению профилактической противовирусной терапии ганцикловиром/валганцикловиром в течение 90 дней или к иммуноориентированной противовирусной терапии. Данный режим подразумевал получение противовирусных препаратов в течение минимум 30 дней и оценке ЦМВ-специфического Т-клеточного иммунитета на 30, 45, 60 и 90 день. При достижении иммунного ответа противовирусное лечение отменялось. У всех пациентов раз в две недели проводилась ПЦР на ЦМВ в течение 180 дней с возобновлением терапии валганцикловиром при положительном результате. Через 12 месяцев ни у одного пациента в группе иммуноориентированной терапии не развились клинические признаки ЦМВ-инфекции, в то время как в группе с фиксированной продолжительностью профилактики клиническая картина ЦМВ развилась у двух пациентов, что потребовало внутривенной терапии ганцикловиром. Репликация ЦМВ наблюдалась у 13 пациентов в экспериментальной группе и у 10 в контрольной группе (17,1% против 13,5%; ОШ 1,32; 95% ДИ 0,54–3,23). Как и ожидалось, среднее время противовирусной профилактики было значительно короче в группе иммуноориентированной терапии (57 дней против 90 дней, $p < 0,001$). Не было никаких существенных различий в общей частоте побочных эффектов, однако частота нейтропении, наиболее распространенном нежелательном явлении противовирусной профилактики, в группе иммуноориентированной терапии была значительно ниже (9,2% против 37,8%, $p < 0,001$).

Комментарий: Противовирусная профилактика ЦМВ является ключевым компонентом раннего посттрансплантационного ведения, но нежелательные явления, такие как нейтропения, могут привести к серьезным осложнениям. Лабораторная оценка ЦМВ-специфического Т-клеточного иммунитета может помочь разработать персонализированный подход к профилактике. Результаты, полученные в ходе этого исследования высокого качества, свидетельствуют о том, что персонализированная иммуноориентированная профилактика имеет эквивалентную эффективность и лучший профиль безопасности по сравнению со стандартным режимом ведения. Учитывая небольшое число случаев развернутой клинической картины ЦМВ, пациентов с положительным ПЦР, потребуются более масштабные исследования для подтверждения данных результатов, для включения данного режима в стандартную клиническую практику.

Высокие дозы эргокальциферола могут эффективнее лечить дефицит витамина D у пациентов, находящихся на гемодиализе, но их влияние на воспалительный ответ остается неясным

Efficacy of high versus conventional dose of ergocalciferol supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D and interleukin-6 levels among hemodialysis patients with vitamin D deficiency: A multicenter, randomized, controlled study

[Nata et al. Ther Apher Dial. 2022.](#)



Обзор выполнен М. К. Пелле



Резюме: Семьдесят пациентов, находящихся на длительном гемодиализе с уровнем 25-гидроксивитамина D (25[ОН]D) в сыворотке < 30 нг/мл, были рандомизированы для получения высоких или обычных доз эргокальциферола в течение 8 недель. Обычный режим состоял из 50 000 единиц в месяц или в неделю, в то время как режим с высокими дозами включал 100 000 единиц в месяц или в неделю в зависимости от исходного уровня витамина D. Как и ожидалось, в конце 8 недель в экспериментальной группе было достигнуто более частое достижение насыщения витамином D по сравнению с группой, получавшей обычную дозу (97,4% против 76,4%, $p = 0,012$). Значительное снижение среднего уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) наблюдалось в группе высоких доз по сравнению с группой применения обычных доз. Значительное снижение уровня интерлейкина 6 (ИЛ-6) наблюдалось только в подгруппе с очень низким исходным уровнем 25[ОН]D (< 20 нг/мл), получавшей высокие дозы эргокальциферола. Наиболее частым нежелательным явлением был запор (45,7%) с одинаковой частотой между двумя группами.

Комментарий: Высокие дозы эргокальциферола представляют собой эффективную и безопасную стратегию для достижения целевых уровней витамина D. Более ранние исследования показали, что терапия витамином D может быть ассоциирована с уменьшением признаков хронического воспаления, наблюдаемого при терминальной стадии болезни почек, включая снижение уровня ИЛ-6. Такой результат мог иметь место в подгруппе с очень низким уровнем витамина D на исходном уровне, хотя еще неизвестно, связано ли это с общим снижением воспаления и приводит ли оно к улучшению клинических исходов, связанных с воспалением.

