



ПЕРВИЧНАЯ ГИПЕРОКСАЛУРИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ



Л.С. Приходина

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
имени академика Ю.Е. Вельтищева, г. Москва, Россия



РДО

XII Общероссийская конференция "РДО - 20 лет"
Москва, 18 – 20 октября 2018 г.

Первичная гипероксалурия

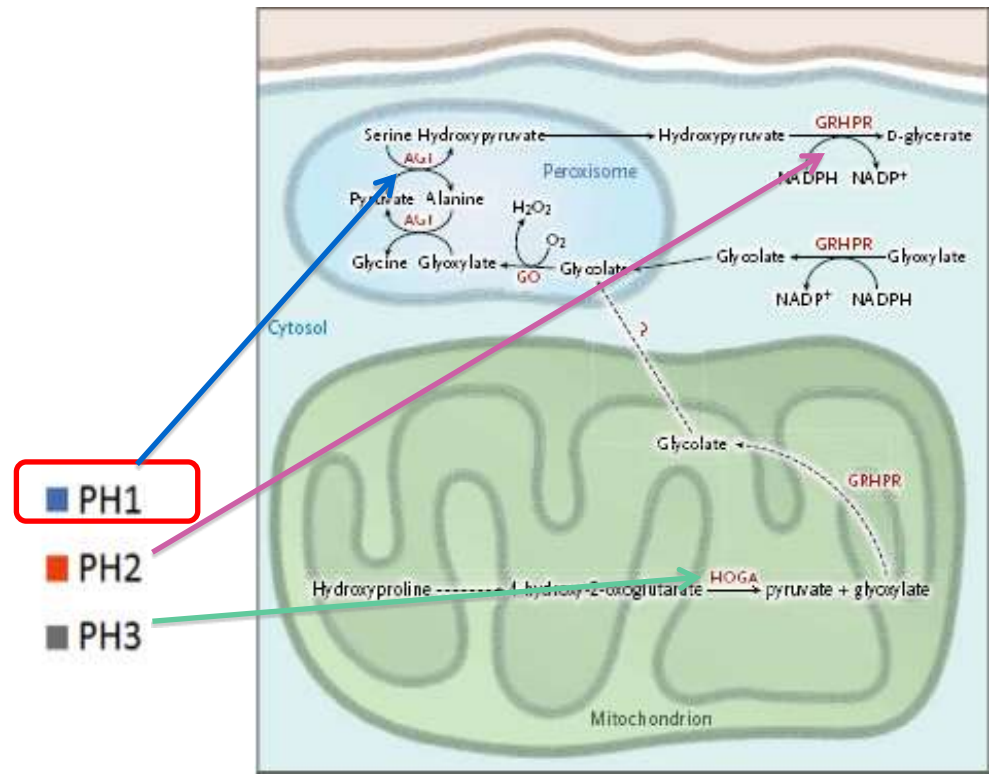
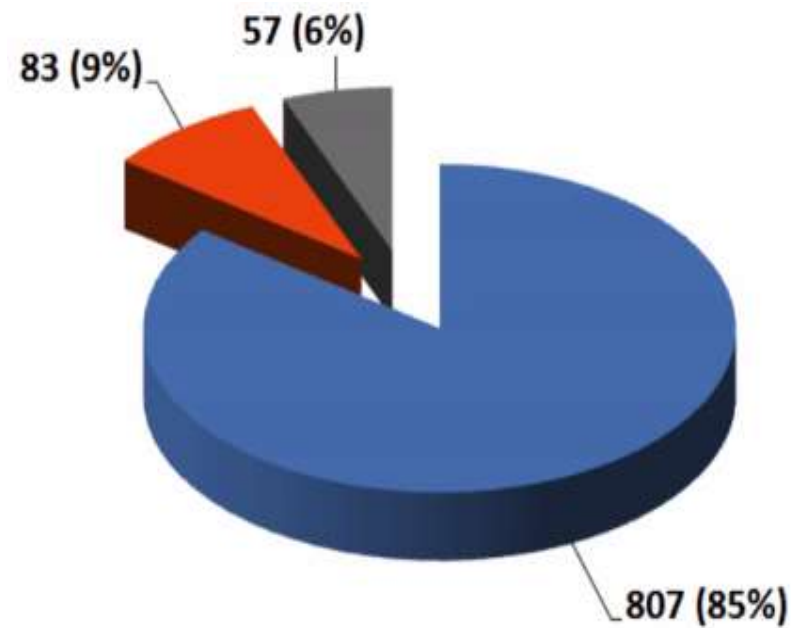
Группа ультра-редких аутосомно-рецессивных заболеваний с повышенной продукцией оксалатов вследствие нарушенного синтеза ферментов печени с развитием нефрокальциноза и/или уролитиаза, прогрессирующим в хроническую почечную недостаточность при типах 1 и 2.

