

# Global Kidney Trial Watch (ISN TrialWatch)

Октябрь-ноябрь-декабрь 2025 года

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.

- 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](http://www.theisn.org/isn-act-toolkit)

Хотите написать собственный обзор или помочь с переводом? Присоединяйтесь к команде **ISN TrialWatch**.

## Оценка риска систематических ошибок:

- R Генерация произвольной последовательности
- A Соккрытие порядка распределения участников
- BP Заслепленные участники / персонал
- BO Заслепленные оценки исходов
- CD Полные данные об исходах
- CR Полное представление отчетности об исходах
- B Нет других источников систематических ошибок

## ИССЛЕДОВАНИЕ МЕСЯЦА

*ISN Academy: [Transplant](#)*

**Внутривенная иммуноглобулинотерапия уменьшает выраженность фиброза и стабилизирует прогрессию хронического антител-опосредованного отторжения**

**A randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin vs standard of care for the treatment of chronic active antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients**

[Mulley et al., Kidney Int. 2025 Sep;108\(3\):470-480.](#)



Обзор выполнен Анастасией Зыковой

**Об исследовании:** Хроническое антител-опосредованное отторжение (АОО) является основной причиной утраты почечного аллотрансплантата спустя более 5 лет после трансплантации и в настоящее время не имеет доказательной долгосрочной терапии. В данном проспективном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании оценивали, способна ли внутривенная иммуноглобулинотерапия (ВВИГ) замедлить прогрессирование заболевания у взрослых пациентов с морфологически верифицированным хроническим АОО, диагностированным более чем через 6 месяцев после трансплантации.

Участники (n = 30) были рандомизированы на группу ВВИГ (1 г/кг ежемесячно в течение трёх последовательных месяцев с последующим введением дополнительных инфузий после подтверждения



микрососудистого воспаления по биопсии) или группу без ВВИГ на фоне стандартной иммуносупрессии и пульс-терапии глюкокортикоидами.

Первичной конечной точкой было изменение индекса хронического повреждения аллотрансплантата (Chronic Allograft Damage Index, CADI). В группе ВВИГ показатели CADI оставались стабильными в течение 12 месяцев, тогда как в группе без ВВИГ наблюдалось их постепенное увеличение, обусловленное нарастанием гломерулосклероза, интерстициального фиброза и тубулярной атрофии. Снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации также было более медленным при применении IVIG ( $-0,4$  против  $-1,1$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в месяц). При этом ВВИГ не приводил к снижению уровня донор-специфических антител или выраженности микрососудистого воспаления. Анализ экспрессии генов выявил значимое снижение экспрессии 59 генов в трансплантатах, получавших IVIG, преимущественно в путях, связанных с В-клетками, НК-клетками, Т-клетками, воспалением и фиброзом. Эти изменения сохранялись и после прекращения терапии ВВИГ. Частота потери функции трансплантата была ниже, тогда как смертность была достоверно выше в группе без ВВИГ, однако мощность исследования была недостаточной для окончательных выводов по показателям выживаемости. Терапия ВВИГ хорошо переносилась, с редким формированием инфузионных нежелательных явлений.

**Комментарий:** Это первое качественно спланированное рандомизированное контролируемое исследование, продемонстрировавшее клинически значимый эффект внутривенной иммуноглобулинотерапии (ВВИГ) при хроническом АОО. Если предыдущие исследования ингибиторов протеасом, ингибиторов комплемента, блокаторов ИЛ-6, а также комбинаций ВВИГ с анти-CD20 препаратами не показали преимущества, то в данном исследовании использовались более высокие суммарные дозы ВВИГ и повторные протокольные биопсии, что позволило более чётко проследить динамику патологического процесса. Ключевым выводом является то, что ВВИГ действует не за счёт снижения уровня донор-специфических антител или уменьшения микрососудистого воспаления — классических признаков АОО, — а посредством влияния на про-воспалительные и про-фибротические пути в трансплантате. Стабилизация показателей хронического повреждения и соответствующие изменения транскрипции генов указывают на сдвиг локального иммунного микроокружения, а не на воздействие на механизмы гуморального иммунитета. Несмотря на относительно небольшой размер выборки, согласованность данных гистологии, функции трансплантата и транскриптомного анализа усиливает достоверность выводов. С учётом отсутствия эффективных альтернатив ВВИГ представляется обоснованной поддерживающей терапией при хроническом АОО и, вероятно, должен рассматриваться как стандарт сравнения в будущих исследованиях препаратов, нацеленных на систему комплемента, плазматические клетки или повреждение, опосредованное НК-клетками.