ISN Academy: [Glomerulonephritis](#)

Такролимус не уступает внутривенному циклофосфамиду в лечении волчаночного нефрита при использовании у китайских пациентов

Effect of tacrolimus vs intravenous cyclophosphamide on complete or partial response in patients with lupus nephritis: a randomized clinical trial

[Zheng et al. JAMA Network Open. 2022.](#)



Обзор выполнен Н. Булановым



Резюме: В открытом клиническом исследовании не меньшей эффективности включено 314 пациентов с волчаночным нефритом класса III, IV, V, III+V или IV+V, протеинурией 1,5 г/24 ч или выше и сывороточным креатинином <260 мкмоль/л. Пациенты были рандомизированы для получения такролимуса (целевые концентрации 4–10 нг/мл) или внутривенного циклофосфамида 0,5–1,0 г/м². Все пациенты получали внутривенно метилпреднизолон 0,5 г/сут в течение трех дней, затем преднизолон перорально по 0,8 мг/кг/сут в течение 4 недель с постепенным снижением дозы до 10 мг/сут. Полный ответ на терапию определяли как протеинурию менее 0,5 г/сут, сывороточный альбумин 3,5 г/дл или выше и стабильную функцию почек (уровень креатинина в пределах нормы или повышение <15% от исходного уровня). Частичный ответ определяли как протеинурию менее 3,5 г/сут и снижение более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем, сывороточный альбумин 3,0 г/дл или выше и стабильную функцию почек. Первичная конечная точка частичного или полного ответа на 24-й неделе была достигнута у 83% пациентов в группе такролимуса и у 75% пациентов в группе циклофосфамида (разница между группами 7,1%; 2-сторонний 95% ДИ - 2,7% до 16,9%). В группе такролимуса отмечено значительно более выраженное снижение суточной протеинурии по сравнению с циклофосфамидом. Серьезные нежелательные явления отмечены у 29 пациентов, получавших такролимус (18,5%) и у 35 пациентов, получавших циклофосфамид (24,6%). За время исследования зарегистрированы два летальных исхода, по одному в каждой группе, оба расценены как связанные с иммуносупрессией.

Комментарий: Стандартная терапия пролиферативного ВН включает применение циклофосфамида или микофенолата мофетила в сочетании с глюкокортикостероидами, в то время как ингибиторы кальцинейрина входят в альтернативную схему лечения. Данное исследование показало, что такролимус не уступает в/в циклофосфамиду при лечении ВН классов III, IV и V у китайских пациентов и потенциально имеет более благоприятный профиль безопасности. Тем не менее, исследование имеет несколько важных ограничений, включая открытый дизайн, короткую продолжительность наблюдения и отсутствие сравнения со стероидсберегающим режимом и более низкими дозами циклофосфамида. Тем не менее, результаты оправдывают дальнейшее изучение такролимуса для лечения пролиферативного ВН в не-Азиатской популяции.

ISN Academy: [Hemodialysis](#)

Омега-3 жирные кислоты эффективны в лечении уремического зуда у пациентов, находящихся на гемодиализе

Pruritus-reducing effects of omega-3 fatty acids in hemodialysis patients: A cross-over randomized clinical trial

[Forouhari et al. Hemodial Int. 2022.](#)