- **Заболеваемость гипероксалурией 1 типа:**
1 : 120 000 новорожденных в год в Европе
- **Распространенность гипероксалурии 1 типа:**
1-3 : 1 000 000 населения в Европе и Северной Америке
- **В мире:** 5 000 пациентов с гипероксалурией
- **В структуре ХПН у детей:** 1.1%

Первичная гипероксалурия

3 типа первичной гипероксалурии:

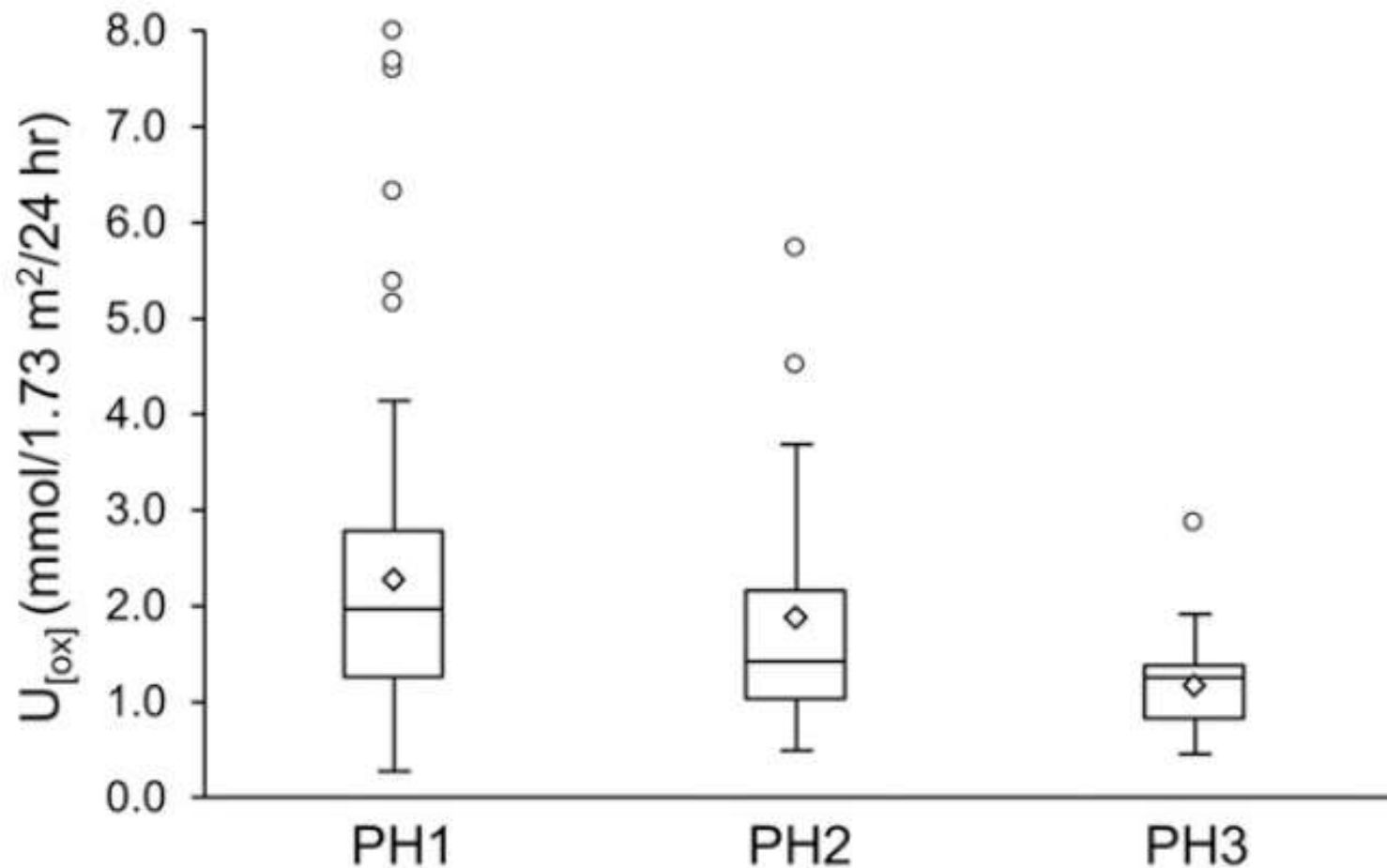
European Hyperoxaluria Consortium
OxalEurope, 2017 (n=947)



