

В фокусе международные исследования

Апрель - Май 2025 г.

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.

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

 Высокий риск

 Неопределенный риск / не указано

 Низкий риск

Оценка риска систематических ошибок:

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

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСЯЦА

ISN Academy: [CKD](#)

ДАПА-толваптан: первое исследование иНГЛТ2 типа при АДПБП на фоне терапии толваптаном

Open-Label, Randomized, Controlled, Crossover Trial on the Effect of Dapagliflozin in Patients With ADPKD Receiving Tolvaptan

[Uchiyama et al., KI Reports 2025.](#)



Обзор выполнен Микеле Провенцано, перевод Анастасии Зыковой

Об исследовании: В открытом перекрестном исследовании 27 пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек (АДПБП), получавших стабильную высокую дозу толваптана (>60 мг/сутки более 3 месяцев при СКФ >25 мл/мин/1,73 м²), рандомизированы к ежедневному приему дапаглифлозина 10 мг или стандартной терапии в течение 6 месяцев с последующим переходом в альтернативную группу еще на 6 месяцев без периода вымывания. Пациенты с сахарным диабетом не включались в исследование. Первичной конечной точкой был наклон кривой рСКФ с 1 по 6 месяц на основании концентрации креатинина (СКФкреат), цистатина С (СКФцис) и комбинированной оценки (СКФкреат-цис). Средний возраст участников составил 49,7 года, 52% — мужчины, 15% имели семейный анамнез АДПБП. В период лечения дапаглифлозином (ДАПА+) по сравнению с периодом без дапаглифлозина (ДАПА-) наблюдалось

значительное замедление снижения наклона кривых СКФкреат-цис и СКФцис ($2,57 \pm 7,88$ против $-5,65 \pm 9,57$ мл/мин/ $1,73\text{ м}^2/\text{год}$, $p = 0,002$; $3,91 \pm 11,40$ против $-8,43 \pm 13,44$ мл/мин/ $1,73\text{ м}^2/\text{год}$, $p = 0,003$ соответственно). Изменения СКФкреат показали умеренное улучшение при применении дапаглифлозина, но без статистической значимости ($1,03 \pm 10,78$ против $-3,66 \pm 8,88$ мл/мин/ $1,73\text{ м}^2/\text{год}$, $p = 0,06$). В первый месяц ДАПА+ отмечалось начальное снижение СКФ, тогда как в ДАПА- наблюдался небольшой рост, вероятно, отражающий восстановление после первоначального падения. В период ДАПА+ прирост общего объема почек (TKV) был значительно меньше по сравнению с ДАПА- ($-0,44 \pm 4,91$ против $5,04 \pm 8,09\%$, $p = 0,01$). Кроме того, в ДАПА+ по сравнению с ДАПА- отмечались меньшая прибавка массы тела ($p = 0,01$), более высокий уровень вазопрессина в плазме ($p = 0,002$) и более низкое систолическое давление ($p = 0,04$).

Комментарий: иНГЛТ2 типа в настоящее время широко применяются при хронической болезни почек (ХБП), демонстрируя преимущества у пациентов как с сахарным диабетом, так и без него, а также при альбуминурии любой степени выраженности. Однако большинство протоколов с иНГЛТ2 типа исключали пациентов с АДПБП, что подчеркивает важность данного исследования. Основное опасение связано с тем, что иНГЛТ2 типа могут повышать концентрацию вазопрессина, что теоретически способно стимулировать рост кист. Одновременный прием толваптана — антагониста V2-рецепторов вазопрессина — может нивелировать этот эффект и усилить нефропротекцию. В этом открытом перекрестном исследовании изучалась комбинация дапаглифлозина и толваптана у пациентов с АДПБП. Результаты показали аддитивные эффекты дапаглифлозина, включая замедление снижения функции почек и уменьшение роста их объема без значимых нежелательных явлений. Помимо почечных эффектов, прием дапаглифлозина был ассоциирован с улучшением других показателей — массы тела, систолического давления, концентрации гемоглобина. Эти эффекты могут быть синергичными, замедляя прогрессирование болезни и улучшая исходы у пациентов. Исследование имеет ряд ограничений. Небольшой размер выборки с короткой продолжительностью и открытым перекрестным дизайном без периода вымыывания не исключает риска ошибок и потенциальной погрешности из-за отсутствия заслепления. Однако ключевые показатели (СКФ и TKV) были объективными и оценивались несколькими врачами. Различия в TKV между периодами лечения могли повлиять на результаты, хотя перекрестный дизайн и единная классификация Mayo Imaging свели этот фактор к минимуму. Отсутствие оценки по шкале PRO-PKD ограничило стратификацию по риску прогрессирования болезни, поскольку генетическое тестирование в японской клинической практике не является рутинным методом. Тем не менее, эти обнадеживающие данные подтверждают необходимость более масштабных долгосрочных рандомизированных параллельных исследований, чтобы подтвердить роль дапаглифлозина как адъюvantной терапии и потенциально расширить варианты лечения для пациентов с АДПБП.

