



Первичная гипероксалурия: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ



ГОРОДСКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №52



Л.С. Приходина

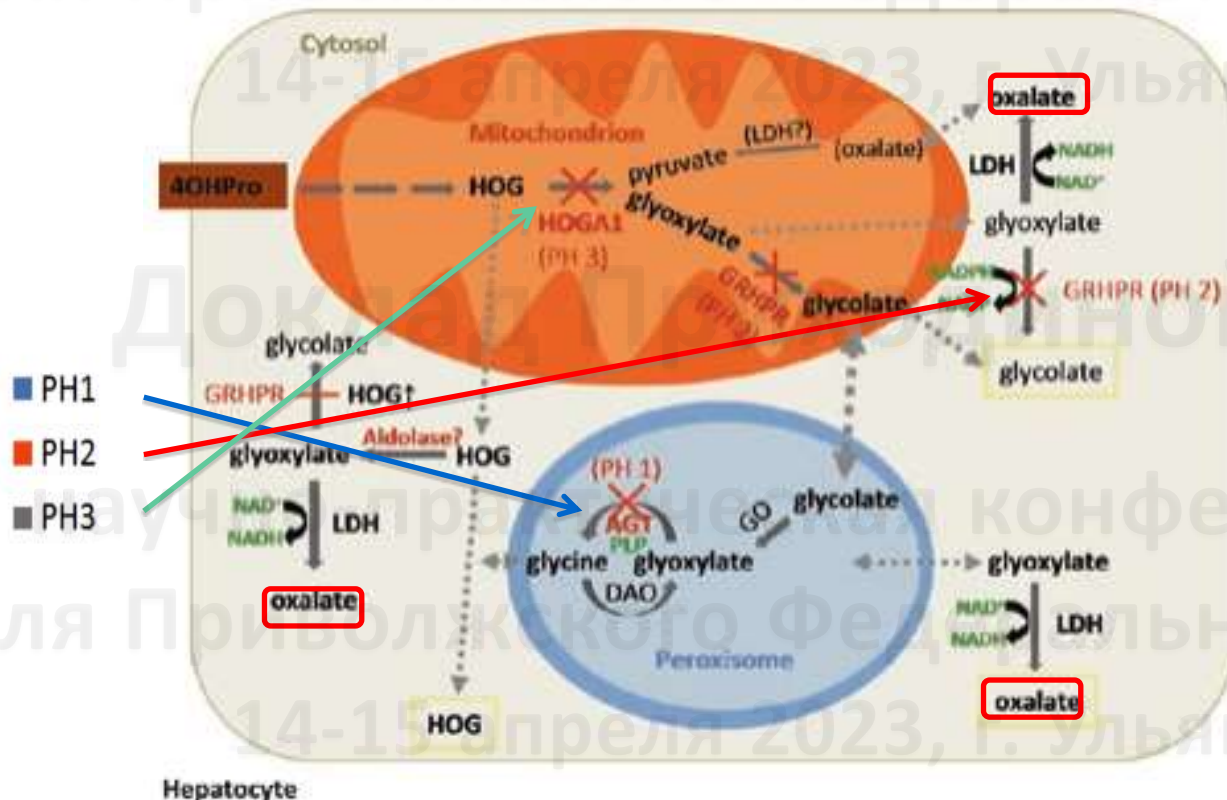
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева
РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

**XII научно-практическая конференция РДО
для Приволжского Федерального Округа
«Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии»**

г. Ульяновск
14-15 апреля 2024 г.

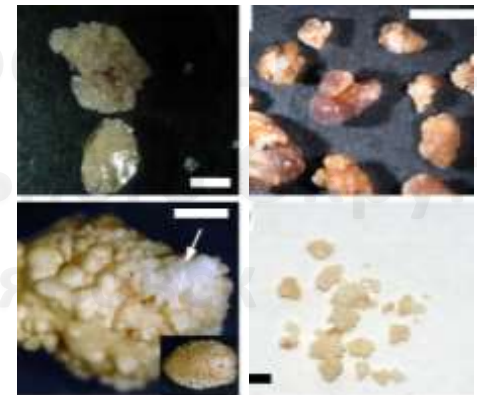
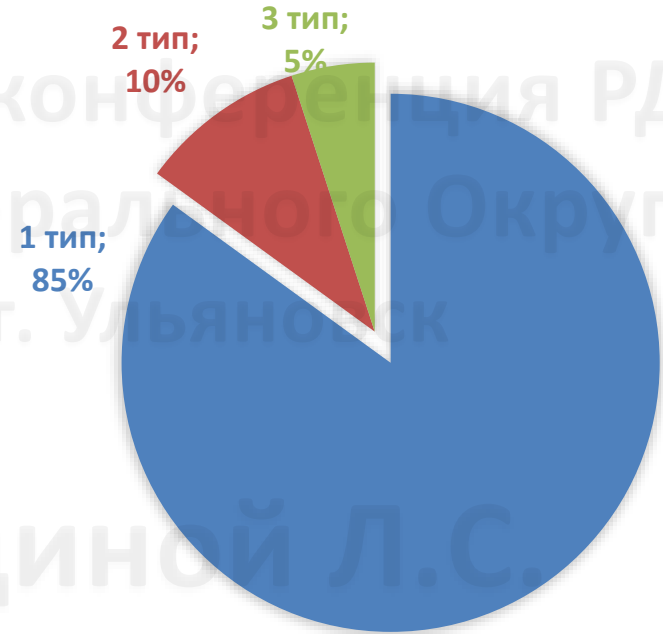
Первичная гипероксалурия

Первичная гипероксалурия – группа редких аутомно-рецессивных заболеваний вследствие генетически-опосредованного нарушения метаболизма глиоксилата в печени с гиперпродукцией оксалатов, формированием нефрокальциноза/уролитиаза и прогрессированием в ХБП-5 более чем у 70% пациентов.

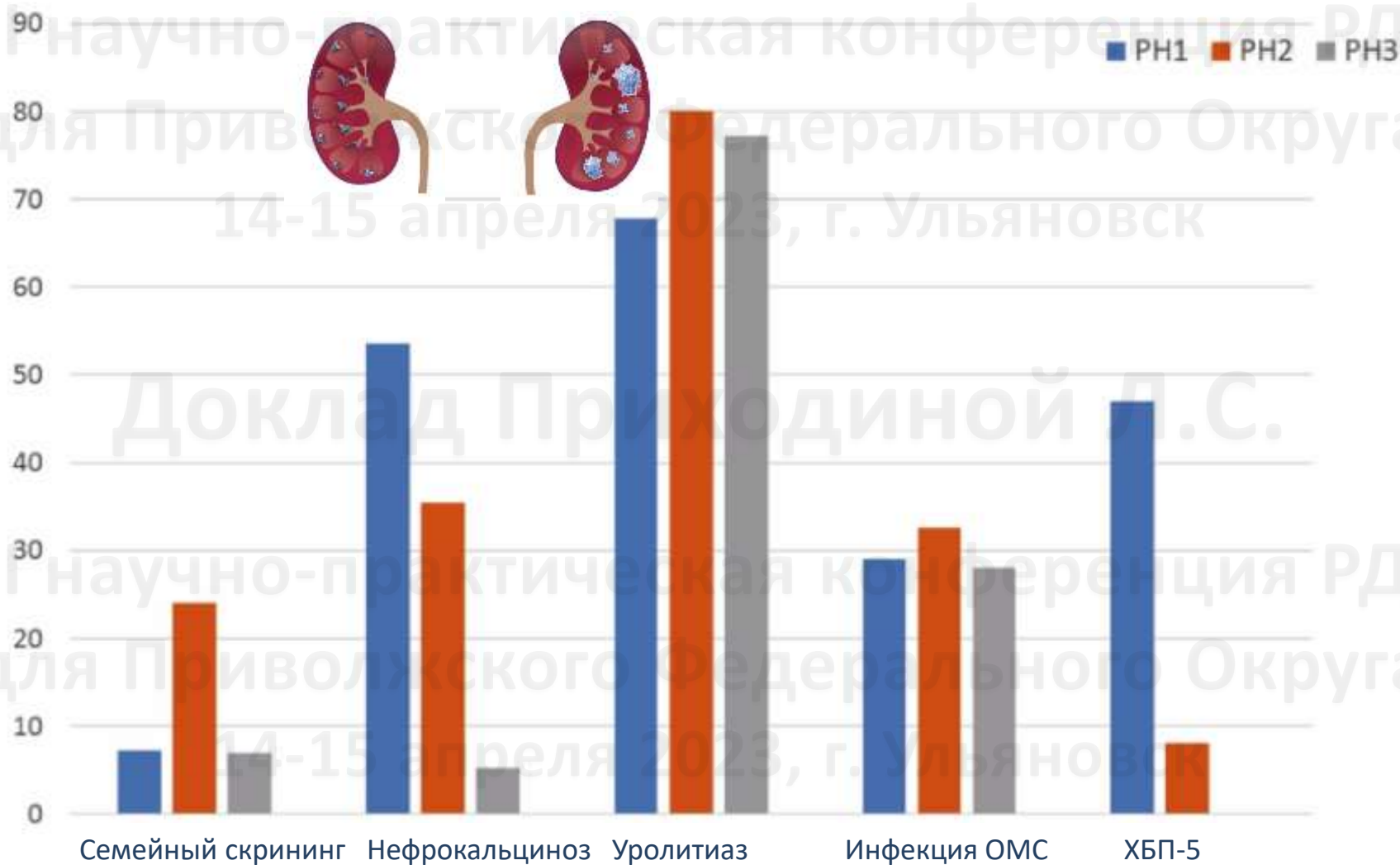


Первичная гипероксалурия: эпидемиология

- **Заболеваемость:**
~ 1-2 : 10 000 в год
- **Распространенность:**
~ 1-9 : 1 000 000 населения
- **В мире:** ~7 000 пациентов
- **М : Ж = 1 : 1**
- **ХБП-5:** ~ у 70% пациентов
- **В структуре ХБП-5 у детей:** ~ 1.1%



