

# Анализ эффективности терапии иммуноглобулин А-нефропатии

В.А. Добронравов, З.Ш. Кочоян, Т.О. Мужецкая, Д.И. Лин

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Резюме

**Цель.** Оценка эффективности иммуносупрессивной терапии (ИСТ) и тонзиллэктомии (ТЭ) у пациентов с иммуноглобулин А-нефропатией (IgAN).

**Материалы и методы.** Ретроспективная когорта исследования включала случаи с диагнозом первичной IgAN ( $n=367$ , возраст  $34\pm 12$  лет, мужчин – 55%). Использовали демографические и клинические показатели на момент биопсии почки, данные светомикроскопического и иммуноморфологического исследований. Период наблюдения составил 26 (10; 61) мес. Регистрировали развитие ремиссии (полной или частичной) и прогрессирование IgAN (начало диализа или снижение скорости клубочковой фильтрации  $\geq 50\%$  от исходной). Все больные получали лечение блокаторами ренин-ангиотензиновой системы. Оценку эффективности терапии проводили с применением методов псевдорандомизации по индексу соответствия (propensity score – PS) – подбором групп по PS, регрессией с PS в качестве независимой ковариаты и взвешиванием по  $1/PS$ . Сравнивали группы пациентов на ИСТ ( $n=176$ ) и без ИСТ ( $n=191$ ), с ТЭ ( $n=63$ ) и без ТЭ ( $n=304$ ) в 4 подгруппах: 1) без ИСТ и без ТЭ (ИСТ-ТЭ-;  $n=162$ ); 2) ТЭ без ИСТ (ИСТ-ТЭ+;  $n=29$ ); 3) ИСТ без ТЭ (ИСТ+ТЭ-;  $n=142$ ); 4) ИСТ и ТЭ (ИСТ+ТЭ+;  $n=34$ ).

**Результаты.** Все использованные PS-методы дали близкие оценки сравнительной эффективности лечения в разных подгруппах: 1) больные на монотерапии кортикостероидами и комбинированной терапии кортикостероидами в сочетании с другими иммуносуппрессантами не имели достоверных отличий по рискам прогрессирования IgAN ( $\text{Exp}\beta=0,919$ ; 95% доверительный интервал 0,333–2,950) и достижения ремиссии ( $\text{Exp}\beta=0,919$ ; 95% доверительный интервал 0,379–2,344) и объединены в общую группу ИСТ; 2) ИСТ достоверно связана с вероятностями снижения темпов прогрессирования и развития ремиссии IgAN; 3) позитивные эффекты ИСТ ограничены случаями с суточной потерей белка более 2 г; 4) вероятности ремиссии и прогрессирования IgAN существенно не отличались между группами ТЭ+ и ТЭ-, ИСТ-ТЭ+ и ИСТ-ТЭ-. В группе ИСТ+ТЭ+ случаев прогрессирования не выявлено; кумулятивная почечная выживаемость выше (*vs* ИСТ+ТЭ-;  $p=0,010$ ), а вероятность ремиссий не отличалась.

**Заключение.** ИСТ может быть эффективна для индукции ремиссии и торможения прогрессирования IgAN у пациентов с суточной протеинурией более 2 г, а проведение ТЭ в дополнение к ИСТ ассоциировано с дополнительным снижением риска прогрессирования болезни.

**Ключевые слова:** иммуноглобулин А-нефропатия, лечение, иммуносупрессия, тонзиллэктомия, ремиссии, прогрессирование.

Для цитирования: Добронравов В.А., Кочоян З.Ш., Мужецкая Т.О., Лин Д.И. Анализ эффективности терапии иммуноглобулин А-нефропатии. Терапевтический архив. 2020; 92 (6): 23–32. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000669

## The analysis of treatment of Immunoglobulin A-nephropathy

V.A. Dobronravov, Z.Sh. Kochoyan, T.O. Muzhetskaya, D.I. Lin

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

**Aim.** An evaluation of the effectiveness of immunosuppressive therapy (IST) and tonsillectomy (TE) in patients with IgA nephropathy (IgAN).

**Materials and methods.** A retrospective cohort of the study included cases with biopsy proven primary IgAN ( $n=367$ , age  $34\pm 12$  years, men – 55%). We used demographic and clinical and morphological parameters at the time of biopsy. Median followup period was 26 (10; 61) months. Outcomes were remission (complete or partial) and the progression of IgAN (defined as the start of dialysis or a decrease in glomerular filtration rate  $\geq 50\%$  from baseline). All patients received treatment with renin angiotensin system blockers. Evaluation of the effectiveness of therapy was carried out using propensity score (PS) methods – matching, conventional double robust regression models with PS as independent covariate, and inverse probability weighting. Following patient subgroups were used for comparative analyses: with IST ( $n=176$ ) and without IST ( $n=191$ ); with TE ( $n=63$ ) and without TE ( $n=304$ ); without IST and without TE (IST-TE-;  $n=162$ ); with TE and without IST (IST-TE+;  $n=29$ ); with IST and without TE (IST+TE-;  $n=142$ ); with IST and with TE (IST+TE+;  $n=34$ ).

**Results.** All PS methods used gave close estimates of the comparative effectiveness of treatment in different subgroups: 1) patients on monotherapy with corticosteroids (CS) and combination of CS with other immunosuppressants did not have significant differences in probabilities of IgAN progression (hazard ratio 0.919; 95% CI 0.333–2.950) and remission (odds ratio 0.919; 95% CI 0.379–2.344) and were further combined into a group of IST; 2) IST was significantly associated with the lower risk of disease progression and increased odds ratio for remission; 3) the positive effects of IST were limited to cases with proteinuria  $>2$  g/24 h; 4) the likelihood of IgAN remission and progression did not differ significantly between TE+ and TE-, IST-TE+ and IST-TE- groups. There were no cases of disease progression in the IST+TE+ group. The cumulative renal survival was higher in the IST+TE+ group compared to IST+ TE- group ( $p=0.010$ ), while the probability of remission did not differ.

**Conclusion.** IST was associated with a lower risk of IgAN progression and increased probability of remission, while these effects of IST were limited to patients with proteinuria  $>2$  g/24 h. TE in combination with IST is associated with an additional reduction in the risk of disease progression.

**Keywords:** immunoglobulin A-nephropathy, treatment, immunosuppression, tonsillectomy, remission, progression, propensity score matching.