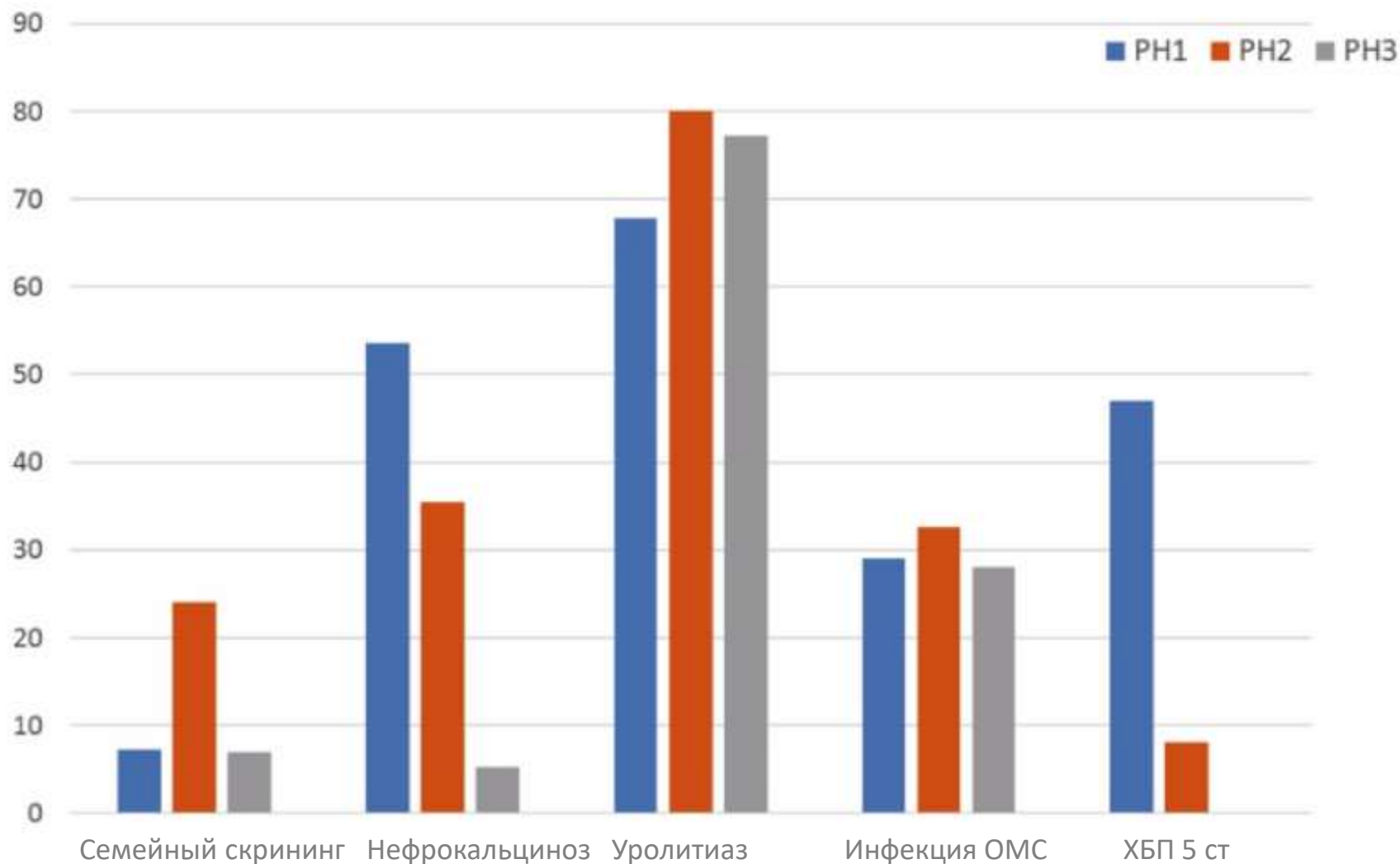
Первичная гипероксалурия

	Тип 1	Тип 2	Тип 3
Ген	AGXT (MIM #259900) Purdue P., 1991	GRHPR (MIM #260000) Cramer SD, 1999; Rumsby G., Cregeen D.P., 1999	HOGA1 (MIM #613616) Belostotsky R., 2010
Локализация	2q37.3 (>200 мутаций)	9p13.2 (>40 мутаций)	10q24.2 (>30 мутаций)
Возраст манифестации	Дети до 18 лет (>80%)	Дети, взрослые	Дети, взрослые
Клиническая картина	Нефрокальциноз, уролитиаз, ХПН	Уролитиаз, ХПН у детей редко	Уролитиаз, ХПН?
Лабораторная диагностика	↑ экскреция Ох/Сr, гликолата	↑ экскреция Ох/Сr, L-глицерата	↑ экскреция Ох/Сr, гликолевая ацидурия
Терапия	Пиридоксин	?	?
Заместительная почечная терапия	Тх печени (изолированная, комбинированная)	Тх печени? Изолированная Тх почки?	?