Первичная гипероксалурия: клиническая манифестация (OxalEurope, 2017; n=947)

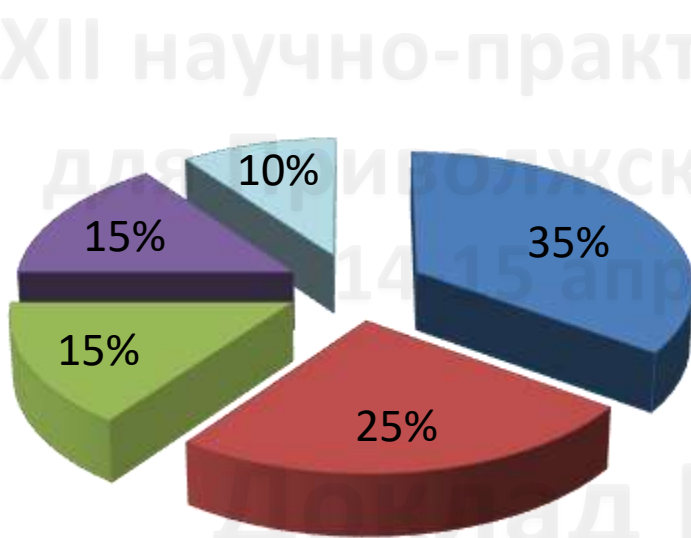


Первичная гипероксалурия:

возраст первых симптомов (OxalEurope, 2017; n=947)



Первичная гипероксалурия тип 1: клинические варианты



■ **Инфантильная форма (дети до 1 года):**

- Нефрокальциноз: 91%
- Недостаточная прибавка массы тела: 22%
- Инфекция ОМС: 21%
- **ХБП-5 на 1-м году жизни**

■ **Ювенильная форма (дети старше 1 года):**

- Возвратный уролитиаз: 84%
- Нефрокальциноз: 41%
- ↓ СКФ

■ **Взрослые:**

- Уролитиаз с редким отхождением камней
- ХБП-5 при диагностике: 50%

■ **После изолированной трансплантации почки** (возврат заболевания в трансплантате)

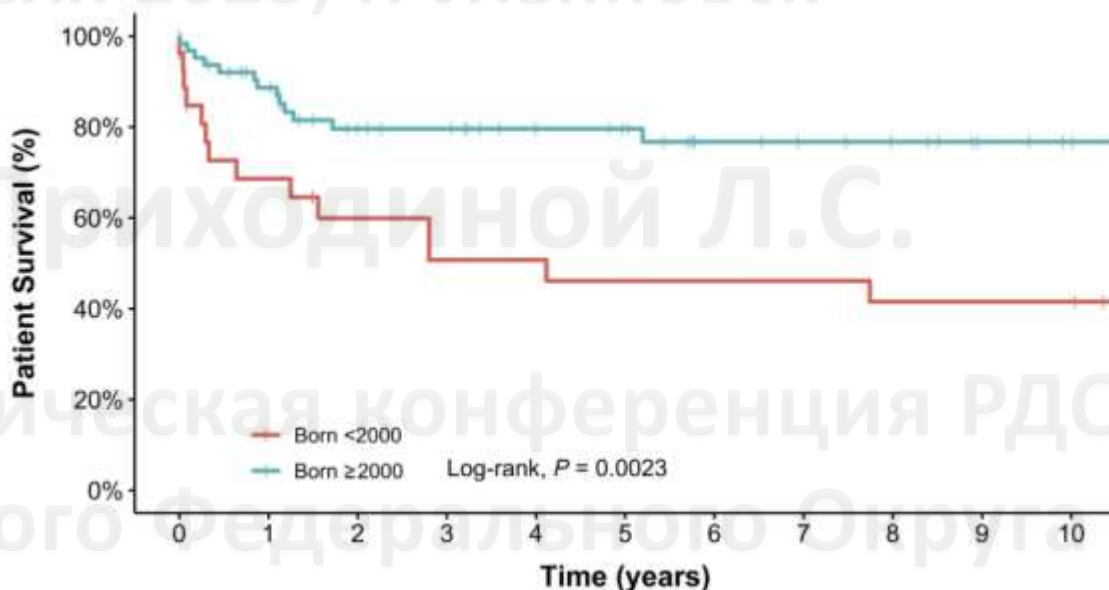
■ **При семейном скрининге** (бессимптомно)

Improved Outcome of Infantile Oxalosis Over Time in Europe: Data From the OxalEurope Registry



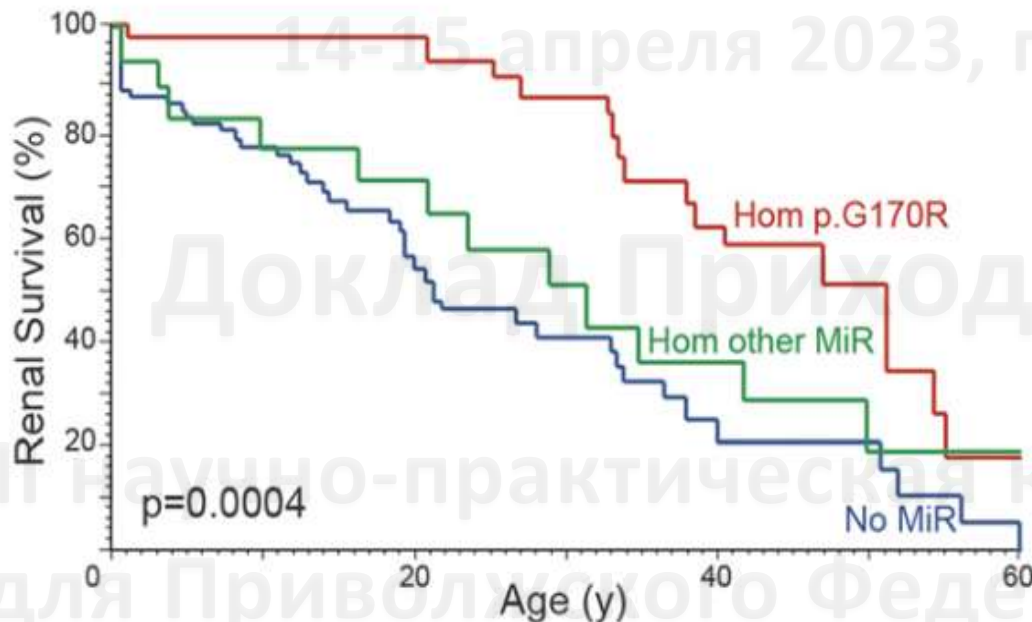
Lisa J. Deesker¹, Sander F. Garrelfs¹, Giorgia Mandrile^{2,3}, Michiel J.S. Oosterveld¹, Pierre Cochat⁴, Georges Deschênes⁵, Jérôme Harambat⁶, Sally-Anne Hulton⁷, Asheeta Gupta⁷, Bernd Hoppe⁸, Bodo B. Beck^{9,10}, Laure Collard¹¹, Rezan Topaloglu¹², Larisa Prikhodina¹³, Eduardo Salido¹⁴, Thomas Neuhaus¹⁵, Jaap W. Groothoff¹ and Justine Bacchetta⁴

N=95
 Возраст ХБП-5: 0,4 года
 Системный оксалоз: 96%
 Летальный исход: 30% в 1,4 года