ISN Academy: CKD

Целевые значения АД при продвинутых стадиях ХБП: вопрос остается открытым

Intensive Home Blood Pressure Lowering in Patients With Advanced CKD

[Ku et al., Am J Kidney Dis. 2025.](#)



Обзор выполнен и переведен Анастасией Зыковой

Об исследовании: Оптимальный целевой уровень артериального давления (АД) при поздних стадиях хронической болезни почек (ХБП) остается неопределенным. В этом открытом исследовании взрослые пациенты с гипертензией (определенной либо как прием гипотензивных препаратов, либо как уровень систолического АД >140 мм рт. ст. при скрининге у нелеченых пациентов) и СКФ ≤ 30 мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$ были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу интенсивной терапии (целевое САД <120 мм рт. ст., $n=66$) или стандартной терапии (целевое САД 130-140 мм рт. ст., $n=42$) давления. Гипотензивная терапия титровалась в течение первых 4 месяцев для достижения целевого уровня САД при домашнем измерении. Медиана возраста участников составила 56 лет, 43,5% были женщины, почти у трети имелся сахарный диабет, а у 13% в анамнезе был инсульт. Первичной конечной точкой была разница в уровне офисного САД между 4 и 12 месяцами. Вторичные исходы включали гиперкалиемию (уровень калия ≥ 6 мэкв/л), комбинированный показатель из самостоятельно сообщаемых падений или синкопе, а также необходимость диализа или трансплантации почки. Через 12 месяцев среднее офисное САД в группе интенсивного контроля было

достоверно ниже, чем в группе стандартного контроля (124,7 мм рт. ст. против 138,2 мм рт. ст.). Средняя разница в офисном САД, рассчитанная за период с 4 по 12 месяцев, составила 11,7 мм рт. ст. (95% ДИ: 7,5–16,0; $p < 0,001$) в пользу интенсивной терапии. Аналогичные различия наблюдались и при домашних измерениях АД. Между группами не было выявлено значимых различий по частоте гиперкалиемии (1 против 2 эпизодов; $p=0,3$), падений или синкопе (9 против 7 эпизодов; $p=0,7$), а также по необходимости начала диализа или трансплантации почки (3 против 0 пациентов; $p=0,30$) в течение первых 12 месяцев. Госпитализации по сердечно-сосудистым причинам и по любым причинам были реже в группе интенсивного контроля, тогда как частота острого повреждения почек (ОПП), потребовавшего госпитализации, была сопоставима между группами.

