

# Иммunosuppression, tonsillectomy and remissions of immunoglobulin A-nephropathy of high risk

З.Ш. Кочоян, А.З. Лиева, Т.О. Гальковская, В.А. Добронравов✉

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

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность иммуносупрессивной терапии (ИСТ) и тонзиллэктомии (ТЭ) у пациентов с иммуноглобулин А-нефропатией (IgAN) высокого риска.

**Материалы и методы.** Ретроспективная когорта исследования включала случаи с диагнозом первичной IgAN ( $n=213$ ; возраст –  $34\pm 11$  лет, мужчин – 52%) с высоким риском прогрессирования, с клиническими показателями и данными морфологических исследований. Период наблюдения составил 26 (10; 61) мес. Исследовали связь ИСТ без сочетания с ТЭ (ИСТ;  $n=141$ ) или в сочетании с ТЭ (ИСТ+ТЭ;  $n=72$ ) с развитием полной (ПР), частичной и общей (частичной или полной, ОР) ремиссий.

**Результаты.** Частота достижения ранних ПР или ОР в группах ИСТ и ИСТ+ТЭ составила 65,2 и 86,1% соответственно ( $p=0,002$ ). Вероятность развития ранней ПР или ОР достоверно увеличивалась в группе ИСТ+ТЭ в сравнении ИСТ: отношение рисков 1,714 (1,214–2,420) и 3,410 (1,309–8,880) соответственно. ИСТ+ТЭ ассоциирована с 3–4-кратным увеличением вероятности ПР или ОР в конце наблюдения: отношение рисков 2,575 (1,679–3,950) и 4,768 (2,434–9,337) соответственно. Анализы с применением методов псевдорандомизации дали аналогичные результаты.

**Заключение.** ТЭ может быть эффективна для индукции ремиссии при IgAN высокого риска.

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

**Для цитирования:** Кочоян З.Ш., Лиева А.З., Гальковская Т.О., Добронравов В.А. Иммуносупрессия, тонзиллэктомия и ремиссии иммуноглобулин А-нефропатии высокого риска. Терапевтический архив. 2024;96(6):600–605. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202728

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Immunosuppression, tonsillectomy and remissions in high-risk IgA-nephropathy

Zinaida Sh. Kochoyan, Alina Z. Lieva, Tatyana O. Galkovskaya, Vladimir A. Dobronravov✉

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

## Abstract

**Aim.** To evaluate the efficacy of immunosuppressive therapy (IST) and tonsillectomy (TE) in patients with high-risk IgA nephropathy (IgAN).

**Materials and methods.** The retrospective study cohort included cases with primary IgAN ( $n=213$ , age  $34\pm 11$  years, male 52%) at high risk of progression with clinical and morphological data collected. The follow-up was 26 (10; 61) months. The association of IST without TE (IST;  $n=141$ ) or with TE (IST+TE;  $n=72$ ) with the development of complete (PR), partial (PR) and overall (PR or PR, OR) remissions was investigated.

**Results.** The incidence of achieving early PR or OR in the IST and IST+TE groups was 65.2% and 86.1%, respectively ( $p=0.002$ ). The probability of early PR or OR was significantly increased in the IST+TE group compared to IST [HR 1.714 (1.214–2.420) and HR 3.410 (1.309–8.880), respectively]. IST+TE was associated with a 3- to 4-fold increase in the likelihood of PR or OR at the end of follow-up [HR 2.575 (1.679–3.950) and HR 4.768 (2.434–9.337), respectively]. Analyses using pseudorandomisation methods yielded similar results.

**Conclusion.** TE may be effective for remission induction in high-risk IgAN.

**Keywords:** immunoglobulin A nephropathy, treatment, immunosuppression, tonsillectomy, remissions

**For citation:** Kochoyan ZSh, Lieva AZ, Galkovskaya TO, Dobronravov VA. Immunosuppression, tonsillectomy and remissions in high-risk IgA-nephropathy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(6):600–605. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202728

## Введение

Иммуноглобулин А-нефропатия (IgAN) – наиболее распространенная иммунная гломерулопатия [1]. Естественная эволюция клинических и морфологических проявлений IgAN может быть значительно изменена под

влиянием иммуносупрессивной терапии (ИСТ) [2, 3]. Выраженность ответа на ИСТ существенно различается из-за различий в клинико-морфологических проявлениях IgAN и действии популяционных и генетических факторов [4, 5], требуя более точной стратификации исходных рисков и