For citation: Dobronravov V.A., Kochoyan Z.Sh., Muzhetskaya T.O., Lin D.I. The analysis of treatment of Immunoglobulin A-nephropathy. Therapeutic Archive. 2020; 92 (6): 23–32. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000669

АД – артериальное давление  
 БРАС – блокаторы ренин-ангиотензиновой системы  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИСТ – иммуносупрессивная терапия  
 КС – кортикостероиды  
 РАС – ренин-ангиотензиновая система  
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование  
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
 СП – суточная потеря белка, протеинурия  
 ТЭ – тонзиллэктомия  
 АТЕ (average treatment effect) – средний эффект лечения в общей популяции

АТЕ (average treatment effect on treated) – средний эффект лечения среди получивших лечение  
 DR (double robust regression) – множественная регрессия с «двойной устойчивостью»  
 Gd-IgA1 – галактозодефицитный секреторный иммуноглобулин А1  
 IgAN – иммуноглобулин А-нефропатия  
 IPW (inverse probability of treatment weighting) – регрессия с взвешиванием по величине обратной вероятности назначения терапии  
 PS (propensity score) – индекс соответствия  
 PSM (propensity score matching) – подбор групп с использованием индекса соответствия

## Введение

Имуноглобулин А-нефропатия (IgAN) является наиболее распространенной иммунной гломерулопатией в мире [1], в основе патогенеза которой лежит ряд изменений иммунного ответа слизистых оболочек – активация иммунитета слизистых [2, 3] с продукцией галактозодефицитного секреторного иммуноглобулина А1 (Gd-IgA1) [4–6] и образование содержащих Gd-IgA1 иммунных комплексов [7, 8], депозиция иммунных комплексов в мезангии с повреждением органа и развитием клинко-морфологической картины болезни [9, 10]. Распространенность, клинко-морфологические проявления и прогноз IgAN имеют значительные географические и расовые различия [11–15]. По данным целого ряда исследований известно, что в некоторых случаях естественная эволюция клинческих и морфологических проявлений IgAN может быть значительно изменена под влиянием лечения [16–21]. Вместе с тем подходы к лечению, определенные в известных международных и местных рекомендациях и основанные на применении блокады ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и иммуносупрессивной терапии (ИСТ), имеют невысокую клинческую эффективность по результатам проспективных исследований, в которых частота ремиссий на ИСТ составляла 25–62% (включая полные ремиссии – 7,8–55,3%) [22–29]. Как установлено нами ранее, IgAN в отечественной популяции отличается более выраженными клинческими и гистологическими проявлениями, а также неблагоприятным прогнозом, доминируя по распространенности среди других клинко-морфологических фенотипов гломерулярного повреждения [29]. Эти локальные особенности IgAN делают необходимым поиск наиболее эффективных подходов к лечению, направленному на замедление темпов прогрессирования болезни. Отечественные публикации в этой области нефрологии до настоящего времени отсутствуют.

**Цель исследования** – оценка эффективности разных подходов к терапии IgAN.

## Материалы и методы

**Дизайн исследования.** В ретроспективное исследование включены больные с диагнозом первичной IgAN, получавшие лечение в клинике Научно-исследовательского инсти-

тута нефрологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» и имевшие данные отдаленного наблюдения. Краткая схема дизайна исследования представлена на **рис. 1**.

### Анализируемые показатели

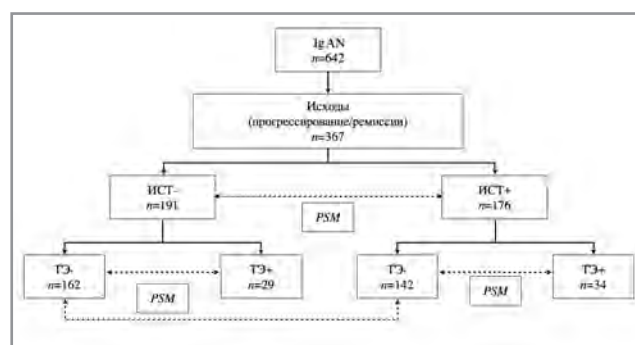
Исходно и по окончании периода наблюдения регистрировали рутинные клинческие показатели, отражающие тяжесть повреждения почек и подробно описанные в предыдущей публикации [29]. Использовали стандартные данные светооптического и иммуноморфологического исследований с их количественной или полуколичественной оценкой. Гистологические изменения отдельных структур подразделяли в соответствии с оксфордской классификацией. Описательные статистики клинческих и морфологических показателей представлены в **табл. 1**.

### Терапия

Регистрировали данные о проведенной тонзиллэктомии (ТЭ) и фармакотерапии:

- ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецептора ангиотензина II;
- ИСТ.

Среди пациентов на ИСТ основная доля (79,7%) получали монотерапию кортикостероидами (КС), как правило (89%), с внутривенной индукцией (2079±998 мг метилпреднизолона, в среднем) и последующим пероральным приемом в начальных дозах 0,5–1,0 мг/кг с постепенным снижением до поддерживающей дозы и отменой через 6–12 мес (в соответствии с



**Рис. 1. Дизайн исследования.**

**Примечание.** Пунктирные стрелки указывают на сравниваемые группы с применением методов подбора групп по индексу соответствия PSM (см. описание статистического анализа); «+» – наличие воздействия, «-» – отсутствие воздействия.

### Сведения об авторах:

Кочоян Зинаида Шахроевна – студентка лечебного фак-та. ORCID: 0000-0001-8433-876X

Мужеецкая Татьяна Олеговна – врач-нефролог клиники НИИ нефрологии. ORCID: 0000-0002-2398-0449

Лин Дарья Игоревна – студентка лечебного фак-та. ORCID: 0000-0002-1953-637X

### Контактная информация:

Добронравов Владимир Александрович – д.м.н., проф., зам. дир. НИИ нефрологии, каф. пропедевтики внутренних болезней. E-mail: dobronravov@nephrolog.ru; ORCID: 0000-0002-7179-5520

**Таблица 1. Основные клинические параметры больных с IgAN на момент верификации диагноза (n=367)**

Показатель	Значение
Период наблюдения, мес	26 (10; 61)
Возраст на момент биопсии почки, лет	35±12
Мужской пол, %	54,9
Артериальная гипертензия, %	78,6
Среднее АД, максимальное, мм рт. ст.	117±19
Среднее АД на момент биопсии, мм рт. ст.	99±11
Гемоглобин, г/л	134±21
рСКФСКD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	66±32
Стадии хронической болезни почек I/II/IIIa/IIIb/IV/V, %	23,4/30,9/15,9/15,9/8,4/5,5
СП, г	2,92 (1,51; 5,70)
Протеинурия 1,0–3,5 г/сут, %	43,6
Протеинурия >3,5 г/сут, %	41,3
Эпизод(ы) макрогематурии, %	40,2
Эритроцитурия, клеток в поле зрения	20 (9; 44)
Альбумин сыворотки крови, г/л	34,7±5,9
Нефротический синдром, %	12,5
БРАС, %	94,6
Перитубулярный капиллярит, %	31,0
Глобальный склероз, % клубочков	17 (7;35)
Сегментарный склероз, % клубочков	11 (5;20)
Полулуния (все типы), %	29,4
M1, %	42,9
E1, %	25,6
S1, %	77,2
<i>Тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз</i>	
<25% (T0), %	59
25–50% (T1), %	30
>50% (T2), %	11
Клеточные полулуния (C1–C2), %	21,8

*Примечание.* Здесь и далее в табл. 2: M1 – мезангиальная пролиферация в ≥50% клубочков; E1 – наличие эндокапиллярной пролиферации; S1 – наличие сегментарного склероза; T0 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз менее 25% кортикальной зоны; T1 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз 26–50%, T2 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз более 50%; C1 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния менее 25%; C2 – более 25% клубочков. Значения представлены как доли/проценты, или как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD), или как медиана с межквартильным интервалом [Me (25%; 75%)].