Комментарий: Данное пилотное исследование вносит вклад в продолжающуюся дискуссию об оптимальном контроле артериального давления при поздних стадиях ХБП, поднимая вопросы не только о целевых значениях САД, но и о возможности их достижения в реальной клинической практике. Несмотря на поисковый характер, исследование включило широкий спектр пациентов, в том числе реципиентов почечного трансплантата, больных сахарным диабетом и пациентов с сердечной недостаточностью. Хотя в группе интенсивного лечения наблюдалась тенденция к более высокой (хотя и статистически незначимой) частоте заместительной почечной терапии (ЗПТ), абсолютные показатели в исследуемой когорте оставались низкими. Важно отметить, что частота случаев острого повреждения почек (ОПП) также была сопоставима между группами, что свидетельствует о потенциальной безопасности интенсивного контроля АД у этой группы высокого риска. Однако значительный (15%) процент выбывших из исследования из-за несоблюдения режима терапии или нежелания усиливать лечение подчеркивает практические сложности реализации строгих целевых показателей АД. В конечном итоге, для определения оптимальных уровней АД при поздних стадиях ХБП необходимы более масштабные долгосрочные рандомизированные исследования с тщательным мониторингом безопасности, включая показатели ОПП, гиперкалиемии и прогрессирования до терминальной почечной недостаточности. Полученные данные подчеркивают важность индивидуализированного подхода к лечению, который требует взвешенной оценки: потенциальных преимуществ терапии, переносимости лечения пациентом, применимости в реальной клинической практике.

ISN Academy: Dialysis

Новый клеточно-непроницаемый стент был более эффективен при стенозах АВФ в сравнении с ЧТА

Six-month safety and efficacy outcomes from the randomized-controlled arm of the WRAPSODY Arteriovenous Access Efficacy (WAVE) trial

[Razavi et al., Kidney Int. 2025.](#)



Обзор выполнен Николиной Базич-Юкич, перевод Анастасии Зыковой

Об исследовании: Клиническое исследование WAVE (WRAPSODY Arteriovenous Access Efficacy) представляло собой многоцентровое проспективное исследование, проведенное в США, Бразилии и Великобритании с февраля 2021 по август 2023 года, в котором оценивали безопасность и эффективность нового клеточно-непроницаемого стента (КНС) по сравнению с чрескожной транслюминальной ангиопластикой (ЧТА) при лечении стенозов вен. Из 246 рандомизированных пациентов лечение получили 245 (122 - КНС, 123 - ЧТА). Первичной конечной точкой эффективности была первичная проходимость целевого поражения (ППЦП) через 6 месяцев, определяемая как отсутствие клинически значимой реваскуляризации целевого участка или тромбоза, а также отсутствие связанных с доступом серьезных нежелательных явлений в течение 30 дней после процедуры, потребовавших повторного вмешательства, госпитализации или приведших к смерти. Вторичной конечной точкой была первичная проходимость всего сосудистого доступа (ППСД). Результаты показали, что через 6 месяцев ППЦП в группе КНС была достоверно выше, чем в группе ЧТА: 89,6% против 62,3% (абсолютная разница 27,3%; 95% ДИ: 16,8-37,8%; $p < 0,0001$). Показатели безопасности в течение 30 дней после процедуры были сопоставимы: 96,6% (КНС) против 95,0% (ЧТА) ($p = 0,54$), при этом не меньшая эффективность СIE была подтверждена ($p < 0,0001$). ППЦП также оказалась значимо выше в группе КПС: 72,2% против 57,0% (разница 15,2%; 95% ДИ: 2,9-27,4%; $p = 0,016$). Частота клинически значимой реваскуляризации целевого участка была ниже при использовании КНС: 10,4% против 37,7% ($p < 0,0001$). Полученные данные демонстрируют значительное преимущество КНС перед ЧТА в поддержании проходимости АВФ, снижении

потребности в повторных вмешательствах и сопоставимый профиль безопасности, что подтверждает потенциальную роль новой технологии в улучшении долгосрочных исходов у пациентов на гемодиализе.