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Добронравов Владимир Александрович** – д-р мед. наук, проф., дир. Научно-исследовательского института нефрологии. E-mail: [dobronravov@nephrolog.ru](mailto:dobronravov@nephrolog.ru)

**Кочоян Зинаида Шакроевна** – врач-нефролог нефрологического отделения №3 Научно-исследовательского института нефрологии

**Лиева Алина Зауровна** – клин. ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней

**Гальковская Татьяна Олеговна** – врач-нефролог нефрологического отделения №2 Научно-исследовательского института нефрологии

✉ **Vladimir A. Dobronravov.** E-mail: [dobronravov@nephrolog.ru](mailto:dobronravov@nephrolog.ru); ORCID: 0000-0002-7179-5520

**Zinaida Sh. Kochoyan.** ORCID: 0000-0001-8433-876X

**Alina Z. Lieva.** ORCID: 0009-0006-3800-1246

**Tatyana O. Galkovskaya.** ORCID: 0009-0008-8851-8061

прогнозирования результатов лечения. Однако в текущих рекомендациях постоянная протеинурия  $>1$  г/24 ч рассматривается как основной (и единственный) фактор риска прогрессирования IgAN, на котором базируется терапевтический алгоритм с назначением ИСТ [6]. Вероятно, такой упрощенный подход не должен становиться основой для персонализированных подходов к лечению и делает необходимым поиск эффективных подходов к лечению в целевых субпопуляциях пациентов с IgAN. Выполнение тонзиллэктомии (ТЭ) может являться эффективным при IgAN по данным азиатских исследований [7], но не рекомендована для лечения болезни у европеоидных пациентов из-за недостатка данных [6]. Данное исследование выполнено для проверки гипотезы о более высокой эффективности терапии, основанной на комбинации ИСТ и ТЭ, у пациентов белой расы с высоким риском прогрессирования IgAN.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

В сравнительное ретроспективное исследование включены пациенты с клинико-морфологическим диагнозом первичной IgAN и высоким риском прогрессирования болезни. Последний определяли по уровню суточной протеинурии (СП)  $>1$  г/24, или вероятности начала диализа в течение 5 лет  $>11\%$  [8], или наличию мезангиальной пролиферации, эндокапиллярной гиперклеточности, клеточных полулуний. Критерии неключения: расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) $<20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, вторичная IgAN, диабет, острые заболевания в течение 60 дней до биопсии почки, случаи быстропрогрессирующего гломерулонефрита, ранее назначенная незавершенная эмпирическая ИСТ.

### Анализируемые показатели

Исходно и по окончании периода наблюдения регистрировали рутинные клинические и гистологические индексы, отражающие тяжесть повреждения почек и описанные ранее (табл. 1) [9].

### Терапия и группы сравнения

Лечение блокаторами ренин-ангиотензиновой системы получали 94,4% пациентов.

### Иммуносупрессия

Все больные получали ИСТ, главным образом монотерапию кортикостероидами – КС (73,7%); 26,3% получили КС в комбинации с циклофосфамидом (ЦФ) – 16,4%, препаратами микофеноловой кислоты (микофенолата мофетиллом – ММФ) – 6,1%, циклоспорином (ЦСА) – 3,3%, азатиоприном (АЗА) – 0,5%.

### Тонзиллэктомия

Во всех случаях ТЭ выполнена не ранее чем за 12 мес до и не позднее 12 мес после начала ИСТ. Основная доля пациентов получила ТЭ до начала ИСТ ( $n=44$ ; 61,1%), а медиана сроков выполнения ТЭ по отношению к началу ИСТ составила -0,9 (-3,7; 1,5) мес.

### Группы сравнения

Сформированы 2 группы пациентов, получивших ИСТ ( $n=141$ ) и ИСТ+ТЭ ( $n=72$ ).

В группе ИСТ+ТЭ большинство получали монотерапию КС ( $n=55$ ; 76,4%). У 23,6% КС применяли с ЦФ – 11,1%, ММФ – 9,7%, ЦСА – 5,9%, АЗА – 5,9%. Лечение КС начинали с внутривенной (91,7%) или пероральной индукции (8,3%). В первом случае метилпреднизолон вводили в дозе

1000 (500; 1500) мг. Преднизолон внутрь назначали в дозе 0,5–1,0 мг/кг массы тела, но не более 60 мг/сут (1-я неделя) со снижением на 5 мг каждую следующую неделю до поддерживающей дозы 5 мг/24 на срок 6–12 мес.