локальным протоколом). В 19% случаев КС назначены в сочетании с цитостатическими препаратами (циклофосфамидом – 9,5%, препаратами микофеноловой кислоты – 5,7%, циклоспорином – 3,1%, азатиоприном – 2%). Случаи применения ИСТ отнесены к двум группам: монотерапии КС и комбинированной ИСТ–КС и другими препаратами.

Все пациенты, за исключением немногочисленных (n=19) случаев противопоказаний или непереносимости, получали лечение блокаторами компонентов РАС – ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецептора ангиотензина II. Для последующего анализа сформированы 4 группы пациентов, получивших лечение:

- 1) блокаторами РАС (БРАС) без ИСТ и ТЭ (ИСТ–ТЭ-);
- 2) БРАС в сочетании с ТЭ (ИСТ–ТЭ+);
- 3) БРАС в сочетании с ИСТ без ТЭ (ИСТ+ТЭ-);
- 4) БРАС в сочетании с ИСТ и ТЭ (ИСТ+ТЭ+).

Сроки выполнения ТЭ по отношению к биопсии почки составили 2 (0,5; 7,5) мес.

Детальная клиническая и морфологическая характеристика этих групп представлены в **табл. 2**.

### Исходы

Исходы для оценки эффективности лечения включали прогрессирование болезни и развитие ремиссии. Оценку прогрессирования болезни от момента биопсии почки проводили по композитной конечной точке, которая включала развитие терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной терапии, или снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥50% от исходной.

Наступление полной или частичной ремиссии заболевания определяли к моменту завершения наблюдения. Полной ремиссией считали случаи снижения суточной протеинурии (СП) до уровня ниже 0,5 г/сут (при исходной СП >1 г) или ниже 0,3 г/сут (при исходной СП ≤1 г). Частичную ремиссию констатировали при снижении протеинурии более чем на 50% от исходного уровня при исходной СП <3,5 г/сут/1,73 м<sup>2</sup> или снижении протеинурии более 50% и ее абсолютном значении менее 3,5 г/сут/1,73 м<sup>2</sup> (при исходной СП ≥3,5 г/сут/1,73 м<sup>2</sup>). Также оценивали ремиссию (ответ) на лечение по изменению гематурии (при микроскопии мочевого осадка): полный ответ определяли при эритроцитурии

менее 5 клеток в поле зрения и регрессе гематурии не менее чем на 70%; частичный – при регрессе гематурии не менее чем на 70%.

### Статистический анализ

**Описательные статистики и тесты сравнения.** Бинарные параметры описывали как доли или проценты. Непрерывные переменные выражены как среднее значение с его стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ) или как медиана с межквартильным размахом [ $Me$  (25%; 75%)] в зависимости от распределения признака. Для оценки межгрупповых различий в зависимости от типа переменных и характера распределения применяли t-критерий Стьюдента, U-тест Манна–Уитни,  $\chi^2$ -критерий Пирсона и дисперсионный анализ.

**Псевдорандомизация.** Для минимизации эффектов конфаундеров в отношении результатов сравнительного анализа изучаемых исходов в группах лечения и контроля применены коррективы исходных данных методами псевдорандомизации с использованием индекса соответствия propensity score (PS) [30]. PS определяли как вероятность того, что пациенту будет назначено вмешательство (ТЭ или ИСТ), с учетом набора клинических и морфологических характеристик, анализируемых в исследовании. Для расчета PS использована множественная логистическая регрессия, в которой роль зависимой играла бинарная переменная, отражающая наличие или отсутствие воздействия (ТЭ, или ИСТ, или их комбинации), а независимые переменные (оцененными на момент проведения биопсии почки): пол, возраст, рСКФ, СП, среднее артериальное давление (АД), логарифм гематурии, длительность наблюдения, доля несклерозированных клубочков, наличие любых полулуний и оксфордские морфологические критерии.

Использовали три подхода к отбору случаев и формированию групп для сравнения эффективности терапии с учетом PS (propensity score matching – PSM) [31]. Способ 1 – подбор случаев (лечение без лечения) с максимально близким значением PS и формированием групп прямого сравнения (лечение без лечения) с исключением всех случаев, не имеющих подходящей пары, из последующего анализа. Подбор проводили в соотношении «случай–контроль» 1:1 (или в других пропорциях, в зависимости от числа исходных наблюдений в группах сравнения) методом «ближайшего соседа» с установленной шириной калипера менее 0,2 стандартного отклонения логита PS. После расчета PS проводили графический анализ его распределения в группах лечения и контроля (убеждаясь в их достаточном пересечении). Баланс ковариат после PSM проверяли с использованием стандартизованных различий. Достаточность баланса для последующего анализа определяли в том случае, если стандартизованная межгрупповая разница по любой ковариате была менее 0,1. Остаточный конфаундинг анализировали по распределениям переменных, не использованных для расчета PS.

Два других метода основаны на предварительном расчете PS для всех случаев IgAN, подвергаемых сравнительному анализу, с последующим построением регрессионных моделей для оценки эффектов терапии [32]. В одном из них [двойной метод минимизации потенциального конфаундинга и смещения оценок – double robust regression (DR)] регрессионные модели скорректированы по PS и другим ковариатам [33], независимая связь которых с прогнозом установлена нами ранее [29]. В другом случае использовали регрессионные модели, взвешенные по величине, обратной вероятности назначения терапии (inverse probability of treatment weighting – IPW). В зависимости от способа расчета весовой переменной последний подход позволял оценивать

средний эффект лечения среди получивших лечение (average treatment effect on treated – ATT) или средний эффект лечения в общей популяции пациентов с IgAN (average treatment effect – ATE) [34–36].

**Дожитие и регрессионные модели.** Кумулятивные доли случаев, достигших того или иного исхода, или их производные рассчитывали по методу Каплана–Мейера с оценкой межгрупповых различий по logrank-критерию. Случаи, достигшие исхода, включали в анализ как полные наблюдения, а случаи без исхода в период наблюдения – как цензурированные. Для анализа связей исследуемых показателей с риском наступления исхода применяли мультивариантные модели пропорциональных интенсивностей Кокса (оценка прогрессирования) или логистическую регрессию (оценка развития ремиссии в течение периода наблюдения). Помимо включения в регрессию бинарной переменной, определяющей принадлежность к группе терапии, модели скорректированы по PS (для парных PS-методов), а в непарных PS-методах – по другим клиническим и морфологическим показателям [29]. В соответствии с рекомендациями при применении регрессионных анализов с применением PS-методов использовали робастные оценки дисперсии [35]. Для построения моделей использовали принудительное включение независимых переменных. Показатели с существенным смещением распределения могли быть подвергнуты логарифмической трансформации перед включением в анализ. Различия, коэффициенты корреляции или регрессии считали достоверными при значении  $p < 0,05$ . Для всех статистических процедур использовали пакет прикладных программ SAS Statistical Software Version 9.2 (SAS Institute Inc.).