Комментарий: Стенозы вен остается важным препятствием для долгосрочного функционирования сосудистого доступа у пациентов на диализе. Хотя чрескожная транслюминальная ангиопластика (ЧТА) в настоящее время является стандартом лечения, ее результаты оставляют желать лучшего, в связи с нередкой необходимостью повторных вмешательств из-за рестенозов. Исследование WAVE оценило новый клеточно-непроницаемый стент, разработанный для создания физического барьера против неоинтимальной гиперплазии – основного фактора рестеноза АВФ. Предотвращая клеточную инфильтрацию, КНС способствует сохранению целостности просвета сосуда и поддержанию ламинарного кровотока. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что КНС может стать перспективной альтернативой ЧТА, демонстрируя лучшую проходимость без ущерба для безопасности и значительного снижения потребности в повторных вмешательствах – что потенциально уменьшает нагрузку на пациентов и на систему здравоохранения. Хотя полное заслепление исследования было невозможно из-за различий в процедурах, рандомизация с сокрытием распределения и использование объективных конечных точек, таких как ППЦП, повышают достоверность полученных результатов. Тем не менее, долгосрочные исходы, включая 12-месячную проходимость, сохранность доступа и экономическую эффективность, еще предстоит оценить. Если преимущества КНС подтверждаются при длительном наблюдении, эта технология может сыграть ключевую роль в трансформации стратегий поддержания сосудистого доступа для диализа.

ISN Academy: Dialysis

Исследование SOLFA: диализ без гепарина? Преимущества триацетатцеллюлозных мембран

SOLFA study: a multicenter, open-label, prospective, randomized study to investigate the clotting propensity of asymmetric cellulose triacetate membrane compared to synthetic membranes in online HDF

[Puerta et al., J Nephrol. 2025.](#)



Обзор выполнен Рупеш Райна, перевод Анастасии Зыковой

Об исследовании: Исследование SOLFA представляло собой многоцентровое открытое проспективное перекрестное исследование, проведенное в четырех центрах Испании для сравнения тромбогенности асимметричных триацетатцеллюлозных (АТА) мембран с обычными синтетическими высокопоточными мембранными во время гемодиализа. В исследовании приняли участие 32 пациента на поддерживающем гемодиализе, из которых 25 завершили обе фазы исследования. Каждый пациент проходил две фазы лечения с использованием мембран АТА или синтетических мембран в случайном порядке. В каждой фазе доза гепарина постепенно снижалась в течение шести сеансов до полного отказа от гепарина на последнем сеансе. Затем пациенты переходили на альтернативный тип мембран с таким же протоколом снижения гепарина в течение следующих шести сеансов. Первичной конечной точкой было количество сеансов, завершенных с уменьшенной дозой или без гепарина, а вторичные конечные точки включали визуальную оценку свертывания, эффективность диализа и микро-КТ анализ диализаторов. Средний возраст участников составил 70,1 года, 60% были мужчинами, средняя продолжительность диализа - 2 года. Большинство (68%) пациентов использовали нативную артериовенозную fistulу, а преобладающим методом лечения был онлайн-гемодиафильтрация (84%). Исследование показало, что 60% сеансов диализа с мембранными АТА были завершены без гепарина по сравнению с 24% в группе синтетических мембран ($P=0,025$). Кроме того, 46% сеансов с АТА мембранными завершили полный протокол снижения гепарина против всего 7% в синтетической группе ($P=0,01$). Микро-КТ анализ подтвердил значительно более высокий процент открытых волокон в мембранных АТА во время сеансов с низким содержанием гепарина. Эффективность диализа не снижалась, а уровень миоглобина после диализа был значительно ниже с мембранными АТА. Хотя исследование имело небольшой размер выборки и не было полностью слепым, перекрестный дизайн и объективные данные о необходимости волокон подтверждают вывод о том, что мембранны АТА могут снижать риск свертывания и позволять уменьшить антикоагулянтную терапию во время гемодиафильтрации.

Комментарий: Осложнения, связанные с антикоагулянтной терапией, остаются серьезной проблемой гемодиализа, что делает стратегии, позволяющие безопасно снизить или полностью исключить

необходимость системного применения гепарина, особенно актуальными для пациентов с высоким риском кровотечений. Перекрестное исследование SOLFA предоставляет убедительные доказательства того, что мембранны ATA обладают лучшей антитромбогенной эффективностью по сравнению с традиционными синтетическими мембранными, особенно в условиях сниженного или отсутствующего применения гепарина. Однако это исследование ограничено небольшим размером выборки и открытыйм дизайном, что может привести к субъективным искажениям, например, при оценке визуальных признаков свертывания. Тем не менее, объективные данные микро-КТ повышают достоверность результатов. В заключение, полученные данные свидетельствуют о том, что мембранны ATA могут стать более безопасной альтернативой для пациентов с противопоказаниями к системной антикоагуляции. Для подтверждения этих результатов и оценки долгосрочных клинических исходов гемодиализа с использованием ATA необходимы дальнейшие крупномасштабные двойные слепые исследования.