ISN Academy: [Transplant](#)

**Интра-артериальное введение ингибитора С1-эстеразы может улучшить функцию аллотрансплантата через 6 месяцев у пациентов с высоким риском развития отсроченной функции трансплантата**

**Back-table intra-arterial administration of C1 esterase inhibitor to deceased donor kidney allografts improves posttransplant allograft function: Results of a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial**

[Huang et al. Am J Transplant. 2025 Sep;25\(9\):1926-1939.](#)



Обзор выполнен Николиной Базич-Юкич

**Об исследовании:** В данном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном исследовании 40 взрослых реципиентов почечного трансплантата от умершего донора, отнесённых к группе высокого риска развития отсроченной функции трансплантата (ОФТ) были случайным образом распределены для получения либо ингибитора С1-эстеразы (C1INH) интраоперационно в дозе 500 МЕ, вводимого через почечную артерию трансплантата за 1–2 часа до имплантации, либо плацебо. К первичным конечным точкам относились: частота ОФТ, определяемая как доля пациентов, которым потребовалась как минимум одна сессия диализа в течение первых 30 дней после трансплантации (за исключением диализа, проводимого исключительно по поводу гиперкалиемии), число диализных сессий на пациента в течение первых 30 дней после трансплантации; расчётная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), выживаемость трансплантата, выживаемость пациентов через 6 месяцев. Первичной конечной точкой безопасности была общая частота нежелательных и серьёзных нежелательных явлений (НЯ и СНЯ) в течение 6 месяцев после процедуры. Через шесть месяцев рСКФ была статистически значимо выше в группе C1INH (медиана 55 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;

межквартильный размах 42–63) по сравнению с группой плацебо (медиана 39 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; межквартильный размах 34–50; P = 0,02). Существенных различий в доле пациентов, нуждавшихся в диализе в течение 30 дней после трансплантации, выявлено не было (C1INH: 50% против плацебо: 45%; P = 0,10). Иммунофлуоресцентное исследование выявило наличие C4d в кровеносных сосудах и клубочках трансплантатов в контрольной группе, тогда как в трансплантатах, получавших C1INH, уровни C4d были значительно ниже. Количественный анализ подтвердил более высокие уровни C1INH в аллотрансплантатах после лечения. Различий между группами по характеру нежелательных явлений не отмечено.

**Комментарий:** Увеличение количества субоптимальных донорских почек ассоциировано с увеличением частоты отсроченной функции трансплантата (ОФТ) и неблагоприятных исходов после трансплантации, что подчёркивает необходимость внедрения инновационных стратегий для улучшения выживаемости трансплантата. Ключевым фактором ишемически-реперфузионного повреждения почки является активация системы комплемента по лектиновому пути, в частности связывание коллектин-11 с повышенной экспрессируемой L-фукозой, что усиливает степень почечного повреждения. Ингибитор C1-эстеразы (C1INH) — эндогенный ингибитор сериновых протеаз, регулирующий сосудистую проницаемость, воспаление, коагуляцию и активацию комплемента. Настоящее исследование предполагает, что C1INH может улучшать функцию почечного аллотрансплантата независимо от наличия ОФТ, вероятно за счёт ингибирования локальной активации комплемента в трансплантате. К ограничениям исследования относятся одноцентровый дизайн и небольшой размер выборки; кроме того, оно не было спланировано для выявления различий в частоте нежелательных явлений. Определение термина ОФТ остаётся предметом дискуссии, хотя в большинстве современных исследований ОФТ определяется как необходимость проведения диализа в течение первых 7 дней после трансплантации. Для оценки того, трансформируются ли улучшения функции трансплантата через 6 месяцев в долгосрочные клинические преимущества, необходимы дальнейшие исследования с более крупными когортами и более длительным периодом наблюдения.