## Результаты

Группы пациентов, получивших разные варианты лечения, являлись в значительной степени гетерогенны по исходным показателям (на момент биопсии). В группе ИСТ больше выраженность клинических проявлений болезни: уровня протеинурии, частоты нефротического синдрома, снижения рСКФ, а также морфологических альтераций – сегментарного гломерулосклероза, полулуний, эндокапиллярной пролиферации, воспаления перитубулярных капилляров при отсутствии различий по полу, возрасту и уровню среднего АД. Сроки наблюдения существенно меньше в группах пациентов, подвергнутых ТЭ (см. табл. 2).

Частота достижения полных или частичных ремиссий в общей группе пациентов, не получавших ИСТ, составила 37,5%, а среди получавших – 59,9% ( $p < 0,001$ ). При уровне СП  $> 3$  г и выше частота достижения полных или частичных ремиссий на ИСТ ( $n=110$ ) возрастала, составляя 70,3% против 37,8% среди пациентов, не получивших ИСТ ( $n=58$ ) ( $p < 0,001$ ). При анализе с учетом проведения ТЭ не выявлено достоверных различий в показателях, отражающих эффективность лечения между группами ИСТ–ТЭ- и ИСТ–ТЭ+. Несмотря на более выраженные клинимо-морфологические проявления болезни среди получивших ИСТ, доля больных, достигших ремиссий по протеинурии и гематурии, больше в сравнении с группами без ИСТ. В группе ИСТ+ТЭ+ случаев прогрессирования IgAN не отмечено. Сравнительный анализ показателей эффективности терапии в разных группах приведен в табл. 3.

### Сравнительный анализ изучаемых исходов в группах лечения и контроля с применением PS-методов

Существенные отличия по клиническим и морфологическим показателям были явным ограничением для прямого



**Таблица 2.** Клинико-демографические показатели в группах пациентов с ТЭ и без ТЭ, получавших и не получавших ИСТ (без применения PS-методов)

Показатель	ИСТ-ТЭ- (n=162)	ИСТ-ТЭ+ (n=29)	ИСТ+ТЭ- (n=142)	ИСТ+ТЭ+ (n=34)	p для тренда
Период наблюдения, мес	36 (11; 74)	17 (7; 70)	25 (10; 46)	21 (13; 33)	0,11
Возраст на момент биопсии, лет	35±12	32±13	36±12	31±9	0,09
Мужской пол, %	59,1	46	53	52	0,60
Среднее АД на момент биопсии, мм рт. ст.	98±12	100±11	99±10	100±9	0,17
Среднее АД, максимальное, мм рт. ст.	117±20	115±19	118±20	113±14	0,19
рСКФСКД-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	67±32	77±25	60±33	72±32	0,004
СП, г	2,25 (1,04; 4,05)	1,49 (0,99; 2,31)	3,98 (2,16; 7,83)	4,56 (2,28; 6,6)	<0,001
Протеинурия 1,0–3,5 г/сут, %	47	67	39	30	<0,001
Протеинурия >3,5 г/сут, %	30	8	55	61	<0,001
Эритроцитурия, клеток в поле зрения	18 (7; 45)	19 (6; 31)	21 (10; 41)	34 (14; 63)	0,16
Альбумин сыворотки крови, г/л	36,4±4,9	38,2±3,3	32,7±6,4	33,3±6,1	0,005
Нефротический синдром, %	6	0	19	21	0,001
БРАС, %	91	100	96	100	0,75
Перитубулярный капиллярит, %	20	22	45	41	0,001
Глобальный склероз, % клубочков	17 (6; 38)	12 (8; 23)	20 (7; 36)	20 (8; 33)	0,12
Сегментарный склероз, % клубочков	10 (0; 20)	13 (2; 17)	13 (6; 20)	13 (7; 21)	0,09
Полулуния (все типы), %	25	29	34	34	0,36
M1, %	43	17	50	30	0,09
E1, %	15	21	36	43	<0,001
S1, %	72	75	81	89	0,09
T0, %	61	79	50	66	0,01
T1, %	21	17	34	31	5
T2, %	18	4	16	3	
Клеточные полулуния, %	14	13	29	34	0,006

**Таблица 3.** Эффекты лечения в группах различной терапии (без применения PSM)

Показатели	Группы терапии				p тренда
	ИСТ-ТЭ- (n=162)	ИСТ-ТЭ+ (n=29)	ИСТ+ТЭ- (n=142)	ИСТ+ТЭ+ (n=34)	
Ремиссии протеинурии, % (в том числе полные/частичные, %/%)	37 (30/7)	39 (35/4)	55A (31/24)	82 <sup>A,B,C</sup> (44/38)	<0,001
Ремиссии гематурии, % (в том числе полные/частичные, %/%)	51 (26/25)	57 (35/22)	64 (39/25)	80 <sup>A</sup> (50/30)	0,015
Прогрессирование, %	23	13	20	0 <sup>A,C</sup>	0,015
Абсолютная динамика рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	-9 (-13; -5)	-7 (-15; 2)	-3 (-7; 1)	2 (-4; 7) <sup>A</sup>	0,018
Абсолютная динамика СП, г	-0,40 (-0,66; -0,16)	-0,46 -1,01; 0,12)	-2,09 (-2,80; -1,42) <sup>A,B</sup>	-2,81 (-3,66; -1,84) <sup>A,B</sup>	<0,001
Динамика эритроцитурии, клетки в поле зрения микроскопа	-9 (-15; -4)	-8 (-19; -1)	-15 (-20; -10)	-26 (-46; -16) <sup>A,B,C</sup>	0,014

<sup>A</sup>0,05>p<0,005 (в сравнении с ИСТ-ТЭ-), <sup>B</sup>0,05>p<0,005 (в сравнении с ИСТ-ТЭ+), <sup>C</sup>0,05>p<0,005 (в сравнении с ИСТ+ТЭ-).

Примечание. СП – суточная потеря белка.

межгруппового анализа вследствие высокой вероятности смещения оценок эффективности терапии. Последующий анализ применяемого лечения и исходов проведен в псевдо-рандомизированных группах или с применением других PS-методов.