ISN Academy: Glomerular diseases

Мизорибин при индукционной терапии волчаночного нефрита: не хуже внутривенного ЦФА?

Mizoribine or Cyclophosphamide for Lupus Nephritis A Randomized Clinical Trial

[Dong et al., JAMA Netw Open. 2025.](#)



R A VR VO CD CR B

Обзор выполнен и переведен Анастасией Зыковой

Об исследовании: В открытом многоцентровом исследовании 250 пациентов с пролиферативным волчаночным нефритом (класс III+/-V, IV+/-V или V) были рандомизированы к приему мизорибина перорально (50 мг три раза в день в течение 52 недель) или внутривенного циклофосфамида (ЦФ: шесть доз по 0,5–1,0 г/м² каждые 4 недели, с дополнительными введениями на 32-й и 44-й неделях). Все пациенты получали пульс-терапию метилпреднизолоном (0,5 г/сут) в течение 3 дней с последующим переходом на пероральные стероиды (0,8–1,0 мг/кг/сут, максимум 60 мг/сут) и постепенным снижением дозы. В когорте преобладали женщины (87,7%), средний возраст составил 34,6 года. У пациентов была выраженная протеинурия (около 5 г/сут), гипоальбуминемия (средний уровень альбумина сыворотки около 27 г/л), при этом у большинства (62,1%) сохранялась нормальная функция почек ($\text{СКФ} \geq 90 \text{ мл}/\text{мин}/1,73 \text{ м}^2$). Через 52 недели общая частота ремиссий (полных и частичных) составила 66,1% в группе мизорибина против 76,8% в группе ЦФ (относительный риск [ОР] 0,861, 95% ДИ 0,729–1,016), что соответствовало заранее установленному критерию не меньшей эффективности (порог 0,726). В обеих группах наблюдалось сопоставимое улучшение показателей протеинурии, уровня альбумина сыворотки и функции почек. Профили нежелательных явлений были схожими, наиболее частыми оказались инфекции верхних дыхательных путей. Полученные данные подтверждают, что мизорибин является пероральной альтернативой для индукционной терапии волчаночного нефрита, не уступающей по эффективности циклофосфамиду.

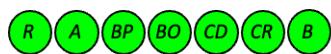
Комментарий: Поиск безопасного и эффективного препарата для индукционной терапии волчаночного нефрита остается серьезной проблемой в нефрологии. Хотя циклофосфамид остается основой лечения, внутривенный режим терапии и токсичность ограничивают его применение. Мизорибин — пероральный ингибитор синтеза пуринов, структурно схожий с миофенолатом мофетилом, подавляет пролиферацию как Т-клеток, так и В-клеток, что делает его потенциальным альтернативным агентом. В данном исследовании, несмотря на клинически значимую разницу в частоте ремиссий между мизорибином и циклофосфамидом, был достигнут заранее установленный критерий не меньшей эффективности. Это подтверждает, что мизорибин как вариант для индукционной терапии, особенно для пациентов, которые не могут или не хотят получать внутривенную терапию. Исследование продемонстрировало не меньшую эффективность мизорибина через 52 недели, хотя с 32-й недели наблюдалось несколько более низкое значение общей частоты ремиссий по сравнению с циклофосфамидом (62,6% против 74,1%). Однако работа имеет ограничения, включая открытый дизайн, этнически однородную популяцию и относительно короткий период наблюдения. Тем не менее, полученные данные указывают на потенциальную роль мизорибина в индукционном лечении пациентов с волчаночным нефритом, особенно когда ключевыми факторами являются пероральный прием, удобство и хорошая переносимость. Дальнейшие исследования необходимы для оптимизации режимов дозирования и оценки отдаленных исходов, включая частоту рецидивов и почечную выживаемость, в более разнородной когорте.