ISN Academy: [Dialysis](#)

## Исходы исследования DIALIZE: контроль концентрации калия не приводил к снижению сердечно-сосудистого риска

The randomized DIALIZE-Outcomes trial evaluated sodium zirconium cyclosilicate in hemodialysis

[Fishbane et al. Kidney Int. 2025 Oct;108\(4\):686-694.](#)



Обзор выполнен Анастасией Зыковой

**Об исследовании:** Натрия циркония циклосиликат (НЦЦ) — эффективный калийсвязывающий препарат, нормализующий уровень калия (K<sup>+</sup>) в сыворотке крови у пациентов с хронической болезнью почек, не получающих диализ, а также в более ранних исследованиях серии DIALIZE у пациентов на гемодиализе. В исследовании III фазы DIALIZE-Outcomes с событийно ориентированным дизайном оценивали, снижает ли НЦЦ частоту крупных сердечно-сосудистых событий, связанных с аритмиями (внезапная сердечная смерть, инсульт, госпитализация/вмешательство/обращение в отделение неотложной помощи по поводу аритмий), у пациентов на гемодиализе с рецидивирующей преддиализной гиперкалиемией ( $\geq 5,5$  ммоль/л).

Более 2600 рандомизированных участников получали НЦЦ или плацебо в недиализные дни, начиная с пероральной дозы 5 г с последующей титрацией до индивидуально подобранной дозы. Средний возраст пациентов составил 56,1 года (СО 13,4). Мужчины составляли 62%; большинство участников были европеоидной (50,6%) или азиатской (29,0%) расы. Исходные уровни калия в сыворотке крови перед диализом были сопоставимы между группами и в среднем составляли 6,0 ммоль/л (СО 0,7). Параметры диализа, включая его адекватность и междиализную прибавку массы тела, были сходными. У большинства пациентов имелась артериальная гипертензия; примерно у трети — дислипидемия и у трети — сахарный диабет 2-го типа. Исследование было досрочно прекращено спонсором в связи с низкой частотой сердечно-сосудистых событий (к моменту остановки было зафиксировано лишь около одной трети от запланированного числа событий) и высокой частотой прекращения приёма исследуемого препарата (особенно в группе плацебо). Средняя длительность приема составила 12,4 месяца в группе НЦЦ и 11,3 месяца в группе плацебо.

Применение НЦЦ не привело к снижению первичной комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (ОР 0,98; 95% ДИ 0,76–1,26). По вторичным сердечно-сосудистым конечным точкам также не выявлено различий между группами. В то же время НЦЦ значительно улучшал биохимический контроль: большее число пациентов сохраняли нормокалиемию, реже развивалась тяжёлая гиперкалиемия и реже возникала

необходимость в «спасательной» терапии. Профиль безопасности был сопоставим с плацебо, с аналогичной частотой нежелательных и серьёзных нежелательных явлений.