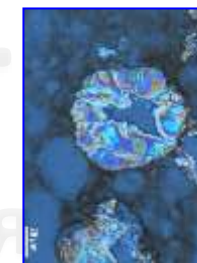
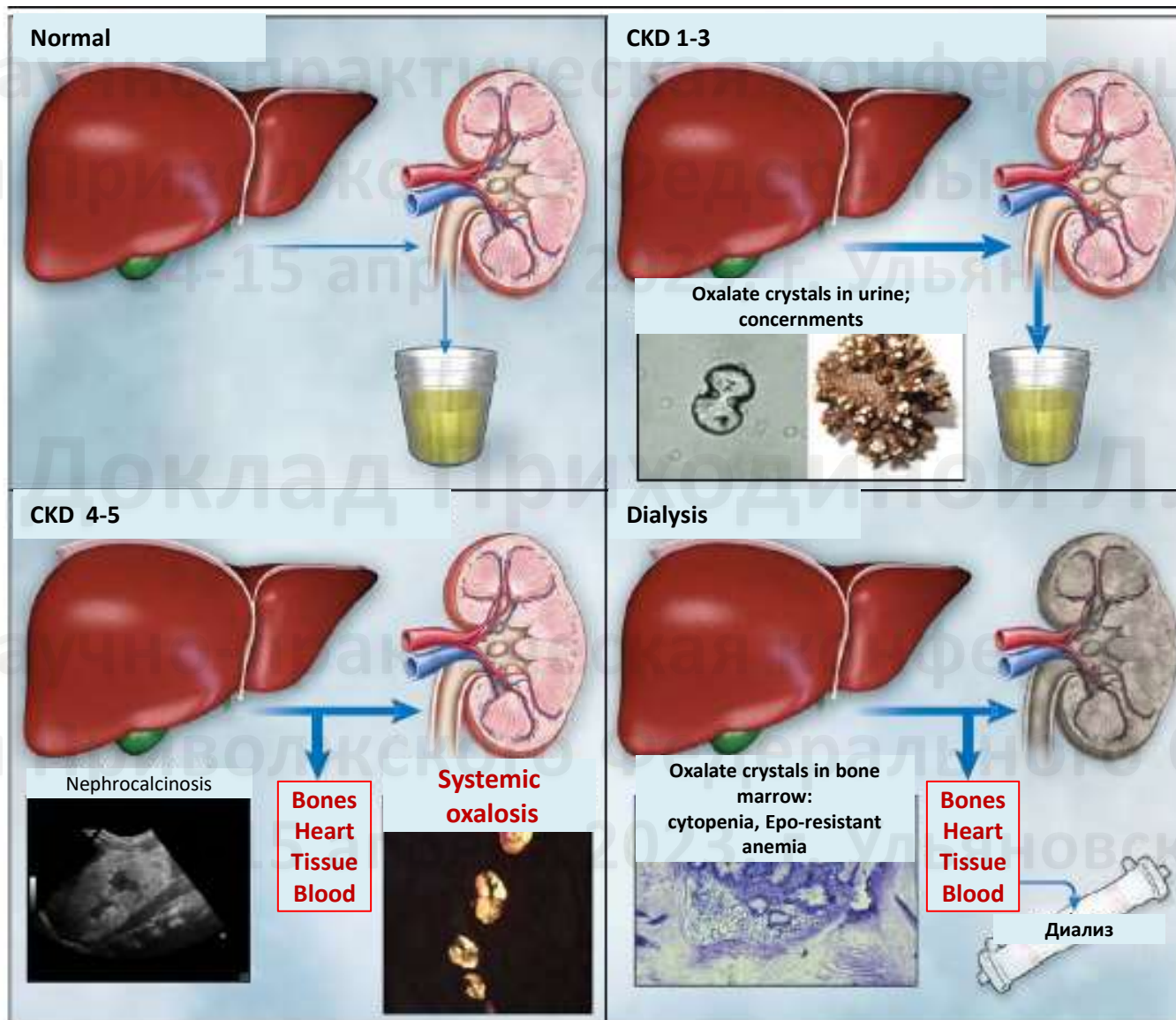
Первичная гипероксалурия тип 1: генотип-фенотипические ассоциации

- Эффективность терапии витамином B6:
патогенные *AGXT* варианты **p.Gly170Arg**, p.Ile244Thr, p.Phe152Ile, p.Gly41Arg
- Широкая внутрисемейная фенотипическая вариабельность



No MiR	54% (22)	21% (5)	
Hom other MiR	72% (11)	36% (5)	19% (1)
Hom p.G170R	97% (30)	61% (14)	17% (2)

Первичная гипероксалурия тип 1: стадии заболевания



Первичная гипероксалурия тип 2

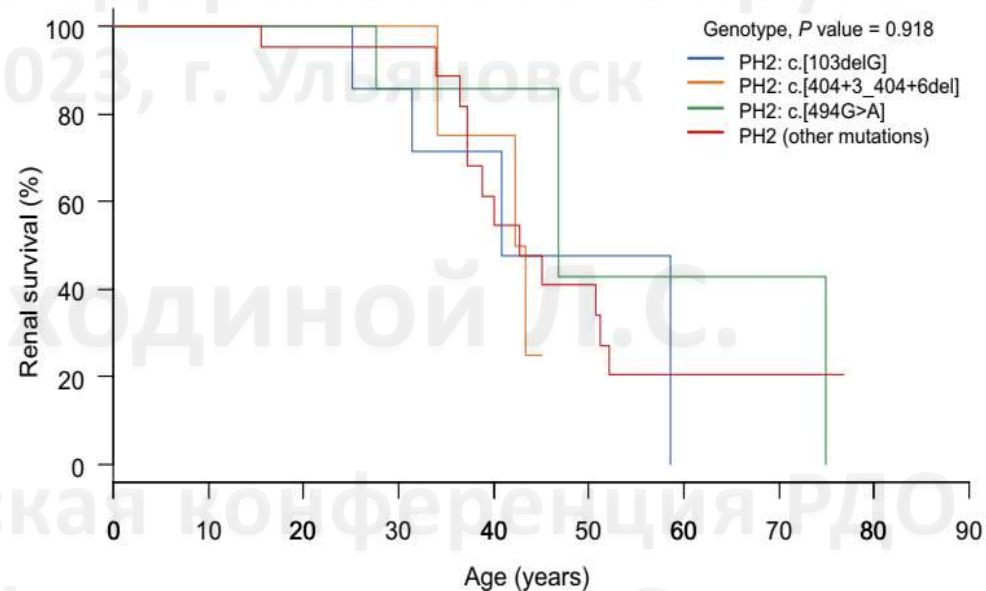
Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and require careful follow-up

Check for updates

OPEN

Sander F. Garrelfs¹, Gill Rumsby², Hessel Peters-Sengers³, Florian Erger⁴, Jaap W. Groothoff¹, Bodo B. Beck⁴, Michiel J.S. Oosterveld¹, Alessandra Pelle⁵, Thomas Neuhaus⁶, Brigitte Adams⁷, Pierre Cochat⁸, Eduardo Salido⁹, Graham W. Lipkin¹⁰, Bernd Hoppe¹¹ and Sally-Anne Hulton¹²; on behalf of the OxalEurope Consortium

- Ретроспективное мультицентровое исследование (n=101)
- Период наблюдения: 12.4 лет
- **Возраст первых симптомов: 3.2 г**
- **Возраст диагностики: 8 лет**
- **Уролитиаз: 83% пациентов**
- Нефрокальциноз: 35%
- Рецидивирующая инфекция ОМС: 32.1%
- **Бессимптомное течение (семейный скрининг): 22%**
- **Нормальная экскреция оксалатов с мочой:**
 - 10% разовая порция
 - <4% суточная