В группе ИСТ 72,3% пациентов находились на монотерапии КС, в 27,7% случаев КС комбинировали с цитостатическими препаратами: ЦФ – 19,1%, ММФ – 4,3%, ЦСА – 4,3%; 79,4% пациентов получали индукцию метилпреднизолон (медиана 1500 [500; 2500] мг) с последующим приемом преднизолон внутрь (0,5–1,0 мг/кг) со снижением за 8–16 нед до поддерживающей дозы 5 мг/24 и отменой ее через 9–12 мес.

### Исходы

Первичными критериями эффективности стали период времени от начала лечения до достижения ремиссии, а также достижение полной (ПР) и общей (полной или частичной – ЧР) ремиссий (ОР). Критериями ПР являлись снижение СП $\leq 0,5$  г/сут (при исходной  $>1$  г) или  $\leq 0,3$  г/сут (при исходной СП $\leq 1$  г) при полном ответе по гематурии ( $<5$  клеток в поле зрения и ее снижение  $\geq 70\%$ ). ЧР определяли при снижении СП $>50\%$  (при исходной СП $<3,5$  г/сут) или при снижении СП $>50\%$  и ее абсолютном значении  $<3,5$  г/сут (при исходной СП $\geq 3,5$  г/сут) и снижении гематурии  $\geq 70\%$ . ПР/ЧР регистрировали при отсутствии снижения pСКФ $>20\%$  от исходного уровня. Наступление ПР/ЧР определяли в наиболее ранний период от начала терапии («ранние ремиссии») и к моменту завершения наблюдения («ремиссии в отдаленном периоде»).

### Статистический анализ

*Описательные статистики и тесты сравнения.* Данные представлены как доли или проценты, или как среднее значение со стандартным отклонением ( $M\pm SD$ ), или как медиана с межквартильным размахом –  $Me$  (25%; 75%). Для оценки межгрупповых различий применяли  $t$ -критерий Стьюдента,  $U$ -тест Манна–Уитни,  $\chi^2$ -критерий Пирсона.

*Псевдорандомизация.* Для минимизации потенциального конфаундинга и смещения оценок сравнительного анализа изучаемых исходов в группах лечения и контроля применены расчеты «индекса соответствия» (propensity score – PS) – вероятности назначения ИСТ+ТЭ [10]. Далее PS использовали для формирования групп сравнения (1:1), а также коррекции или взвешивания регрессионных моделей при оценке эффектов терапии.

*Оценки связи лечения с исходами и регрессионные модели.* Кумулятивные доли случаев, достигших того или иного исхода, и время до исхода рассчитывали по методу Каплана–Мейера с оценкой различий по Logrank-критерию. Случаи с ПР или ОР анализировали как полные наблюдения, а случаи без исхода – как цензурированные.

Для оценок вероятности наступления исхода на фоне лечения применяли модели Кокса с робастными оценками дисперсии, скорректированные:

- по клиническим и морфологическим показателям и PS;
- только по PS (для групп, подобранных 1:1); или
- взвешенные по величине  $1/PS$  (регрессия с взвешиванием по величине обратной вероятности назначения терапии, inverse probability of treatment weighting – IPW) с оценкой эффекта лечения для *общей популяции* пациентов с IgAN (средний эффект лечения в общей популяции, average treatment effect – ATE).

Различия, коэффициенты регрессии считали достоверными при значении  $p<0,05$ . Для всех анализов использовали статистический пакет R Project for Statistical Computing версии 4.3.1.