**Комментарий:** У пациентов с терминальной почечной недостаточностью часто развивается персистирующая гиперкалиемия даже при проведении гемодиализа три раза в неделю, а быстрые колебания уровня калия во время диализа повышают риск аритмий и внезапной сердечной смерти. Настоящее исследование подтверждает, что НЦЦ эффективно контролирует уровень калия в сыворотке крови у пациентов на гемодиализе, однако не демонстрирует снижения сердечно-сосудистых событий, что, вероятно, связано с ограниченной статистической мощностью, низкой частотой событий, относительно умеренными исходными уровнями  $K^+$ , а также сложной нелинейной взаимосвязью между концентрацией калия и развитием аритмий. Досрочное прекращение исследования из-за низкой частоты событий и высокой доли выбывших участников дополнительно затруднило интерпретацию результатов. Исследуемая популяция была относительно молодой по сравнению с типичной популяцией пациентов, проходящих диализ в диализных центрах, а период наблюдения был коротким; поэтому низкая частота событий не является неожиданной. Следовательно, более длительный период наблюдения мог бы привести к регистрации большего числа событий. Таким образом, несмотря на то что НЦЦ улучшает биохимическую стабильность, данное исследование не поддерживает его применение с целью снижения риска сердечно-сосудистых событий, связанных с аритмиями.

ISN Academy: [Glomerular Diseases](#)

## Фелзартамаб при IgA-нефропатии: доказательства концепции терапии, влияющей на плазматические клетки

### Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2a study assessing the efficacy and safety of felzartamab for IgA nephropathy

[Floege et al., Kidney International \(2025\) 108, 695–706.](#)



Обзор выполнен Анастасией Зыковой

**Об исследовании:** В данном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 2a оценивали фелзартамаб — исследуемое моноклональное антитело к CD38 — у пациентов с морфологически верифицированной IgA-нефропатией (IgA-N) и персистирующей протеинурией, несмотря на блокаду ренин–ангиотензиновой системы (РАС). Исследование проводилось в два этапа. В первой части 48 пациентов были рандомизированы в группу плацебо или фелзартамаба и получали схемы с 2, 5 или 9 введениями в течение 6 месяцев с последующим 24-месячным периодом наблюдения без лечения. Во второй открытой части дополнительная когорта из шести японских пациентов получала схему с 9 введениями фелзартамаба.

Первичной конечной точкой было изменение соотношения белок/креатинин в суточной моче через 9 месяцев. Фелзартамаб вызывал дозозависимое снижение протеинурии, при этом наиболее выраженный и стойкий эффект наблюдался в группе с 9 введениями. Снижение протеинурии становилось заметным уже к 3-му месяцу и сохранялось до 24 месяцев, особенно в группе с наибольшей дозой. Снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации было последовательно менее выраженным у пациентов, получавших фелзартамаб, по сравнению с группой плацебо. Фармакодинамический анализ показал выраженное снижение концентраций общего IgA и галактозодефицитного IgA1 во время лечения, при этом восстановление их уровней после прекращения терапии происходило медленнее при более высоких дозах. Фелзартамаб в целом хорошо переносился; большинство нежелательных явлений были лёгкой или умеренной степени, а наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением, были инфузионные реакции.

**Комментарий:** Фелзартамаб нацелен на плазмобласты и зрелые плазматические клетки, экспрессирующие CD38, с целью снижения продукции галактозодефицитного IgA1 (Gd-IgA1) и патогенных аутоантител, играющих ключевую роль в «четырёхударной» модели патогенеза IgA-нефропатии (IgA-N). Исследование IGNAZ предоставляет доказательство концепции того, что воздействие на CD38-позитивные плазматические клетки способно влиять на вышележащие патогенетические механизмы IgA-N. В отличие от ритуксимаба, который не приводил к улучшению клинических исходов, фелзартамаб напрямую воздействует на антитело-секретирующие клетки, ответственные за персистирующую продукцию Gd-IgA1. Одновременное снижение биомаркёров IgA, протеинурии и темпов снижения рСКФ подтверждает биологическую обоснованность

данного подхода. Ключевым преимуществом исследования является длительный период наблюдения, продемонстрировавший стойкое снижение протеинурии на протяжении до 18 месяцев после прекращения терапии, особенно при режиме с 9 введениями. Это отличает фелзартамаб от глюкокортикоидов, после отмены которых часто наблюдаются рецидивы. Тенденция к более медленному снижению рСКФ указывает на потенциальное модифицирующее течение заболевания действие препарата. К ограничениям относятся небольшой размер выборки, исходные дисбалансы между группами, широкие доверительные интервалы и возможное влияние сопутствующего применения глюкокортикоидов для премедикации и «спасательной» терапии. Более высокая частота инфузионных реакций подчёркивает необходимость тщательного мониторинга безопасности. В целом фелзартамаб демонстрирует многообещающую эффективность и обоснованный механизм действия при IgA-Н. Для подтверждения клинической пользы, оптимизации режимов дозирования и оценки долгосрочной безопасности необходимы более крупные исследования III фазы.