**Иммуносупрессия.** Группы больных, получавших моно-терапию КС и комбинированную терапию КС в сочетании с другими иммуносупрессантами, не имели достоверных отличий по рискам прогрессирования IgAN [Expβ=0,919 (95% доверительный интервал – ДИ 0,333–2,950; p=0,87)] и до-

**Таблица 4.** Сравнительный анализ вероятности прогрессирования IgAN на фоне ИСТ и ТЭ с применением различных PS-методов

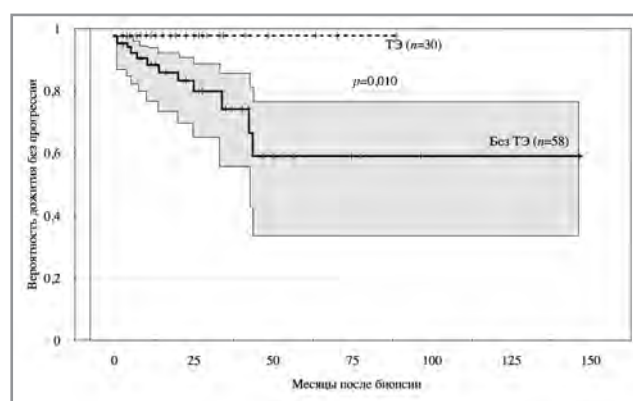
Сравниваемые группы		PS-метод	Прогрессирование (регрессия Кокса)	
критерии отбора	лечение : контроль (n:n)		относительный риск (95% ДИ)	p
ИСТ vs без ИСТ (вся группа)	119:119	PSM 1:1	0,549 (0,306–0,986)	0,045
	176:191	DR	0,500 (0,264–0,946)	0,033
	176:191	IPW (ATE)	0,488 (0,259–0,919)	0,026
	176:191	IPW (ATT)	0,518 (0,290–0,926)	0,026
ИСТ vs без ИСТ (СП>2 г)	63:63	PSM 1:1	0,446 (0,346–0,950)	0,036
	133:95	DR	0,352 (0,152–0,813)	0,015
	133:95	IPW (ATE)	0,437 (0,201–0,949)	0,036
	133:95	IPW (ATT)	0,459 (0,229–0,920)	0,028
ИСТ vs без ИСТ (СП≤2 г)	36:57	PSM 1:2	1,186 (0,393–3,582)	0,86
	43:96	DR	0,860 (0,279–2,645)	0,76
	43:96	IPW (ATE)	0,789 (0,243–2,568)	0,69
	43:96	IPW (ATT)	0,931 (0,336–2,573)	0,89
ИСТ vs без ИСТ (без ТЭ)	93:93	PSM 1:1	0,467 (0,228–0,954)	0,037
	142:162	DR	0,358 (0,159–0,803)	0,013
	142:162	IPW (ATE)	0,586 (0,309–1,113)	0,10
	142:162	IPW (ATT)	0,562 (0,301–1,051)	0,07
ИСТ vs без ИСТ (без ТЭ и СП>2 г)	60:60	PSM 1:1	0,473 (0,240–0,933)	0,031
	109:89	DR	0,424 (0,194–0,928)	0,032
	109:89	IPW (ATE)	0,422 (0,207–0,860)	0,018
	109:89	IPW (ATT)	0,494 (0,245–0,994)	0,048
ТЭ vs без ТЭ (вся группа)	55:108	PSM 1:2	0,536 (0,144–1,988)	0,25
	63:304	DR	0,664 (0,199–2,219)	0,50
	63:304	IPW (ATE)	0,685 (0,285–1,649)	0,40
	63:304	IPW (ATT)	0,926 (0,280–3,057)	0,90
ТЭ vs без ТЭ (без иммуносупрессии)	23:46	PSM 1:2	0,671 (0,167–2,700)	0,57
	29:162	DR	1,943 (0,521–7,245)	0,32
	29:162	IPW (ATE)	1,388 (0,415–4,635)	0,59
	29:162	IPW (ATT)	0,989 (0,296–3,301)	0,98

Примечание. СП – суточная протеинурия.

стижения ремиссии [ $\text{Exp}\beta=0,919$  (95% ДИ 0,379–2,344;  $p=0,85$ )] при анализе сопоставленных по PS групп ( $n=64$  и  $n=40$  соответственно). При последующих анализах эти случаи объединены в общую группу ИСТ.

Все сравнительные анализы с применением разных PS-методов дали близкие результаты. При применении ИСТ установлены достоверное снижение риска прогрессирования и увеличение вероятности достижения ремиссии IgAN в общей группе (без учета ТЭ) и в группе не подвергнутых ТЭ пациентов. Эти эффекты существенно отличались в группах с различной выраженностью протеинурии. ИСТ достоверно связана с вероятностями снижения темпов прогрессирования и развития ремиссии IgAN среди случаев с существенной СП ( $>2$  г). У пациентов с более низкой потерей белка, получавших ИСТ, не выявлено снижения риска прогрессирования или увеличения вероятности ремиссии IgAN (табл. 4, 5).

**Тонзиллэктомия.** Риски прогрессирования IgAN существенно не отличались между сравниваемыми группами пациентов с ТЭ и без нее как в общей группе пациентов (без учета проведения ИСТ), так и только среди больных, не получивших ИСТ (см. табл. 4). Также не выявлено достоверного влияния ТЭ на вероятность достижения полной или частичной ремиссии (см. табл. 5).



**Рис. 2.** Сравнительный анализ вероятности прогрессирования у больных, получавших ИСТ без ТЭ или в комбинации с ТЭ, подобранных по индексу соответствия (межгрупповые различия оценены по logrank-тесту). Серым цветом отмечены границы 95% ДИ.

**Тонзиллэктомия в сочетании с иммуносупрессией.** В группе тонзиллэктомированных пациентов, также получивших ИСТ, не зарегистрировано случаев прогрессирования бо-

**Таблица 5. Сравнительный анализ вероятности развития ремиссии IgAN на фоне ИСТ и ТЭ с применением различных PS-методов**