**Таблица 1. Клинико-демографические показатели в группах сравнения**  
**Table 1. Clinical and histological parameters at the time of kidney biopsy**

Показатель	Вся группа (n=213)	ИСТ (n=141)	ИСТ+ТЭ (n=72)	p (ИСТ vs ИСТ+ТЭ)
Период наблюдения, мес	25,9 (9,8; 54,2)	33,1 (10,6; 72,4)	21,9 (8,3; 35,8)	0,020
Возраст на момент биопсии, годы	35±11	36±12	34±10	0,45
Мужской пол, %	52,1	52,5	51,4	0,88
Среднее АД на момент биопсии, мм рт. ст.	100±10	100±11	99±9	0,55
Среднее АД, максимальное, мм рт. ст.	118±19	119±20	116±18	0,33
pСКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	63±32	60±33	69±29	0,08
СП, г	3,80 (1,95; 6,60)	4,37 (2,45; 7,65)	2,34 (1,58; 4,92)	<0,001
Протеинурия <1,0 г/сут, %	7,5	4,3	13,9	0,01
Протеинурия 1,0–3,5 г/сут, %	40,8	37,6	47,2	0,18
Протеинурия >3,5 г/сут, %	51,7	58,1	38,9	0,009
Альбумин сыворотки крови, г/л	34,1±6,0	33,1±6,0	36,2±5,3	<0,001
Нефротический синдром, %	15,0	17,7	9,7	0,12
Макрогематурия, %	40,9	38,3	45,8	0,29
Эритроцитурия, клеток в поле зрения	35 (12; 40)	20 (11; 41)	22 (13; 39)	0,93
Гемоглобин, г/л	131±21	129±22	135±20	0,05
БРАС, %	94,4	95,7	91,7	0,23
ИСТ, %:				
ГКС	100,0	100,0	100,0	1,00
ЦФ	16,4	19,1	11,1	0,14
ММФ	6,1	4,3	9,7	0,12
ЦСА	3,3	4,3	1,4	0,27
АЗА	0,5	0,0	1,4	0,16
ПТК	54,0	56,7	48,6	0,26
Глобальный склероз, % клубочков	23,8	24,8	21,7	0,62
Сегментарный склероз, % клубочков	15,8	15,8	15,7	0,98
Полулуния (все типы), %	40,8	39,7	43,1	0,63
М1, %	42,7	50,4	27,8	0,002
Е1, %	42,7	39,7	48,6	0,22
С1, %	96,2	95,7	97,2	0,59
Т0, %	53,9	49,0	63,9	0,04
Т1, %	32,9	32,6	33,3	0,92
Т2, %	13,2	18,4	2,8	0,001
Клеточные полулуния, % случаев	34,3	34,0	34,7	0,92
С1, % случаев	26,3	22,7	33,3	0,10
С2, % случаев	8,5	10,6	4,2	0,11
Риск прогрессии, %	15 (6; 43)	21 (7; 49)	10 (5; 20)	0,001

*Примечание.* АД – артериальное давление; ГКС – глюкокортикостероиды, ПТК – перитубулярный капиллярит, М1 – мезангиальная пролиферация в ≥50% клубочков; Е1 – наличие эндокапиллярной пролиферации; С1 – наличие сегментарного склероза; Т0 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз ≤25% кортикальной зоны; Т1 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз 26–50%, Т2 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз >50%; С1 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния <25%; С2 – >25% клубочков; значения представлены как доли/проценты (от всех случаев в группе, если не указано иное), или как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD), или как медиана с межквартильным размахом [Me (25%; 75%)], БРАС - блокаторы ренин-ангиотензиновой системы.

## Результаты

Исходные данные пациентов с IgAN высокого риска представлены в **табл. 1**. Группы ИСТ и ИСТ+ТЭ являлись гетерогенными по ряду показателей. В группе ИСТ ока-

зались более выражены протеинурия и морфологические альтерации (см. **табл. 1**).

В результате подбора по PS в соотношении 1:1 сформированы группы ИСТ и ИСТ+ТЭ (по 61 случаю в каждой)

**Таблица 2. Средние значения показателей до лечения в группах ИСТ и ИСТ+ТЭ, до и после подбора групп по PS в соотношении 1:1****Table 2. Average values of clinical and histological parameters in the immunosuppressive therapy (IST) and IST+ tonsillectomy (TE) groups before and after propensity score 1:1 matching**