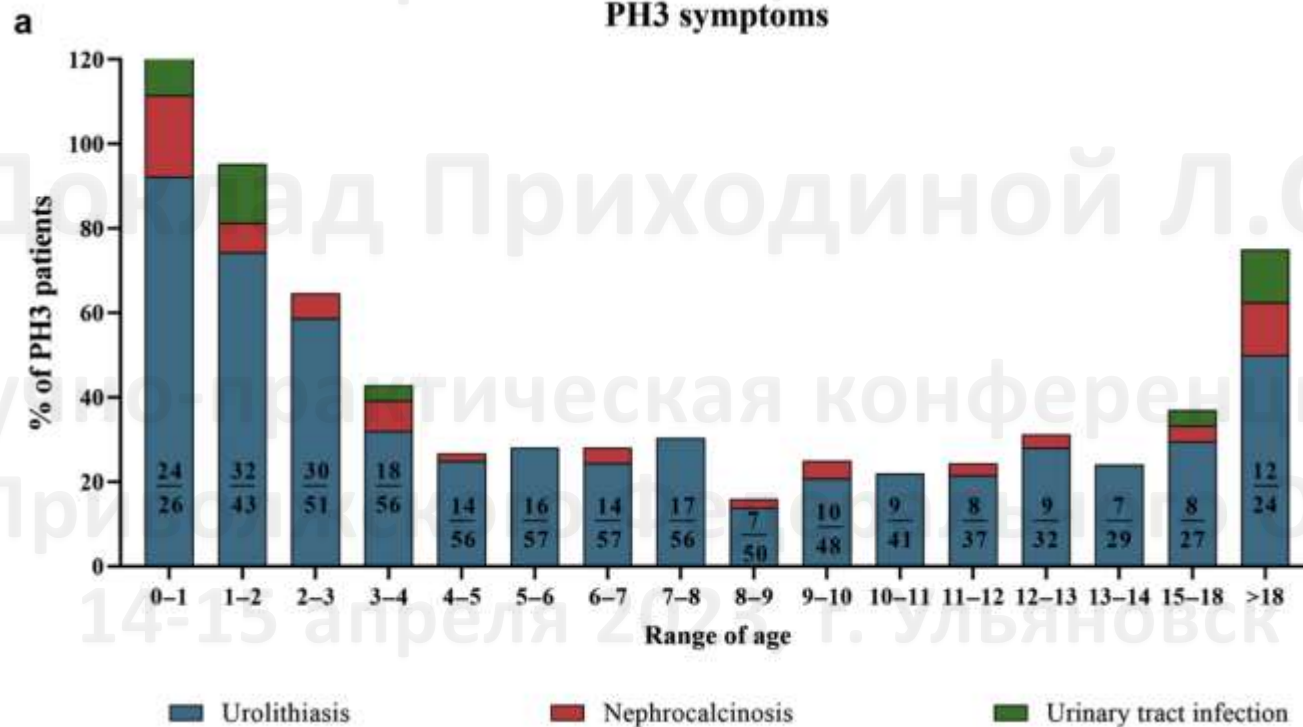
- ХБП 2: 16.9%
 - ХБП 3: 6.7%
 - ХБП 4: 2.2%
 - **ХБП 5: 24.7%**
- 50.5% пациентов

- **Возраст ХБП-5: 40.4 (30.4; 47.8) лет**

Первичная гипероксалурия тип 3 (OxalEurope, n=95)

- 37% пациентов >18 лет
- Возраст манифестации: 1.9 лет
- Возраст диагностики: 6.3 лет
- Уролитиаз:
70% детей, 50% взрослых
- Период наблюдения: 6 лет

Исходы:
ХБП2+: 21% пациентов



Методы диагностики первичной гипероксалурии

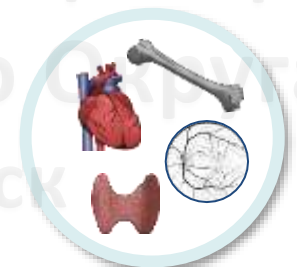
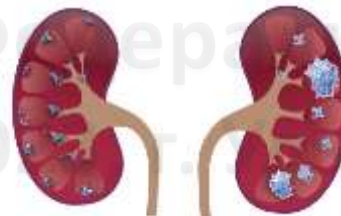
Основной метод:

- Молекулярно-генетическое исследование:
мутации в генах *AGXT*, *GRHPR*, *HOGA*



Дополнительные лабораторные и инструментальные методы:

- Определение экскреции оксалатов в моче при $\text{pСКФ} \geq 90$ мл/мин/1,73 м²
- Определение уровня оксалатов в крови при $\text{pСКФ} < 90$ мл/мин/1,73 м²
- Медуллярный нефрокальциноз/уролитиаз при УЗИ почек
- Химический состав конкремента
- Клинические проявления системного оксалоза при 1-м типе с $\text{pСКФ} < 60$ мл/мин/1,73 м²



Первичная гипероксалурия: клинические практические рекомендации (ERKNet, OxalEurope - 2023)

Система оценки уровня доказательств и определения силы рекомендаций

Совокупное качество доказательств	Преобладание пользы или вреда	Польза или вред сбалансированы
Уровень А <ul style="list-style-type: none"> Меры: проведенные исследования с хорошим дизайном, мета-анализы на подходящих популяциях Диагнозы: независимые исследования «золотого стандарта» на подходящих популяциях 	Сильная рекомендация А, сильная рекомендация	Слабая рекомендация (основана на балансе пользы или вреда)
Уровень В <ul style="list-style-type: none"> Диагностические исследования с незначительными ограничениями, последовательные выводы из нескольких обсервационных исследований 	В, умеренная рекомендация	В, слабая рекомендация
Уровень С <ul style="list-style-type: none"> Одно или несколько обсервационных исследований или несколько исследований с противоречивыми выводами или большими ограничениями 	С, умеренная рекомендация	С, слабая рекомендация
Уровень D <ul style="list-style-type: none"> Мнение экспертов, клинические описания случаев, обоснование на теоретической основе 	Слабая рекомендация (основана на доказательствах низкого уровня)	Никакие рекомендации не могут быть сделаны
Уровень X <ul style="list-style-type: none"> Исключительная ситуация, когда валидирующие исследования не могут быть выполнены и явно преобладание пользы или вреда 	Умеренная рекомендация Сильная рекомендация Неклассифицированный уровень	

Первичная гипероксалурия - диагностика: клинические практические рекомендации (2023)

- Рекомендуется проведение генетического исследования всем пациентам с подозрением на первичную гипероксалурию с последующим генетическим консультированием семьи.
Уровень достоверности доказательств А, сильная рекомендация
- Рекомендуется определять экскрецию оксалатов с мочой в пересчете на креатинин (разовая порция) или на стандартную поверхность тела ребенка в сутки.
Уровень достоверности доказательств А, сильная рекомендация
- Рекомендуется для клинической диагностики первичной гипероксалурии определять экскрецию оксалатов с мочой, по крайней мере, в 2-х анализах.
Уровень достоверности доказательств В, сильная рекомендация
- Рекомендуется проводить подкисление образцов мочи ($\text{pH} < 2$) для оценки уровня оксалатов в лаборатории в течение 24 ч, при условии, что образец после сбора хранится при температуре 4 °С.
Уровень достоверности доказательств В, умеренная рекомендация
- Рекомендуется использовать возрастные референсные значения при интерпретации соотношения оксалатов и креатинина в моче.
Уровень достоверности доказательств В, сильная рекомендация
- Рекомендуется измерять уровень оксалатов в крови только у пациентов с ХБП 4-5 стадий
Уровень достоверности доказательств А, сильная рекомендация

Возрастные референсные значения уровня оксалатов в моче и крови

Суточная экскреция оксалатов с мочой (с 2 лет):

<0.5 ммоль/1.73 м²/24ч;
<45 мг/1.73 м²/24ч

Оксалаты в крови:

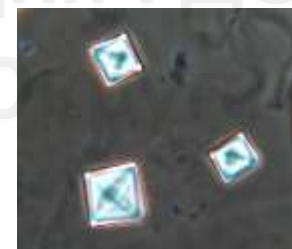
<10 μмоль/л

Оксалаты/креатинин в крови:

<0.19 μмоль/μмоль

Экскреция в разовой порции мочи:

Возраст	Оксалаты/креатинин		Гликолат/креатинин (ммоль/ммоль)
	(ммоль/ммоль)	(мг/мг)	
< 6 мес	<0,37	<0,29	<0,4
6 мес - 2 г	<0,25	<0,20	<0,36
2 - 5 лет	<0,13	<0,11	<0,25
5 - 12 лет	<0,07	<0,063	<0,19
> 12 лет	<0,04	<0,048	<0,1



Hoppe B. *Kidney Int* 2009;
Belostotsky R. *Am J Human Genet* 2010;
Beck BB., Hoppe B. In: *Pediatric Kidney Disease*. Ed. Geary DF, Schaefer F. 2016

Инфантильный оксалоз - диагностика: клинические практические рекомендации (2023)

- Инфантильный оксалоз определяется при ХБП-5D у детей в возрасте до 1 года вследствие первичной гипероксалурии тип 1.
Уровень достоверности доказательств X, сильная рекомендация
- Предлагается проводить рентгенографию костей только в случае появления симптомов.
Уровень достоверности доказательств C, умеренная рекомендация
- Рекомендуются проводить офтальмоскопию при постановке диагноза и повторять исследование по мере необходимости.
Уровень достоверности доказательств B, сильная рекомендация
- Рекомендуются проводить ЭХОКГ при постановке диагноза и повторять не реже одного раза в год.
Уровень достоверности доказательств C, умеренная рекомендация

Первичная гипероксалурия – консервативная терапия: клинические практические рекомендации (2023)