Сравниваемые группы после PSM		Метод PSM	Ремиссии (логистическая регрессия)	
критерий отбора	лечение : контроль (n:n)		отношение шансов (95% ДИ)	p
ИСТ vs без ИСТ (вся группа)	119:119	PSM 1:1	2,174 (1,225–3,858)	0,008
	176:191	DR	2,138 (1,219–3,749)	0,008
	176:191	IPW (ATE)	1,756 (1,248–2,473)	0,001
	176:191	IPW (ATT)	2,266 (1,385–3,707)	0,001
ИСТ vs без ИСТ (СПБ>2 г)	63:63	PSM 1:1	3,968 (1,681–9,366)	0,002
	133:95	DR	3,824 (1,671–8,753)	0,002
	133:95	IPW (ATE)	3,275 (1,960–5,472)	<0,001
	133:95	IPW (ATT)	3,552 (1,756–7,185)	<0,001
ИСТ vs без ИСТ (СПБ≤2 г)	36:57	PSM 1:1	1,050 (0,410–2,690)	0,92
	43:96	DR	1,369 (0,515–3,637)	0,52
	43:96	IPW (ATE)	1,183 (0,615–2,284)	0,62
	43:96	IPW (ATT)	1,444 (0,476–4,373)	0,52
ИСТ vs без ИСТ (без ТЭ)	93:93	PSM 1:1	2,019 (1,043–3,906)	0,037
	142:162	DR	1,984 (1,087–3,621)	0,026
	142:162	IPW (ATE)	1,669 (1,117–2,494)	0,013
	142:162	IPW (ATT)	2,227 (1,225–4,048)	0,009
ИСТ vs без ИСТ (без ТЭ и СП >2 г)	60:60	PSM 1:1	3,494 (1,478–8,263)	0,004
	109:89	DR	2,887 (1,345–6,194)	0,006
	109:89	IPW (ATE)	2,860 (1,708–4,786)	<0,001
	109:89	IPW (ATT)	2,742 (1,359–5,535)	0,005
ТЭ vs без ТЭ (вся группа)	55:108	PSM 1:2	1,660 (0,839–3,284)	0,15
	63:304	DR	1,467 (0,767–2,735)	0,23
	63:304	IPW (ATE)	1,338 (0,923–1,940)	0,13
	63:304	IPW (ATT)	1,574 (0,710–3,496)	0,26
ТЭ vs без ТЭ (без иммуносупрессии)	23:46	PSM 1:2	1,429 (0,458–4,453)	0,59
	29:162	DR	1,245 (0,479–3,238)	0,65
	29:162	IPW (ATE)	1,838 (0,683–4,950)	0,15
	29:162	IPW (ATT)	1,193 (0,314–4,536)	0,79
ТЭ vs без ТЭ (на иммуносупрессии)	30:58	PSM 1:2	1,204 (0,486–3,002)	0,69
	34:142	DR	1,618 (0,620–4,224)	0,32
	34:142	IPW (ATE)	1,586 (0,848–2,967)	0,15
	34:142	IPW (ATT)	1,541 (0,633–3,756)	0,52

Примечание. СП – суточная протеинурия.

лезни, что ограничивало применение регрессионных моделей для оценок относительных вероятностей наступления исхода. Для оценок риска прогрессирования сформированы две группы, подобранные по PS в соотношении ~1:2. В одну группу вошли случаи комбинированной терапии (ИСТ+ТЭ+,  $n=30$ ), в другую – случаи ИСТ+ТЭ- ( $n=58$ ). Сравнительный анализ таблиц времени дожития и кумулятивных долей случаев без прогрессирования показал достоверные межгрупповые различия (рис. 2), а снижение абсолютного риска составило 41,5% для группы ИСТ+ТЭ+ ( $p=0,010$ ).

Вместе с тем между группой комбинированной терапии (ИСТ+ТЭ+) и группой только ИСТ (ИСТ+ТЭ-) мы не обнаружили достоверных различий вероятности развития ремиссии IgAN (см. табл. 5).

## Обсуждение

Проведенное исследование, насколько нам известно, является первым крупным исследованием в отечественной нефрологии, касающимся проблемы лечения IgAN. Анали-

зируемая когорта случаев IgAN и методология исследования имеют ряд особенностей, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов. Ранее нами установлено, что IgAN в РФ имеет существенные географические особенности в виде более выраженных клинико-морфологических проявлений на момент постановки диагноза и более быстрых темпов прогрессирования [29]. Как следствие, особенностью изучаемой группы является большая доля случаев высокого или очень высокого риска прогрессирования болезни. Представленное исследование направлено на оценку эффективности применения ИСТ, ТЭ или их комбинации в дополнение к стандартной терапии БРАС, которую получали подавляющее большинство пациентов. В этом исследовании в группу ИСТ включены случаи с монотерапией КС и сочетания КС и других иммуномодуляторов, поскольку существенных различий в исходах при сравнительном анализе этих подгрупп мы не выявили.

Вследствие ретроспективного характера аккумуляции данных исследуемые группы терапии и контроля имели существенные различия по исходным клинико-морфологиче-

ским данным, поэтому для выполнения сравнительного анализа изучаемых исходов в группах лечения и контроля применены корректировки исходных данных методами псевдорандомизации. Цель применения этих методов состояла в том, чтобы уменьшить проблемы смещения характеристик пациента (конфаундинга) в оценке эффективности назначения вмешательства, обычно встречающегося в наблюдательных исследованиях. PS суммирует все характеристики пациента в единую ковариату, что резко снижает вероятность конфаундинга путем компенсации того, что разные пациенты изначально имеют разную вероятность назначения исследуемого воздействия.

В этом исследовании мы применили несколько различных PS-методов для повышения надежности оценок эффектов лечения в отношении исходов. При парном анализе в результате точного подбора случаев/групп «лечение–контроль» по величине PS сравниваемые группы не имели различий по исходным показателям. Естественно, что в ходе такого подбора анализируемая выборка уменьшается за счет исключения из анализа случаев, не имеющих пары. В свою очередь, непарные PS-методы, которые позволили анализировать всю популяцию больных IgAN, основаны на использовании PS в качестве независимой ковариаты в регрессионных моделях и/или на применении взвешивания исходной выборки с учетом PS. Последний метод в зависимости от способа расчета весовой переменной позволял оценивать не только эффект лечения для популяции получивших лечение (АТТ), но и АТЕ – маргинальный эффект для всей популяции пациентов (см. табл. 4, 5). Уместно подчеркнуть, что, в отличие от большинства других исследований, при расчете PS нами учтены не только клинические показатели, но и гистологические изменения, которые могли иметь прогностическое значение и определять эффективность терапии. В результате применение PS-методов сделало данное обсервационное исследование приближенным по характеристикам к рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ).

Использование различных PS-методов дало достаточно близкие оценки сравнительной эффективности лечения в разных подгруппах (см. табл. 4, 5), что обуславливает надежность полученных данных. Кроме того, выполненные расчеты для АТТ и АТЕ показали их существенное соответствие. Следовательно, полученные результаты можно распространять как на популяцию пациентов, получающих лечение, так и на общую популяцию всех случаев IgAN.

Данными РКИ [23, 25, 37] и метаанализов [38–41] показана эффективность ИСТ в индукции ремиссии и/или торможении прогрессирования IgAN. Нам также удалось продемонстрировать достоверное снижение риска прогрессирования и увеличение вероятности достижения ремиссии IgAN при применении ИСТ в сравнении с ведением больных без ИСТ. ИСТ эффективна в общей группе, которая включала пациентов с ТЭ, а также в группе пациентов без ТЭ. При этом следует учесть, что большинство пациентов на ИСТ в нашем исследовании имели гораздо более высокий уровень исходной протеинурии, чем в большинстве аналогичных исследований [25, 37, 38, 40, 41].

Вместе с тем общий позитивный эффект ИСТ в соответствии с полученными данными ограничивался случаями IgAN с протеинурией выше 2 г/сут, в то время как при менее выраженной экскреции белка с мочой польза ИСТ не была очевидной. Похожие данные получены в ретроспективном европейском исследовании VALIGA с подбором групп сравнения по PS, в котором эффективность КС в отношении выживаемости без прогрессирования и достижения ремиссий проте-

инурии прямо зависела от уровня протеинурии и максимальна при суточной потере белка (СПБ) >3,5 г [42]. В этом плане представляются закономерными результаты РКИ STOP-IgAN, в котором КС не влияли на динамику рСКФ и достижение конечных точек прогноза, а большинство участников имели протеинурию менее 2 г/сут [25].