ISN Academy: Glomerular diseases

Результаты REGENCY: обинутузумаб демонстрирует обнадеживающие результаты, но ряд вопросов остается

Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis

[Furie et al., N Engl J Med. 2025.](#)



Обзор выполнен и переведен Анастасией Зыковой

Об исследовании: Обинутузумаб – гуманизированное моноклональное антитело против CD20 лимфоцитов, входит в группу препаратов, включающую такие средства, как ритуксимаб, которые применяются off-label при волчаночном нефрите (ВН). Однако улучшение исходов при ВН все еще остается нерешенной задачей. В исследовании REGENCY III фазы 271 взрослый с гистологически подтвержденным активным пролиферативным ВН (класс III или IV, с сопутствующим классом V или без него) были рандомизированы на получение либо обинутузумаба, либо плацебо в дополнение к стандартной иммуносупрессивной терапии (микофенолата мофетил с преднизолоном). В когорте преобладали женщины, средний возраст составил 33 года. Исходные характеристики (обинутузумаб vs плацебо) были сбалансированы (медиана СКФ 107 vs 109 мл/мин/1,73 м², отношение белка к креатинину в моче 2,13 vs 2,76 мг/мг). Первичной конечной точкой была полная почечная ремиссия (ППР) на 76-й неделе, определяемая как UPCR <0,5 мг/мг, СКФ ≥85% от исходного уровня и отсутствие сопутствующих событий (например, необходимости в резервной терапии, неудачи лечения, смерти или выбывания). ППР достигли 46,4% пациентов в группе обинутузумаба против 33,1% в группе плацебо (скорректированная разница 13,4%; 95% доверительный интервал [ДИ] 2,0–24,8; p=0,02). Больше пациентов на фоне обинутузумаба также сохраняли ППР при дозе преднизолона ≤7,5 мг/сут (42,7% vs 30,9%). Иммунологические маркеры (C3, C4, анти-dsDNA) улучшились в большей степени в группе обинутузумаба. Серьезные нежелательные явления, включая инфекции (COVID-19, инфекции мочевыводящих путей и пневмонию), а также нейтропению, встречались чаще среди пациентов, получавших обинутузумаб, по сравнению с плацебо. Зарегистрировано четыре летальных исхода: три в группе обинутузумаба (два от пневмонии на фоне COVID-19, один от нефротического синдрома) и один в группе плацебо (от COVID-19).

Комментарий: Обинутузумаб вызывает более глубокую деплекцию В-клеток по сравнению с ритуксимабом благодаря усиленному антителозависимому клеточному цитотоксическому эффекту. Хотя исследование REGENCY достигло своей первичной конечной точки, клиническое улучшение — абсолютное увеличение частоты полного почечного ответа на 13,4% — оказалось умеренным, особенно с учетом мощного механизма действия обинутузумаба. Это позволяет предположить, что одного лишь более глубокого подавления В-клеток может быть недостаточно для полного воздействия на сложный патогенез волчаночного нефрита. Профиль безопасности, включая более высокую частоту серьезных инфекций и смертности, связанной с COVID-19, отражает известные риски деплекции В-клеток, которые, вероятно, усугубились из-за проведения исследования во время пандемии COVID-19. Эти результаты, хотя и обнадеживающие, подчеркивают необходимость более длительного наблюдения для оценки устойчивости ответа и частоты рецидивов. Примечательно, что пациенты с изолированным заболеванием класса V были исключены, что ограничивает возможность экстраполяции данных на эту подгруппу. Если последующие исследования подтвердят эффективность и установят приемлемый профиль безопасности, обинутузумаб может стать ценным лекарственным агентом, особенно для пациентов, у которых важно минимизировать применение стероидов.

Редакция: Ниру Агарвэл, Меган Боркум, Мохамед Элргал, Микеле Провенцано и Анастасия Зыкова