Ковариаты	Средние значения, группа ИСТ+ТЭ		Средние значения, группа ИСТ		Стандартизированная межгрупповая разница средних**	
	исходно (n=72)	после подбора (n=61)	исходно (n=141)	после подбора (n=61)	исходно	после подбора
Вероятность назначения лечения (ИСТ+ТЭ)	0,425	0,385	0,294	0,383	0,788	0,013
Мужчины, доля	0,514	0,525	0,525	0,533	-0,022	-0,016
Эпизоды макрогематурии, доля	0,458	0,410	0,383	0,410	0,150	0,000
Среднее АД max, мм Hg	115,866	114,699	118,551	115,724	-0,151	-0,058
Гематурия*, ед	3,004	2,984	3,032	2,938	-0,029	0,046
Альбумин крови, г/л	36,244	35,566	33,117	35,616	0,592	-0,009
Сегментарный склероз, %	15,668	15,575	15,832	14,549	-0,013	0,082
Неизменные клубочки, %	62,623	62,575	59,373	63,457	0,145	-0,039
ПТК, доля	0,486	0,475	0,567	0,500	-0,161	-0,049
Наличие клеточных полулуний, доля	0,347	0,311	0,340	0,328	0,014	-0,034
Глобальный склероз, %	21,7	21,9	24,8	22,0	-0,177	-0,008
Вероятность прогрессии***	0,177	0,191	0,308	0,205	-0,652	-0,069
Клеточные полулуния, %	3,416	3,406	5,947	3,131	-0,423	0,046

Примечание. АД max – максимальное АД, ПТК – перитубулярный капиллярит; \*Log-трансформация, \*\*достаточный баланс при значениях <0,1, \*\*\*вероятность прогрессирования в течение 5 лет в соответствии с прогностической шкалой [8].

без существенных различий по вероятности выполнения ТЭ и другим конфаундерам (табл. 2).

Частота ранних ОР в группах ИСТ и ИСТ+ТЭ соответственно составила 65,2% (n=92) и 86,1% (n=62; p=0,002), а ПР – 10,6% (n=15) и 27,8% (n=20; p=0,016).

Доля случаев с ОР в конце периода наблюдения [26 (10; 61) мес] в группе ИСТ составила 51,8% (n=73), а в группе ИСТ+ТЭ – 77,8% (n=56; p<0,001). ПР зарегистрированы у 40,3% (n=29) у пациентов с ИСТ+ТЭ и в 19,1% случаев ИСТ (n=27; p=0,001).

В группе ИСТ+ТЭ кумулятивная доля ранней ОР оказалась достоверно выше, а медиана периода до наступления ремиссии меньше (рис. 1, а). Аналогичные результаты получены при сравнительном анализе псевдорандомизированных групп (рис. 1, б).

Во всех примененных моделях Кокса вероятность развития ранних ОР и ПР оказалась больше в группе ИСТ+ТЭ vs ИСТ. ТЭ связана с 2,5–4-кратным увеличением вероятности ОР и ПР в конце наблюдения (табл. 3).

## Обсуждение

В исследовании оценивали эффективность применения комбинации ИСТ+ТЭ для IgAN высокого риска прогрессирования в сравнении с ИСТ. Основой гипотезы исследования о преимуществах комбинированной терапии послужили данные о существенном значении активации тонзиллярной иммунной системы в патогенезе IgAN [11] и позитивные результаты азиатских исследований [7, 12]. Важность исследования обусловлена тем, что ранее у европеоидов эффективность ИСТ+ТЭ для индукции ремиссии детально не изучалась ни в об-

щей популяции IgAN, ни среди пациентов высокого риска [13–15].

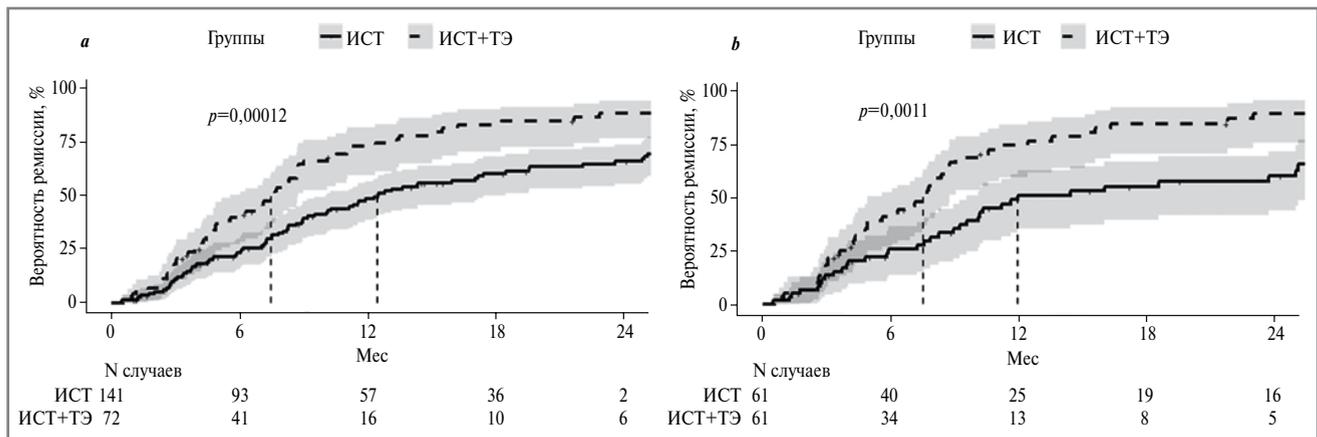
Большинство исследований IgAN «высокого риска», обобщенных в недавнем метаанализе [16], использовали упрощенный подход к его оценке по уровню СП>1 г/24 ч [6]. Помимо СП мы оценивали риск прогрессирования по прогностической шкале [8] и по дополнительным морфологическим параметрам, которые могут быть ассоциированы с прогнозом [10].