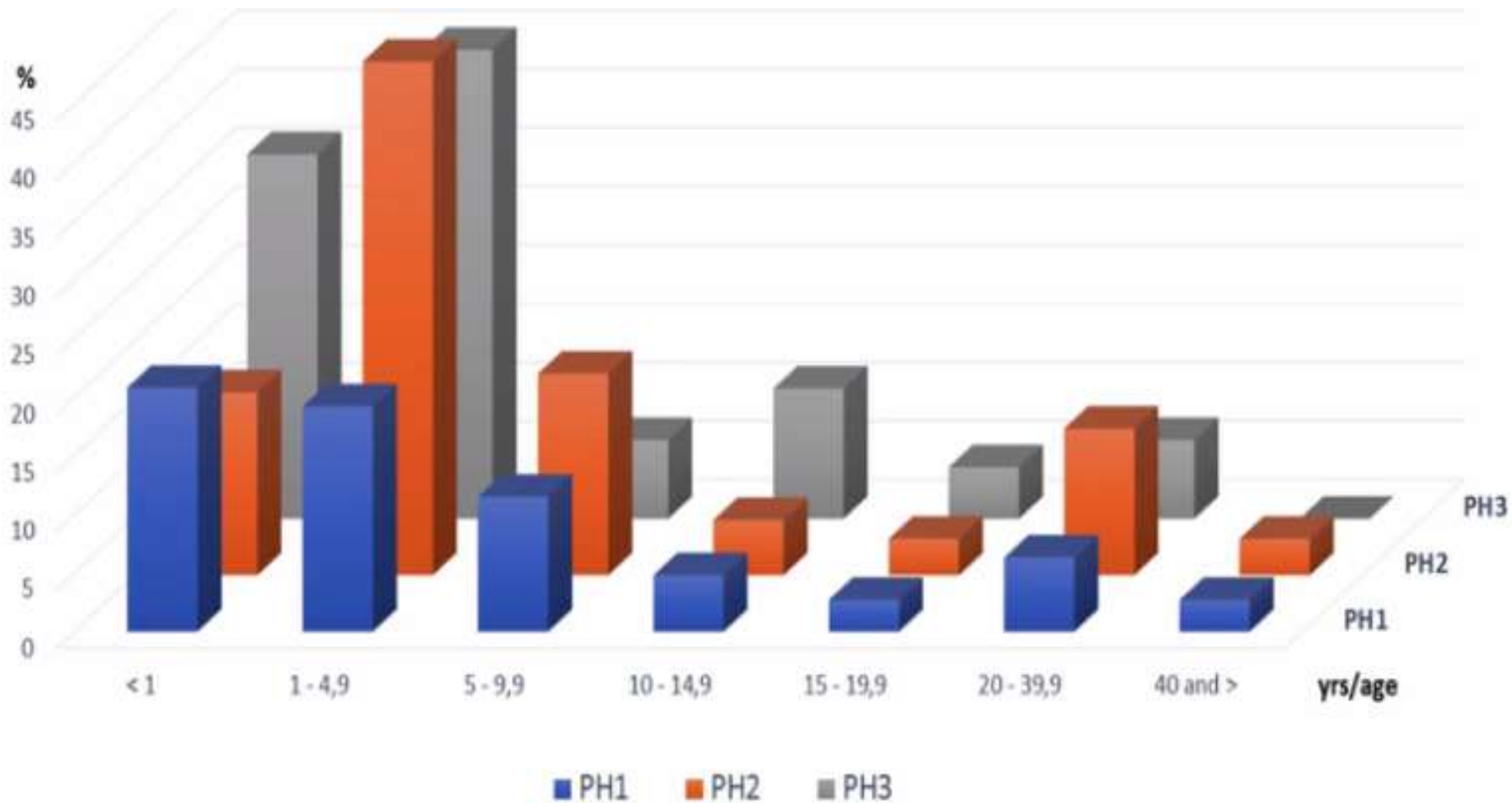
Первичная гипероксалурия: уровень экскреции оксалатов с мочой (RSKC Registry, 2016; n=297)



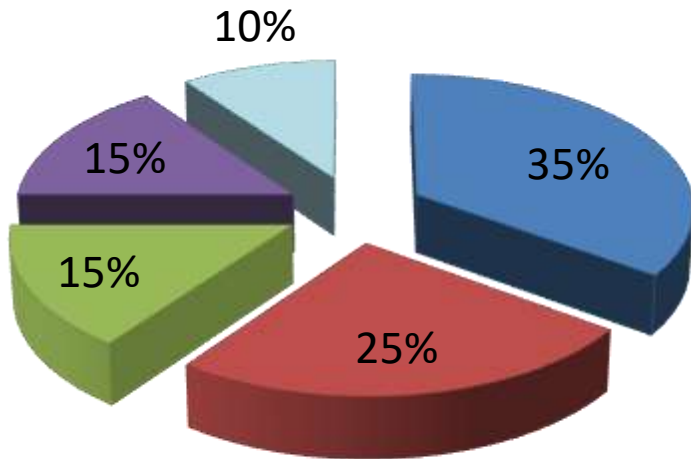
Первичная гипероксалурия: клинические проявления (OxalEurope, 2017; n=947)



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%
- тХПН: 14% (у 80% к 3 годам жизни)