- Рекомендуется быстро начать консервативную терапию у всех пациентов с подозрением на первичную гипероксалурию.
Уровень достоверности доказательств В, сильная рекомендация
- Рекомендуется начать гипергидратацию (3,5-4 л/сутки у взрослых; 2-3 л/м²/сутки у детей) у всех пациентов с подозрением на первичную гипероксалурию и сохранной функцией почек.
Уровень достоверности доказательств А-В, сильная рекомендация
- Рекомендуется пероральный прием цитрата калия (0,1-0,15 г/кг) у пациентов с сохранной функцией почек.
Уровень достоверности доказательств С, умеренная рекомендация
 - Блемарен *per os*
- Рекомендуется пациентам сбалансированное питание, избегая продуктов с высоким содержанием оксалатов.
Уровень достоверности доказательств D, слабая рекомендация
- Рекомендуется оценивать чувствительность к пиридоксину у всех пациентов с первичной гипероксалурией и титровать его дозу в зависимости от уровня экскреции оксалатов с мочой.
Уровень достоверности доказательств А, сильная рекомендация
 - Витамин В6 (пиридоксин): 5 мг/кг/24ч минимум 3 мес. Пиридоксин-чувствительность определяется при снижении экскреции оксалатов с мочой $\geq 30\%$

Первичная гипероксалурия –

диализ:

клинические практические рекомендации (2023)

- При отсутствии доступа или ответа на оксалат-снижающую терапию рекомендуется интенсифицированный гемодиализ, доза которого подбирается в зависимости от клинического состояния и уровня оксалатов в крови.

Уровень достоверности доказательств X, сильная рекомендация

- Рекомендуется использовать высокопоточный гемодиализатор (>1 м² капиллярной поверхности на 1 м² поверхности тела) с максимальным кровотоком (>150-200 см³/мин/м²) при проведении гемодиализа.

Уровень достоверности доказательств C, умеренная рекомендация

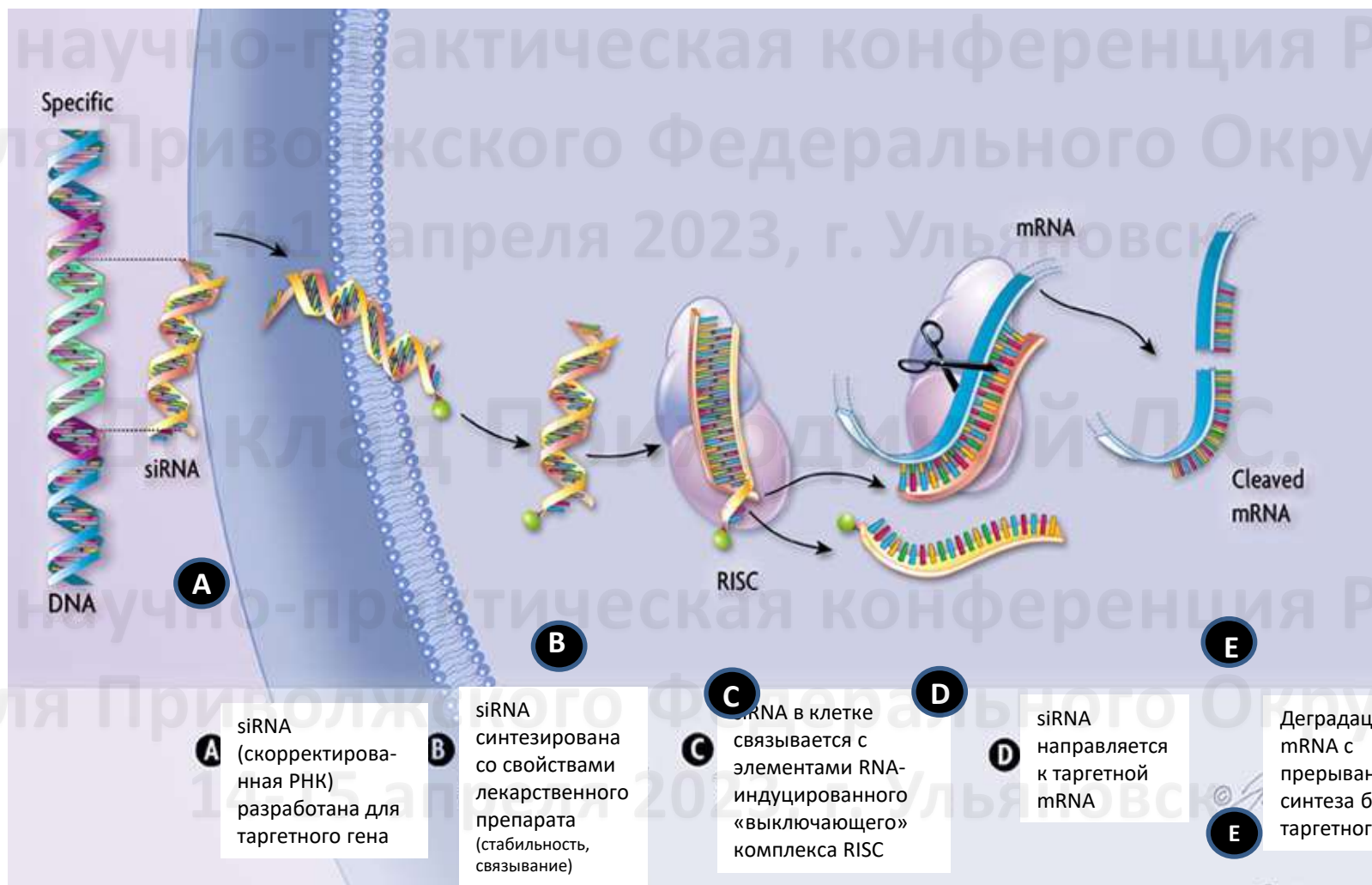
- Рекомендуется индивидуализировать режим диализа на основе клинического наблюдения (системный оксалоз) и уровня оксалатов в крови, стремясь поддерживать значения в диапазоне значений для пациентов с почечной недостаточностью без первичной гипероксалурии.

Уровень достоверности доказательств X, сильная рекомендация

Первичная гипероксалурия – трансплантация: клинические практические рекомендации (2023)

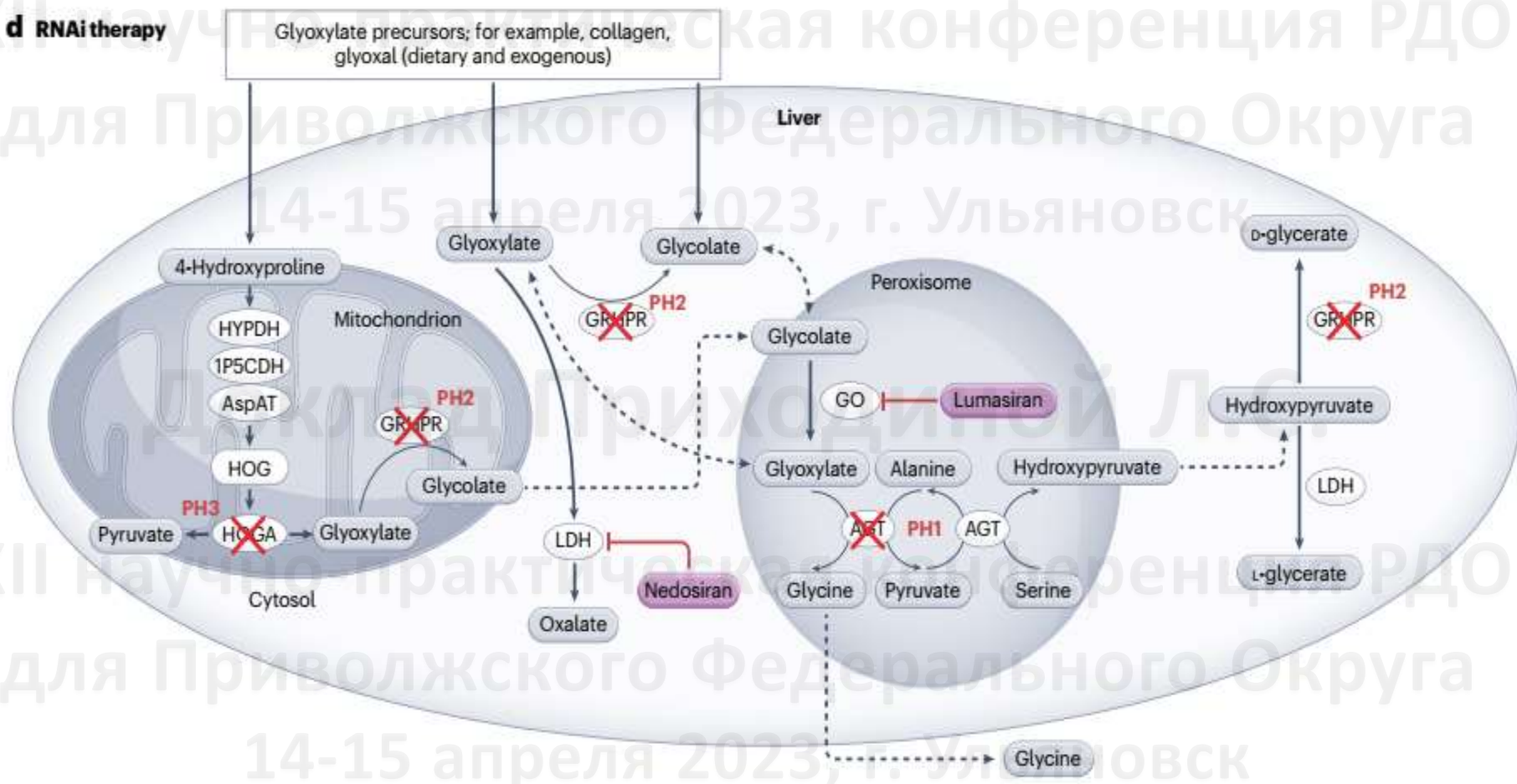
- Трансплантация печени при первичной гипероксалурии всегда должна проводиться с полным удалением нативной печени.
Уровень достоверности доказательств А, сильная рекомендация
- Стратегия последовательной или одновременной трансплантации печени и почки должна решаться исходя из клинической ситуации и предпочтений хирурга.
Уровень достоверности доказательств В, умеренная рекомендация
- Рекомендуется проводить комбинированную трансплантацию печени и почки у пациентов с первичной гипероксалурией тип 1 и сниженной рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², которые не отвечают на пиридоксин и не имеют доступа к терапии иРНК.
Уровень достоверности доказательств А, сильная рекомендация
- Трансплантация печени может быть выполнена пациентам с первичной гипероксалурией тип 2 и сниженной рСКФ <30 мл/мин/1,73 м².
Уровень достоверности доказательств С, умеренная рекомендация
- Изолированная трансплантация почки должна быть рассмотрена у пациентов с первичной гипероксалурией тип 1 с ХБП-5D, ассоциированной с гомозиготными пиридоксин-чувствительными мутациями.
Уровень достоверности доказательств В, сильная рекомендация