При оценке эффектов ТЭ не выявлено достоверного влияния ТЭ на вероятность дожития без прогрессирования или достижения ремиссии в общей группе и подгруппе больных без ИСТ в сравнении с группой монотерапии БРАС, что вполне согласуется с результатами недавно проведенных метаанализов азиатских исследований [43–45]. Данные единичных европейских ретроспективных исследований разнятся. В наиболее представительном из них показано увеличение почечной выживаемости [46] после ТЭ, другие имели негативные результаты [47, 48].

Напротив, при сочетании ТЭ с ИСТ выживаемость без прогрессирования достоверно выше таковой в группе ИСТ без ТЭ. Такие же результаты получены в крупном исследовании аналогичного дизайна [49] и метаанализов других контролируемых и ретроспективных исследований, в которых комбинация ТЭ с КС более эффективна в снижении рисков прогрессирования IgAN в сравнении с ИСТ (в основном КС) без ТЭ [44, 45, 49]. Эти данные позволяют предполагать, что редукция активированных В-клеток, продуцентов Gd-IgA1 и Т-клеток, принимающих непосредственное участие в патогенезе IgAN [50], в результате ТЭ может иметь стратегическое значение в изменении эволюции случаев IgAN с высокой гистологической активностью. В пользу такого предположения свидетельствуют данные повторных биопсий, показавшие более выраженную регрессию воспалительных морфологических изменений у получавших КС в сочетании с ТЭ в отличие от монотерапии КС [19, 51].

Вместе с тем в анализируемой европеоидной популяции пациентов с IgAN мы не нашли явного подтверждения результатов ряда ретроспективных наблюдений и метаанализа контролируемых исследований, проведенных в азиатских популяциях, о возможной позитивной роли ТЭ в индукции ремиссии заболевания [44, 45, 49]. Согласно полученным данным ТЭ не увеличивала вероятность развития ремиссии ни в качестве дополнения терапии БРАС, ни в комбинации с КС. Следует отметить, что частота ремиссий в сравниваемых группах достаточно высока, в том числе в сравнении с другими исследованиями [23, 25, 27, 28]. Кроме того, цитируемые метаанализы основывались главным образом на данных ретроспективных исследований, поэтому их результаты вряд ли можно отнести к надежным. Отчасти эти предположения подтверждают негативные результаты контролируемых исследований, в которых не выявлено сколько-нибудь существенного влияния ТЭ на развитие ремиссий у больных, получавших и не получавших ИСТ [52, 53].

Представленное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, его наблюдательный характер требует осторожности в интерпретации причинно-следственных отношений, хотя это ограничение и минимизировано применением методов псевдорандомизации. Во-вторых, ретроспективный анализ данных не позволил получить представление о структуре побочных эффектов ИСТ, риски которых следует учитывать при принятии решения о начале лечения [38–40, 54, 55]. В-третьих, различные варианты применения КС (внутривенно, внутрь), дозы препаратов и длительность лечения не детализированы, хотя могут иметь разную эффективность [23, 49], что требует проведения дополнительных исследований.



## Заключение

В проведенном исследовании установлено, что ИСТ может быть эффективна для индукции ремиссии и торможения прогрессирования IgAN у пациентов с протеинурией

выше 2 г/сут, а проведение ТЭ вместе с ИСТ связано с дополнительным снижением риска прогрессирования болезни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol.* 2018;38:435-42. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.013
- Boyaka PN. Inducing Mucosal IgA: A Challenge for Vaccine Adjuvants and Delivery Systems. *J Immunol.* 2017;199:9-16. doi: 10.4049/jimmunol.1601775
- Muto M, Manfro B, Suzuki H, et al. Toll-Like Receptor 9 Stimulation Induces Aberrant Expression of a Proliferation-Inducing Ligand by Tonsillar Germinal Center B Cells in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1227-38. doi: 10.1681/ASN.2016050496
- Reily C, Ueda H, Huang ZQ, et al. Cellular Signaling and Production of Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy, an Autoimmune Disease. *J Immunol Res.* 2014. doi: 10.1155/2014/197548
- Hiki Y, Odani H, Takahashi M, et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2001 Mar;59(3):1077-85. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590031077.x
- Tomana M, Novak J, Julian B, et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest.* 1999 Jul;104(1):73-81. doi: 10.1172/JCI5535
- Robert T, Berthelot L, Cambier A, et al. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Trend Mol Med.* 2015;12:762-75. doi: 10.1016/j.molmed.2015.10.003
- Ben Mkaddem S, Benhamou M, Monteiro RC. Understanding Fc Receptor Involvement in Inflammatory Diseases: From Mechanisms to New Therapeutic Tools. *Front Immunol.* 2019;10:1-12. doi: 10.3389/fimmu.2019.00811
- Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;368:2402-14. doi: 10.1056/NEJMr1206793
- Novak J, Tomana M, Matousovic K, et al. IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. *Kidney Int.* 2005;67:504-13. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67107.x
- Kiryuk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, et al. Geographic Differences in Genetic Susceptibility to IgA Nephropathy: GWAS Replication Study and Geospatial Risk Analysis. *PLOS Genet.* 2012;8(6):e1002765. doi: 10.1371/journal.pgen.1002765
- Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C, et al. Prognosis in IgA Nephropathy: 30-Year Analysis of 1,012 Patients at a Single Center in Japan. *PLOS ONE.* 2014;9(3). doi: 10.1371/journal.pone.0091756
- Lee H, Kim DK, Oh KH, et al. Mortality of IgA Nephropathy Patients: A Single Center in Korea. Experience over 30 Years. *PLoS ONE.* 2012;7(12):e51225. doi: 10.1371/journal.pone.0051225
- Le W, Liang S, Hu Y, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1479-85. doi: 10.1093/ndt/gfr527
- Coppo R, Troyanov S, Bellur S, et al. Validation of the Oxford classification of IgA-nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int.* 2014;86:828-36. doi: 10.1038/ki.2014.63
- Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, et al. Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(10):3089-99. doi: 10.1681/ASN.2017010108
- Soares MFS, Roberts ISD. Histologic Classification of IgA Nephropathy: Past, Present, and Future. *Semin Nephrol.* 2018;38:477-84. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.017
- Coppo R. Treatment of IgA nephropathy: Recent advances and prospects. *Nephrol Ther.* 2018;1:13-21. doi: 10.1016/j.nephro.2018.02.010
- Hotta O, Furuta T, Chiba S, et al. Regression of IgA nephropathy: a repeat biopsy study. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:493-502. doi: 10.1053/ajkd.2002.31399
- Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1321-9. doi: 10.1093/ndt/gfg081
- McIntyre CW, Fluck RJ, Lambie SH. Steroid and cyclophosphamide therapy for IgA nephropathy associated with crescentic change: an effective treatment. *Clin Nephrol.* 2001;56:193-8.
- Tan L, Tang Y, Peng W, et al. Combined Immunosuppressive Treatment May Improve Short-Term Renal Outcomes in Chinese Patients with Advanced IgA Nephropathy. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43:1333-43. doi: 10.1159/000492592
- Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:432-42. doi: 10.1001/jama.2017.9362
- Yang YZ, Chen P, Liu LJ, et al. Comparison of the effects of hydroxychloroquine and corticosteroid treatment on proteinuria in IgA nephropathy: a case-control study. *BMC Nephrol.* 2019;20:297. doi: 10.1186/s12882-019-1488-6
- Rauen T, Fitzner C, Eitner F, et al. Effects of Two Immunosuppressive Treatment Protocols for IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:317-25. doi: 10.1681/ASN.2017060713
- Hou JH, Le WB, Chen N, et al. Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:788-95. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.11.027
- Chen S, Qing Yin, Song Ren, et al. A comparison of the effectiveness of cyclophosphamide, leflunomide, corticosteroids, or conservative management alone in patients with IgA nephropathy: a retrospective observational study. *Sci Rep.* 2018;8:13663. doi: 10.1038/s41598-018-31727-5
- Tatematsu M, Yasuda Y, Morita Y, et al. Complete remission within 2 years predicts a good prognosis after methylprednisolone pulse therapy in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2012;16:883-91. doi: 10.1007/s10157-012-0644-0
- Добронравов В.А., Мужежская Т.О., Лин Д.И., Кочоян З.Ш. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз. *Нефрология.* 2019;6:45-60 [Dobronravov VA, Muzhetskaya TO, Lin DI, Kochoyan ZSH. Immunoglobulin A-nephropathy in Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis. *Nefrologiya.* 2019;6:45-60 (In Russ.)]. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-45-60
- Rosenbaum PR, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika.* 1983;70(1):41-55. doi: 10.1093/biomet/70.1.41
- Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(3):399-424. doi: 10.1080/00273171.2011.568786
- D'Agostino Jr RB. Propensity Score Methods for Bias Reduction in the Comparison of a Treatment to a Non-Randomized Control Group. *Stat Med.* 1998;17(19):2265-81. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19981015)17:19<2265::aid-sim918>3.0.co;2-b
- Elze MC, Gregson J, Baber U, et al. Comparison of Propensity Score Methods and Covariate Adjustment: Evaluation in 4 Cardiovascular Studies. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(3):345-57. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.060