*ISN Academy: [Chronic Kidney Disease](#)*

## **иНГЛТ2 типа улучшают симптомы эректильной дисфункции у пациентов с недиабетической ХБП в рандомизированном пилотном исследовании** **Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2is) effect on erectile dysfunction (ED) in patients with chronic kidney disease (CKD)**

[Shaker, AM et al., Clin Exp Nephrol. 2025 Oct;29\(10\):1394-1399.](#)



*Обзор выполнен Кьярой Руотоло*

**Об исследовании.** В данном рандомизированном исследовании оценивали, улучшают ли ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортёра 2-го типа (иНГЛТ2 типа) эректильную дисфункцию (ЭД) у взрослых мужчин с хронической болезнью почек (ХБП). В исследование были включены 34 пациента с ХБП без сахарного диабета в возрасте 18–65 лет (рСКФ  $\geq 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) после исключения других причин ЭД на основании клинического обследования, гормонального профиля и доплеровского ультразвукового исследования полового члена. Участники были рандомизированы для приёма эмпаглифлозина 10 мг (n = 17) или дапаглифлозина 10 мг (n = 17) один раз в сутки в течение 3 месяцев. Исходные демографические и клинические характеристики в целом были сопоставимы, за исключением различий по некоторым метаболическим показателям. Эректильную функцию оценивали с помощью опросника IIEF-5 до начала лечения и после его завершения. Через 3 месяца оба ингибитора иНГЛТ2 типа приводили к статистически значимому улучшению эректильной функции ( $P < 0,001$ ), а также к улучшению почечных и метаболических параметров, включая повышение рСКФ и снижение уровней сывороточного креатинина, триглицеридов и холестерина ЛПНП. Существенных различий между эмпаглифлозином и дапаглифлозином по конечным показателям выявлено не было.

**Комментарий.** Эректильная дисфункция является распространённым и часто недооцениваемым осложнением ХБП, связанным с эндотелиальной дисфункцией, воспалением и сосудистыми эффектами уремии. Потенциальная способность иНГЛТ2 типа улучшать ЭД — помимо их доказанных нефро- и кардиопротективных эффектов — представляет клинический интерес, особенно с учётом предполагаемых эндотелиопротективных и противовоспалительных механизмов, показанных в экспериментальных исследованиях. Данное небольшое рандомизированное исследование предоставляет предварительные данные в пользу возможной роли иНГЛТ2 типа в улучшении ЭД у пациентов с ХБП без диабета. Однако ряд ограничений требует осторожности в интерпретации результатов. Небольшой размер выборки и короткий период наблюдения снижают статистическую мощность и не позволяют оценить долгосрочные эффекты. Отсутствие группы плацебо или стандартной терапии затрудняет отнесение выявленных улучшений непосредственно к действию иНГЛТ2 типа. Кроме того, исходные дисбалансы между группами создают риск остаточного смещения факторов. Несмотря на эти ограничения, результаты указывают на перспективное терапевтическое направление. Для уточнения роли ингибиторов иНГЛТ2 типа в лечении ЭД при ХБП необходимы более крупные контролируемые исследования, предпочтительно с сравнением с ингибиторами ФДЭ-5 или комбинированными подходами.

*Редакция: Ниру Агарвал, Меган Боркум, Микеле Провенцано, Мохамед Элрджал и Анастасия Зыкова  
Перевод на русский язык: Анастасия Зыкова*