Механизм терапии иРНК при первичной гипероксалурии



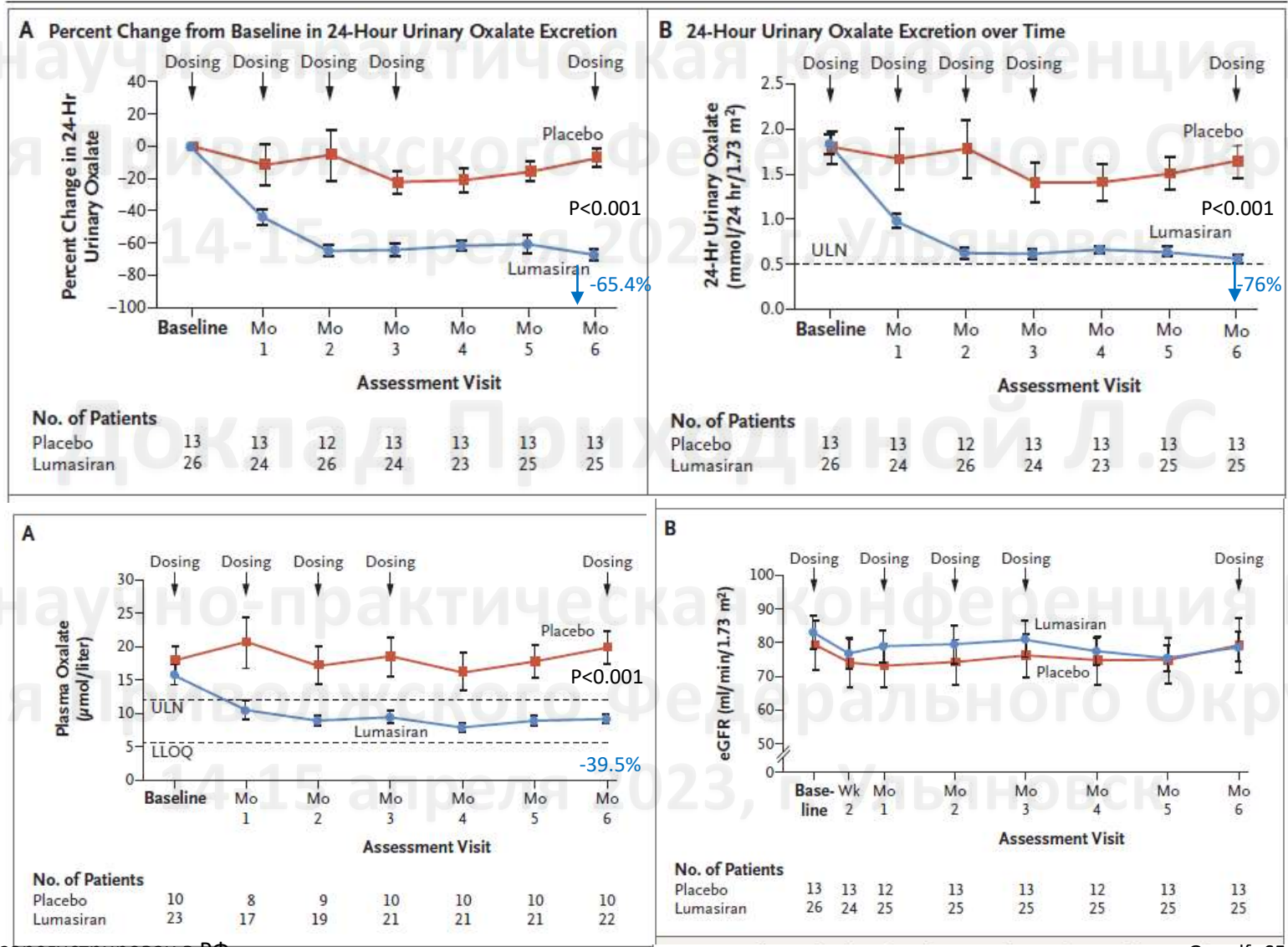
Механизм терапии иРНК при первичной гипероксалурии