Полученные данные подтвердили преимущества ИСТ+ТЭ перед ИСТ в индукции ремиссии IgAN.

Во-первых, выполнение ТЭ ассоциировано с увеличением вероятности развития ранней ремиссии, отчетливого предиктора отдаленного прогноза болезни [17]. Мы также продемонстрировали существенное увеличение шансов на ОР и ПР в отдаленном периоде.

Во-вторых, частота ОР на ИСТ+ТЭ (86,1%) оказалась существенно выше, чем в большинстве независимых исследований, оценивавших эффективность ИСТ (20,0–53,2%) [18–20], и сопоставима с отдельными рандомизированными клиническими исследованиями и ретроспективными наблюдениями, продемонстрировавшими необычно высокую частоту ремиссий (81–98%) на фоне монотерапии высокими дозами КС [21–23] или сочетания КС и ТЭ [7].

В-третьих, эти результаты достигнуты несмотря на гораздо более высокий уровень протеинурии в нашей когорте пациентов с IgAN в сравнении с другими [18, 22, 23] и применение более жестких критериев ремиссии. Последние включали и выраженность снижения протеинурии, и ответ по гематурии – важного биомаркера IgAN, ассоциированного с отдаленным прогнозом [24]. Принципиально важно,



**Рис. 1.** Вероятность ОР в группах пациентов, получивших и не получивших ТЭ (ИСТ+ТЭ и ИСТ соответственно): *a* – без псевдорандомизации; *b* – с псевдорандомизацией. Пунктирные линии – медиана периода до ремиссии, серая зона – границы 95% ДИ.

**Fig. 1.** Cumulative rates of overall remissions in groups IST+TE and IST only, retrospectively: *a* – without pseudorandomization; *b* – with pseudorandomization. Vertical dotted lines – median time-to-remission, the shaded area – 95% confidence interval.

**Таблица 3.** Вероятность развития ремиссий при сочетании ИСТ с ТЭ

**Table 3.** Probability of remissions in the IST+TE combine treatment

Прогнозируемый исход	Модели					
	скорректированная регрессия Кокса (n=213)		скорректированная по PS (группы, подобранные 1:1; n=122)		регрессия Кокса взвешенная по IPW (n=213)	
	отношение рисков	95% ДИ	отношение рисков	95% ДИ	отношение рисков	95% ДИ
ОР (ранняя)	1,714	1,214–2,420	1,979	1,302–3,009	1,78	1,27–2,48
ПР (ранняя)	3,410	1,309–8,880	2,057	0,886–4,775	3,02	1,45–6,26
ОР (в отдаленном периоде)	2,575	1,679–3,950	2,480	1,56–3,98	2,62	1,80–3,81
ПР (в отдаленном периоде)	4,768	2,434–9,337	2,980	1,464–6,067	3,75	2,06–6,84

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

что эффективность применения ТЭ показана в группе IgAN высокого риска прогрессии, который, как известно, может быть ассоциирован со снижением ответа на терапию [25].

В-четвертых, немногочисленные европейские ретроспективные исследования применения ТЭ при IgAN не анализировали возможный вклад этого вмешательства в развитие ремиссий болезни [13–15]. Таким образом, мы впервые продемонстрировали, что ТЭ может быть простым и эффективным способом индукции ремиссий и улучшения прогноза у пациентов белой расы, страдающих тяжелой IgAN.