34. Stuart EA. Matching methods for causal inference: a review and a look forward. *Stat Sci.* 2010;25(1):1-21. doi: 10.1214/09-STS313
35. Austin PC. Variance Estimation When Using Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) With Survival Analysis. *Stat Med.* 2016;35(30):5642-55. doi: 10.1002/sim.7084
36. Austin PC. The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. *Stat Med.* 2014;33(7):1242-58. doi: 10.1002/sim.5984
37. Pozzi C, Andrulli S, Vecchio L, et al. Corticosteroid Effectiveness in IgA Nephropathy: Long-Term Results of a Randomized, Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(1):157-63. doi: 10.1097/01.asn.0000103869.08096.4f
38. Qian G, Zhang X, Xu W, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids for patients with IgA nephropathy: A Meta-Analysis. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(5):859-68. doi: 10.1007/s11255-019-02094-5
39. Lin Y, Jia J, Guo Y, et al. Corticosteroid for IgA Nephropathy: Are They Really Therapeutic? *Am J Nephrol.* 2018;47(6):385-94. doi: 10.1159/000489580
40. Cheng J, Zhang X, Zhang W, et al. Efficacy and Safety of Glucocorticoids Therapy for IgA Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Nephrol.* 2009;30(4):315-22. doi: 10.1159/000226129
41. Liu Y, Xiao J, Shi X, et al. Immunosuppressive Agents Versus Steroids in the Treatment of IgA Nephropathy-Induced Proteinuria: A Meta-Analysis. *Exp Ther Med.* 2016;11(1):49-56. doi: 10.3892/etm.2015.2860
42. Tesar V, Troyanov S, Bellur S. Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1-11. doi: 10.1681/ASN.2014070697
43. Duan J, Liu D, Duan G, Liu Z. Long term efficacy of tonsillectomy as a treatment in patients with IgA nephropathy: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(1):103-12. doi: 10.1007/s11255-016-1432-7
44. Wang Y, Chen J, Wang Y, et al. A meta-analysis of the clinical remission rate and long-term efficacy of tonsillectomy in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(6):1923-31. doi: 10.1093/ndt/gfq674
45. Liu LL, Wang LN, Jiang Y, et al. Tonsillectomy for IgA Nephropathy: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(1):80-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.06.036
46. Kovács T, Vas T, Kövesdy CP, et al. Effect of tonsillectomy and its timing on renal outcomes in Caucasian IgA nephropathy patients. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(11):2175-82. doi: 10.1007/s11255-014-0818-7
47. Feehally J, Coppo R, Troyanov S. Tonsillectomy in a European Cohort of 1,147 Patients with IgA Nephropathy. *Nephron.* 2015;132(1):15-24. doi: 10.1159/000441852
48. Piccoli A, Codognotto M, Tabbi MG, et al. Influence of tonsillectomy on the progression of mesangioproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(8):2583-9. doi: 10.1093/ndt/gfq107
49. Hirano K, Matsuzaki K, Yasuda T, et al. Association Between Tonsillectomy and Outcomes in Patients With Immunoglobulin A Nephropathy. *JAMA Netw Open.* 2019;2(5):e194772. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4772
50. Harabuchi Y, Takahara M. Recent advances in the immunological understanding of association between tonsil and immunoglobulin A nephropathy as a tonsil-induced autoimmune/inflammatory syndrome. *Immun Inflamm Dis.* 2019;7(2):86-93. doi: 10.1002/iid3.248
51. Shen XH, Liang SS, Chen HM, et al. Reversal of Active Glomerular Lesions After Immunosuppressive Therapy in Patients With IgA Nephropathy: A Repeat-Biopsy Based Observation. *J Nephrol.* 2015;28(4):441-9. doi: 10.1007/s40620-014-0165-x
52. Yang D, He L, Peng X, et al. The efficacy of tonsillectomy on clinical remission and relapse in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Ren Fail.* 2016;38(2):242-8. doi: 10.3109/0886022X.2015.1128251
53. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(8):1546-53. doi: 10.1093/ndt/gfu020
54. Song YH, Cai GY, Xiao YF, et al. Efficacy and safety of calcineurin inhibitor treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017;18:61. doi: 10.1186/s12882-017-0467-z
55. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, et al. Addition of Azathioprine to Corticosteroids Does Not Benefit Patients with IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1783-90. doi: 10.1681/ASN.20100101

Поступила 17.03.2020