d RNAi therapy



*Lumasiran и Nedosiran не зарегистрированы в РФ

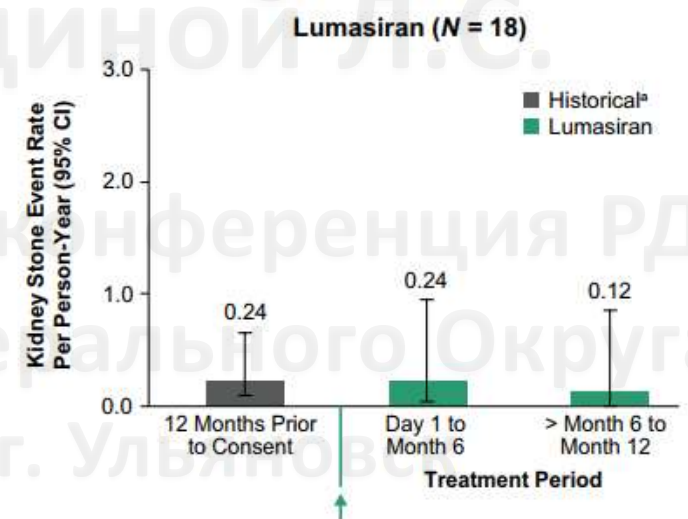
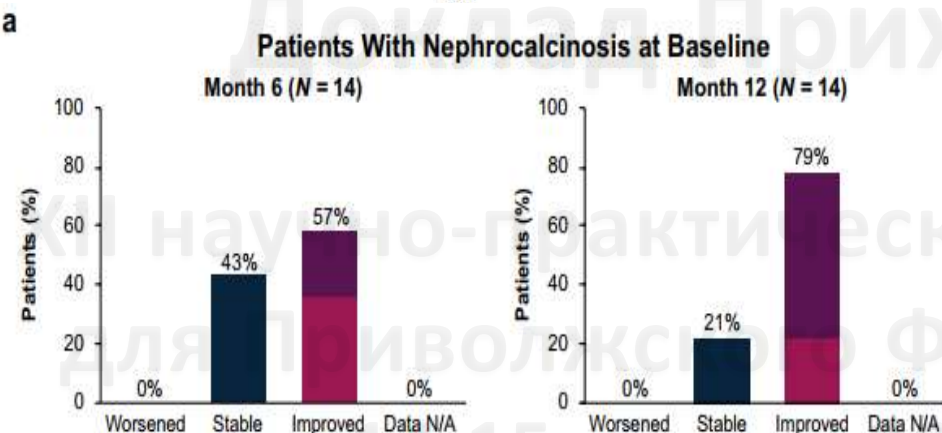
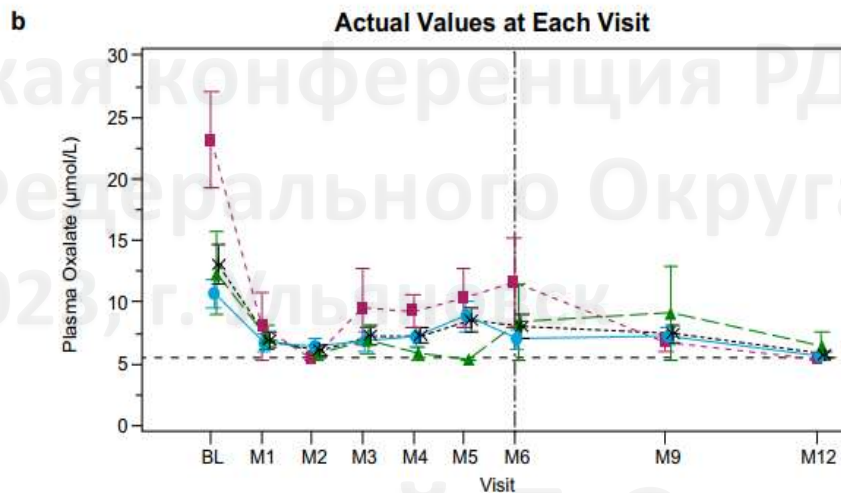
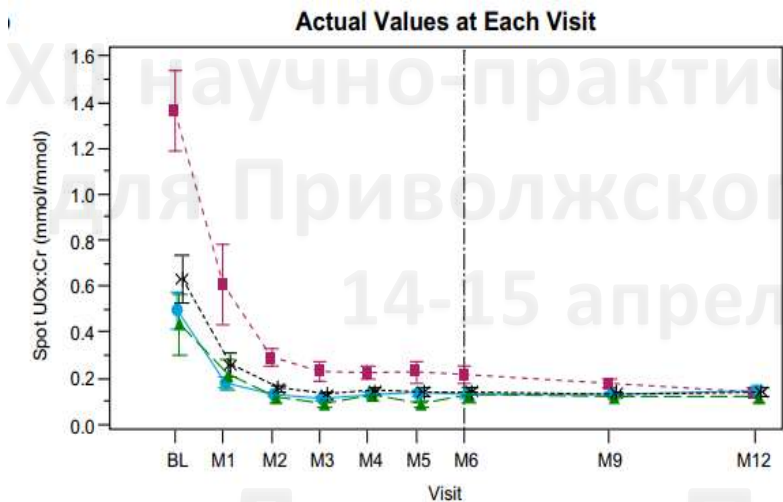
Эффективность терапии иРНК люмазираном при первичной гипероксалурии 1 типа (Illuminate A, n=39)



Lumasiran не зарегистрирован в РФ

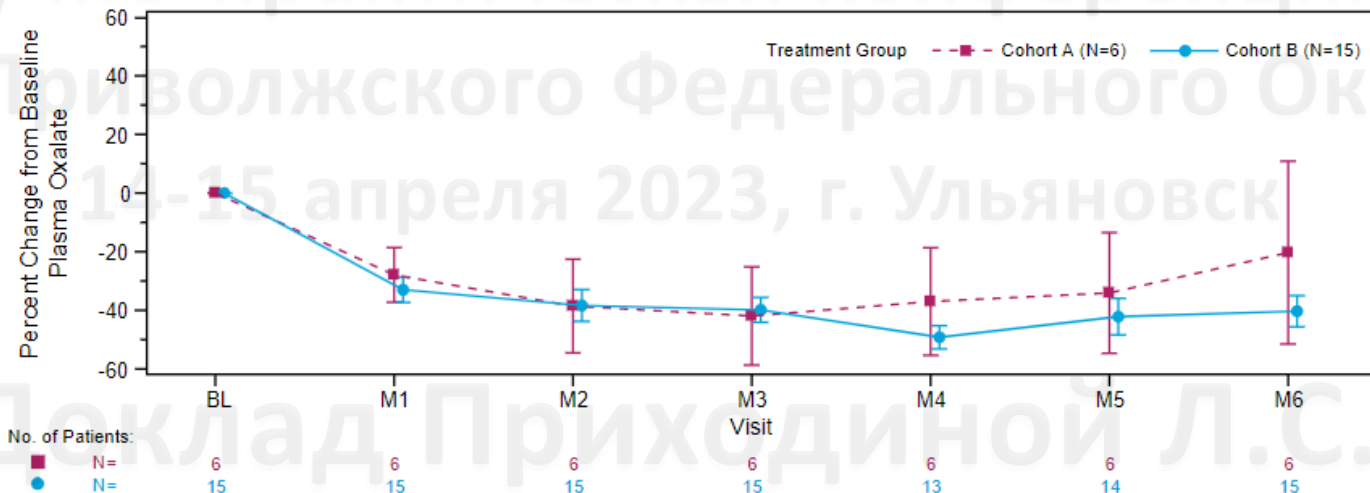
Garrelfs SF et al. NEJM 2021

Эффективность терапии иРНК люмазираном при первичной гипероксалурии 1 типа у детей (Illuminate B, n=18)

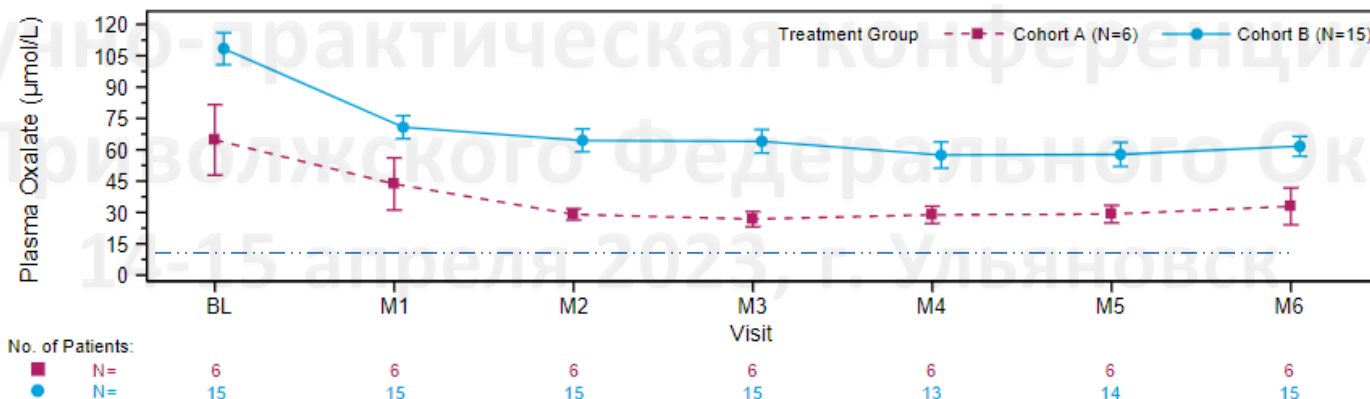


Эффективность терапии иРНК люмазираном при первичной гипероксалурии 1 типа с $\text{pСКФ} \leq 45$ мл/мин/1,73м² (Illuminate C, n=21)