Обзор выполнен А Зыковой



Резюме: В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании 40 пациентов, находящихся на прерывистом гемодиализе, были рандомизированы для приема омега-3 (540 мг ЭПК и 360 мг ДГК в день) или плацебо. Критерии исключения включали кожные заболевания в анамнезе, уровень фосфора >7 мг/дл, ПТГ >300 мкг/л или холестаза печени. Степень выраженности зуда оценивали по значению визуальной аналоговой шкалы, сообщаемого пациентом. Кроме того, оценивали концентрацию провоспалительного простагландина E2 как маркера дисбаланса незаменимых жирных кислот при зуде, связанном с ХБП. Существовала значительная разница между средними изменениями оценки тяжести зуда в группе омега-3 по сравнению с группой плацебо в конце первого периода лечения (- 3,41 ± 2,62 против 0,06 ± 2,54, p < 0,001) и после переключения на другой режим терапии (- 1,00 ± 1,84 против 0,13 ± 0,34, p = 0,04). В опытной группе концентрация простагландина E2 достоверно снижалась после лечения (-128,8, p = 0,04), а в группе плацебо оставалась без существенных изменений. Легкие нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота и диарея, наблюдались у 9% пациентов, получавших экспериментальное лечение.

Комментарий: Уремический зуд является очень частым и изнурительным симптомом у пациентов с ХБП. Несмотря на это, доказательные данные в отношении его терапии сомнительны, а такие варианты лечения, как прегабалин, сопряжены с риском неврологических побочных эффектов. Терапия омега-3 кислотами очень привлекательно, поскольку оно общедоступно и в целом безопасно, и, по крайней мере, в трех предыдущих исследованиях сообщалось о положительном влиянии на зуд. К сожалению, все исследования имели разную методологию, что исключало метаанализ. Настоящее исследование предоставляет дополнительные доказательства потенциальной эффективности этой стратегии. Могут потребоваться дальнейшие исследования, чтобы определить оптимальную дозировку, определить, может ли оценка уровня простагландина E2 направлять решения о лечении, и насколько эффективно лечение сочетается с маслом примулы вечерней, которая является еще одной жирной кислотой, обычно используемой при этом состоянии.

ISN Academy: [Peritoneal Dialysis](#)

Исследование, направленное на продвижение домашнего диализа, не увенчалось успехом Multifaceted intervention to increase the use of home dialysis: a cluster randomized controlled trial

[Manns BJ et al. CJASN. 2022.](#)



Обзор выполнен Д. О`Хара



Резюме: Пациенты с ХБП из 55 медицинских центров были рандомизированы в кластеры для продолжения обычного лечения или для реализации программы, направленной на увеличение доли пациентов, которые начали диализ на дому (гемодиализ или перитонеальный диализ). Вмешательство состояло из четырех компонентов:

- 1) телефонный звонок в участвующие клиники для ознакомления с целями программы;
- 2) предоставление клиникам годового аудиторского отчета по конкретному центру, в котором указаны показатели диализа на дому;
- 3) предоставление учебных материалов для чтения, плакаты и видео для повышения осведомленности пациентов и клиницистов о домашнем диализе как варианте лечения;
- 4) визит ведущего нефролога для обсуждения домашнего диализа с клиницистами с постоянным последующим наблюдением.

За 12 месяцев исследования 5312 пациентов начали диализ. Через 180 дней после начала диализа не было выявлено существенной разницы в доле домашнего диализа, которая выявлена у 28% группы вмешательства и 24% контрольной группы (разница абсолютного риска 4%, 95% ДИ от -2% до 10 %).

Комментарий: Домашний диализ связан с улучшением результатов лечения, снижением затрат системы здравоохранения и расширением ее возможностей, и все же он используется недостаточно. Это исследование предлагает логичное и основанное на понятных шагах вмешательство, чтобы помочь решить эту проблему, но, к сожалению, не смогло продемонстрировать положительные результаты. Начало такой программы одновременно со стартом диализа могло создать серьезную нагрузку для ее участников, что могло повлиять на вовлеченность; только 45% клиник, рандомизированных для проведения вмешательства, сообщили о постоянном активном использовании учебных материалов. Также часть медицинских центров имели более высокие исходные показатели использования диализа на дому, что могло снизить относительную пользу вмешательства. Кроме того, вероятно, существуют дополнительные препятствия для домашнего диализа, такие как стоимость, поддержка семьи и сложности обучения, на устранение которых данное вмешательство не рассчитано. Таким образом, по-прежнему существует острая потребность в постоянных исследованиях в этой области.

Редакция английского текста: Александра Галагхер, Даниель О`Хара, Микеле Провенцано, Анастасия Зыкова

Перевод: Анастасия Зыкова.