Основной описываемого эффекта ИСТ+ТЭ может быть более глубокое влияние этого лечения на иммунопатогенез IgAN в сравнении с тем, которое дает ИСТ. Подобные предположения, однако, требуют проведения дополнительных исследований.

Основное ограничение исследования связано с его наблюдательным характером и требует осторожности в интерпретации причинно-следственных отношений. Кроме того, группы сравнения имели существенные различия по исходным клинико-морфологическим данным с вероятностью смещения оценок эффекта терапии. Вместе с тем для минимизации конфаундинга применены методы псевдорандомизации. В результате достоверные связи ТЭ с вероятностью ремиссий подтверждены во всех примененных типах анализа, что существенно повышает надежность полученных данных.

## Заключение

У пациентов с IgAN высокого риска сочетание ИСТ с ТЭ более эффективно для индукции ремиссии, чем ИСТ.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №23-15-00510 «Альтерации кишечного метаболома как фактора патогенеза IgA-нефропатии: поисковое исследование».

**Funding source.** The study is supported by the Russian Foundation for Scientific Research, grant №23-15-00510 «Intestinal metabolome alteration as a factor in the pathogenesis of IgA nephropathy: an explorative study».

## Список сокращений

АЗА – азатиоприн  
 ИСТ – иммуносупрессивная терапия  
 КС – кортикостероиды  
 ММФ – микофенолата мофетил  
 ОР – общая ремиссия  
 ПР – полная ремиссия  
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
 СП – суточная протеинурия

ТЭ – тонзиллэктомия  
 ЦСА – циклоспорин А  
 ЦФ – циклофосфамид  
 ЧР – частичная ремиссия  
 IgAN – иммуноглобулин А-нефропатия  
 IPW (inverse probability of treatment) - величина обратной вероятности назначения терапии  
 PS (propensity score) – индекс соответствия

## 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
- 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
- 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
- Lee M, Suzuki H, Nihey Y, et al. Ethnicity and IgA nephropathy: worldwide differences in epidemiology, timing of diagnosis, clinical manifestations, management and prognosis. *Clin Kidney J.* 2023;16(Suppl. 2):ii1-8. DOI:10.1093/ckj/sfad199
- Zhang H, Barratt J. Is IgA nephropathy the same disease in different parts of the world? *Semin Immunopathol.* 2021;43(5):707-15. DOI:10.1007/s00281-021-00884-7
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S115-27. DOI:10.1016/j.kint.2021.05.021
- 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
- Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, et al. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. *JAMA Intern Med.* 2019;179:942-52. DOI:10.1001/jamainternmed.2019.0600
- Добронравов В.А., Мужецкая 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. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2019;23(6):45-60 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2019-23-6-45-60
- 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 [Dobronravov VA, Kochoyan ZSh, Muzhetskaya TO, Lin DI. The analysis of treatment of Immunoglobulin A-nephropathy. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.).* 2020;92(6):23-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.06.000669
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Liu T, Wang Y, Mao H, et al. Efficacy and safety of immunosuppressive therapies in the treatment of high-risk IgA nephropathy: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(8):e24541. DOI:10.1097/MD.00000000000024541
- Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, et al. Association of Treatment Effects on Early Change in Urine Protein and Treatment Effects on GFR Slope in IgA Nephropathy: An Individual Participant Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(3):340-9.e1. DOI:10.1053/j.ajkd.2021.03.007
- 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
- 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
- Ochi A, Moriyama T, Takei T, et al. Comparison between steroid pulse therapy alone and in combination with tonsillectomy for IgA nephropathy. *Int Urol Nephrol.* 2013;45:469-76. DOI:10.1007/s11255-012-0251-8
- 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
- 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
- Zand L, Fervenza FC, Coppo R. Microscopic hematuria as a risk factor for IgAN progression: considering this biomarker in selecting and monitoring patients. *Clin Kidney J.* 2023 16(Suppl 2):ii19-27. DOI:10.1093/ckj/sfad232
- Nagayama Y, Nishiwaki H, Hasegawa T, et al. Impact of the new risk stratification in the 2011 Japanese Society of Nephrology clinical guidelines for IgA nephropathy on incidence of early clinical remission with tonsillectomy plus steroid pulse therapy. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(4):646. DOI:10.1007/s10157-014-1052-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2024



OMNIDOCTOR.RU