A: Percent Change From Baseline at Each Visit



B: Actual Values at Each Visit

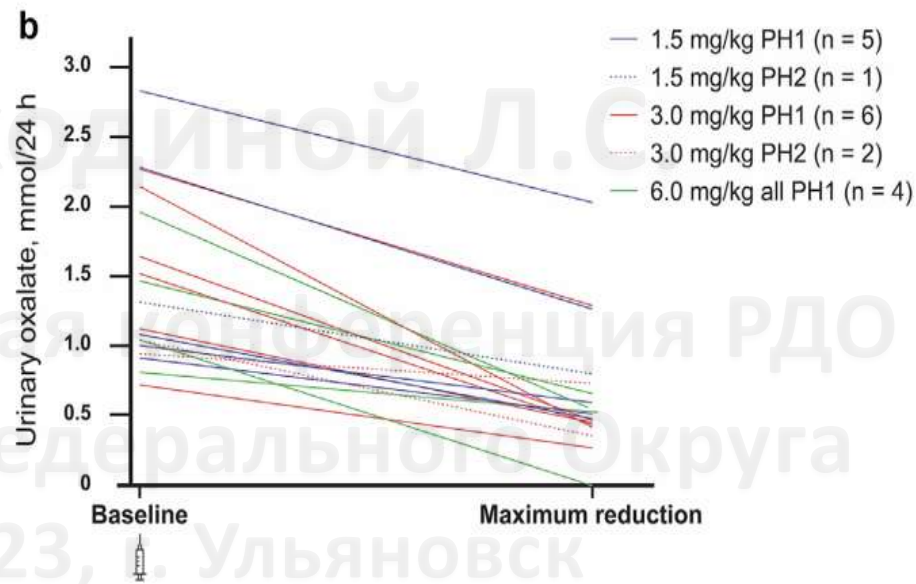
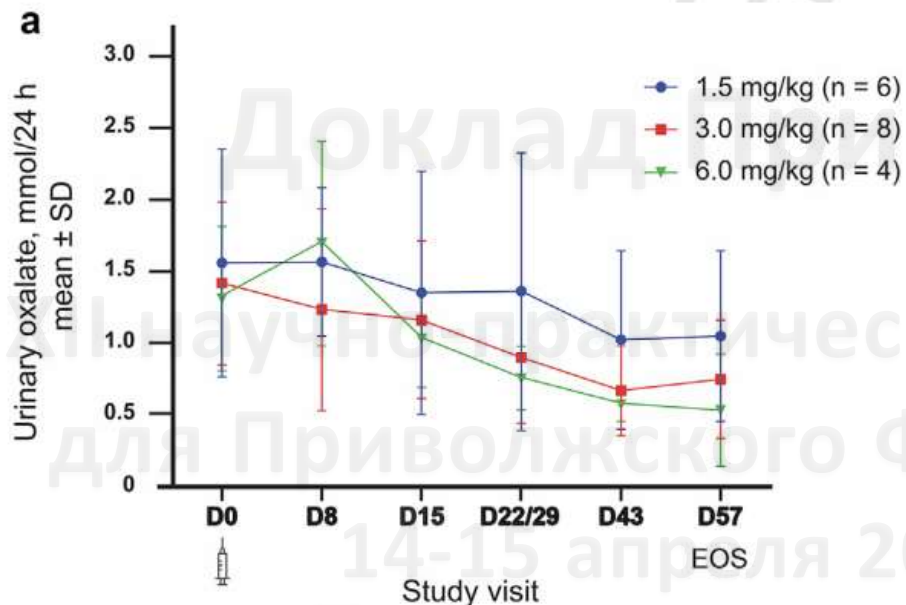


Недозиран* при первичной гипероксалурии (1/2)

РНУОХ, 1 фаза:

Оценка безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики п/к введений

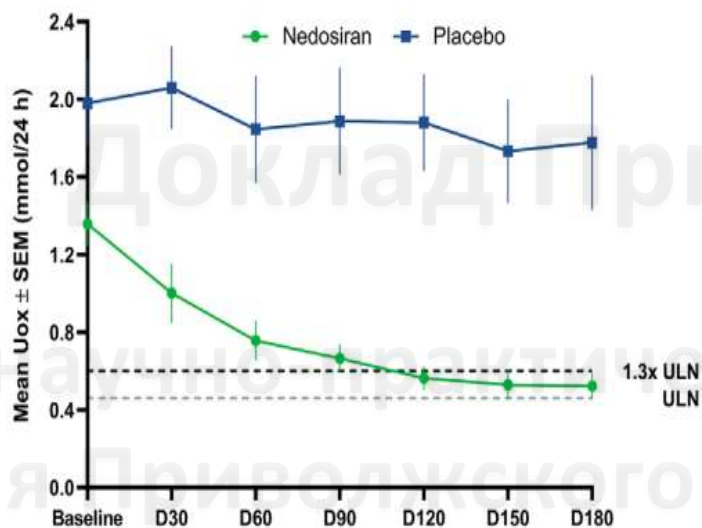
- Здоровые взрослые (n=25)
- Взрослые пациенты с PH1 или PH2 (n=18)
- Фиксированная ежемесячная доза 160 мг п/к
- Среднее максимальное снижение $U_{ox}/24ч$: 55% (57 сут)
- У 67% пациентов экскреция $U_{ox}/24ч$ в пределах нормы



Недозиран* при первичной гипероксалурии (2/2)

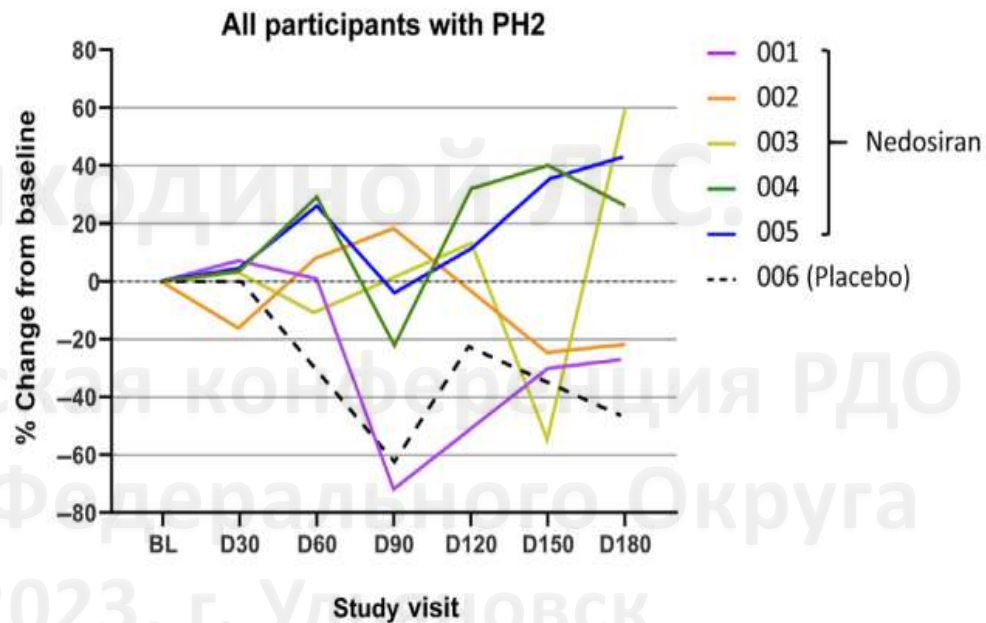
РНУОХ, 2 фаза:

- Пациенты с PH1 (n=29) и PH2 >6 лет (n=6) и pСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73м²
- Placebo (n=12)
- П/к 160 мг 1 раз в месяц - курс 6 мес




Nedosiran sample size
Placebo sample size

Baseline	17	15	13	16	14	15	16
D30	11	9	9	9	9	9	10



Первичная гипероксалурия – иРНК терапия (1/2): клинические практические рекомендации (2023)

- Эффективность терапии иРНК следует соизмерять с ее потенциальными долгосрочными рисками у пациентов с первичной гипероксалурией тип 1.
Уровень достоверности доказательств X, сильная рекомендация
- Рекомендуется назначение терапии иРНК пациентам:

 1. с генетически подтвержденной первичной гипероксалурией тип 1 любого возраста И
 2. с пиридоксин-нечувствительными мутациями без биохимического ответа на пиридоксин И
 3. с повышенной экскрецией оксалатов с мочой в 1,5 раза выше верхней референсной границы И
 4. с фенотипом первичной гипероксалурии тип 1 с уролитиазом И/ИЛИ нефрокальцинозом И/ИЛИ почечной недостаточностью.**Уровень достоверности доказательств B, сильная рекомендация**
- Рекомендуется назначение терапии иРНК пациентам:
 1. с генетически подтвержденной первичной гипероксалурией тип 1 любого возраста с пиридоксин-нечувствительными мутациями и рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²
ИЛИ
 2. с ХБП-5D и подозрением на первичную гипероксалурию тип 1 на основании повышенного уровня оксалатов и гликолата в крови в ожидании генетического подтверждения.**Уровень достоверности доказательств B, сильная рекомендация**

Первичная гипероксалурия – иРНК терапия (2/2): клинические практические рекомендации (2023)

- Предлагается назначение терапии иРНК пациентам:
 1. с генетически подтвержденной первичной гипероксалурией тип 1 любого возраста И
 2. с частичной чувствительностью к пиридоксину до уровня оксалатов в моче >1,5 раза от верхней границы нормы И
 3. с фенотипом первичной гипероксалурии тип 1 с уролитиазом И/ИЛИ нефрокальцинозом И/ИЛИ почечной недостаточностью.

Уровень достоверности доказательств В, умеренная рекомендация

- Предлагается назначение терапии иРНК пациентам:
 1. с генетически подтвержденной первичной гипероксалурией тип 1 И
 2. с биохимически установленной невосприимчивостью к пиридоксину ИЛИ у пациентов с пиридоксин-нечувствительными мутациями И
 3. с экскрецией оксалатов с мочой в 1,5 раза превышающей верхнюю границу нормы И
 4. без клинического фенотипа заболевания

Уровень достоверности доказательств С, слабая рекомендация

Первичная гипероксалурия: алгоритм терапии