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

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

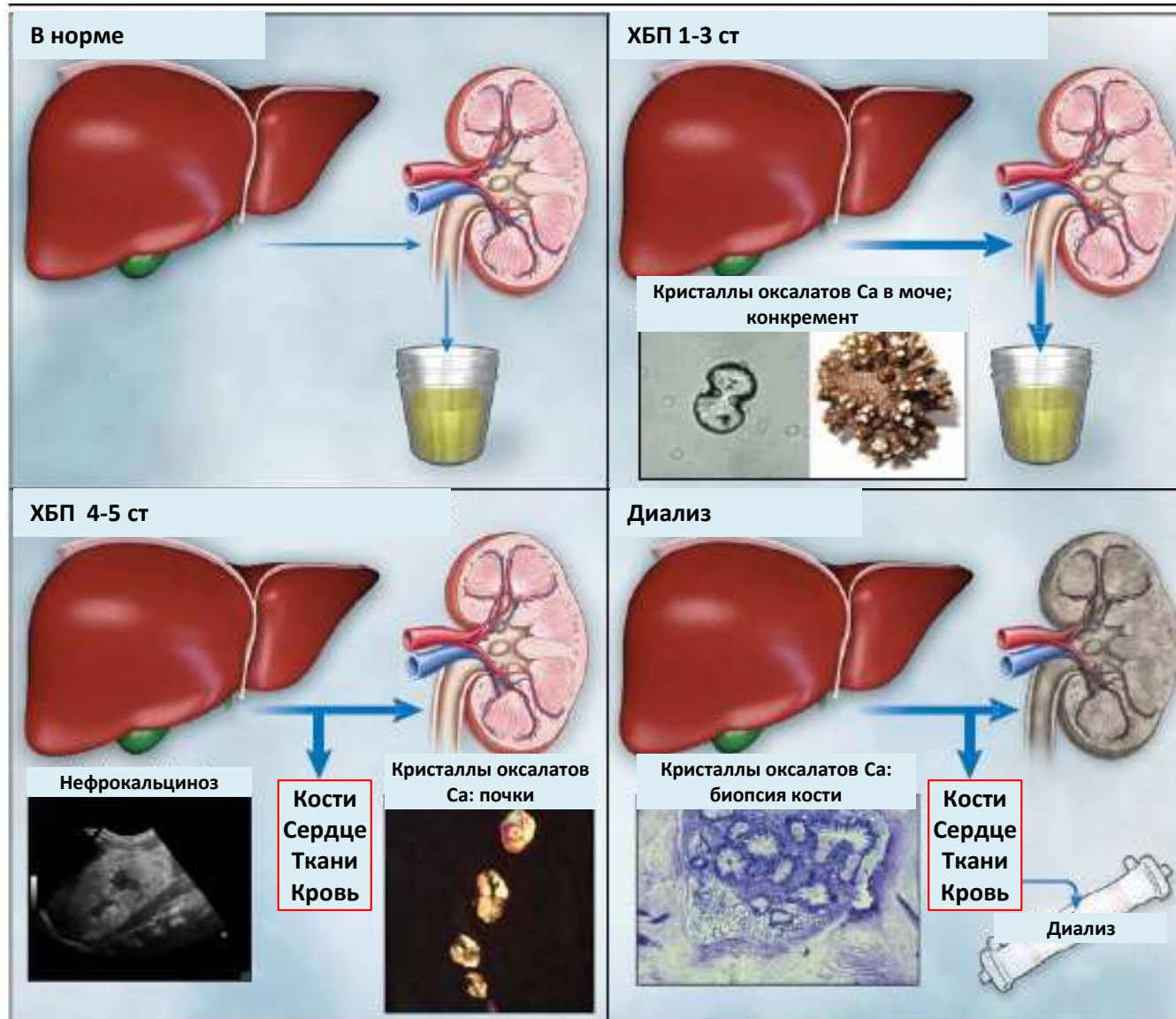
■ **Взрослые:**

- Уролитиаз с редким отхождением камней
- ХПН при диагностике: 50%

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

■ **При семейном скрининге (бессимптомно)**

Первичная гипероксалурия, тип 1: стадии заболевания



ПЕРВИЧНАЯ ГИПЕРОКСАЛУРИЯ, тип 1:

системный оксалоз при СКФ <30-40 мл/мин/1,73м²

Органы	Симптомы
Костно-суставная система	Задержка роста, артралгии, переломы
Органы зрения	Нарушения зрения, кристаллы оксалатов Са
Сердечно-сосудистая система	Аритмии, кальцификация артерий
Щитовидная железа	Гипотиреоз
Мышечная система	Миопатия
Кожа	Болезненные п/к узелки, некроз



Первичная гипероксалурия: алгоритм диагностики

Функции почек >90 мл/мин/1.73 м²

- Нефрокальциноз/уролитиаз с детского возраста
- Возвратный уrolитиаз/нефрокальциноз у взрослых
- Семейный характер мочекаменной болезни

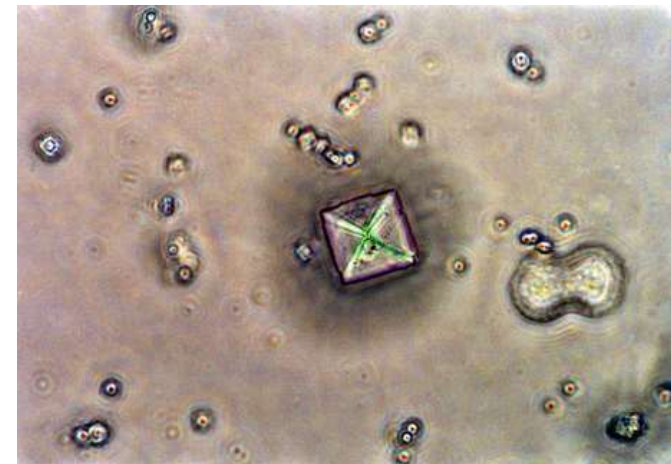
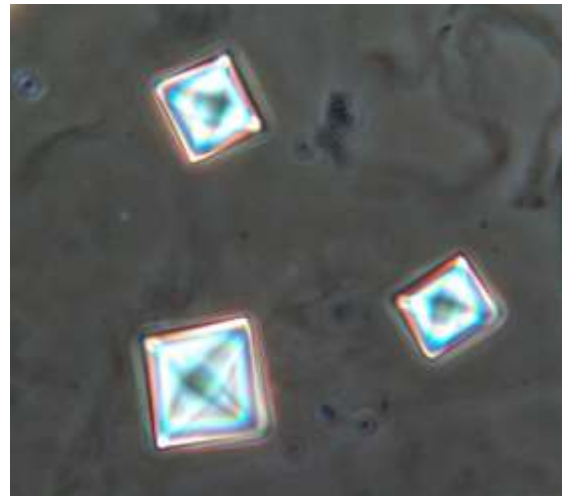
↑ Экскреция оксалатов с мочой >0,5 ммоль/1.73м²/24ч
↑ Ох/Сг мочи выше возрастной нормы
Состав камня: 95% вевелит (Са оксалат моногидрат)

↑ Уровень гликолата или L-глицерата в моче:
>2 раза выше нормы

Снижение СКФ

- ↑ креатинин в крови
- Нефрокальциноз/уролитиаз
- Депозиты кристаллов оксалата Са в органах и тканях

↑ Оксалаты в крови >20 μмоль/л



Возрастные референсные значения уровня оксалатов в моче и крови

Суточная экскреция оксалатов с мочой (с 2 лет):

<0.45 ммоль/1.73 м²/24ч; <45 мг/1.73 м²/24ч

Разовая экскреция с мочой:

Возраст	Оксалаты/креатинин (ммоль/ммоль) (мг/мг)		Гликолат/креатинин (ммоль/ммоль)	Глицерат/креатинин	НОГ*/креатинин <small>*4-гидрокси-2- оксиглютарат</small>
< 6 мес	<0,37	<0,29	<0,4	0-5 лет: 12-177 μг/мг 13-190 μмоль/ммоль	Взрослые: 0.1-3.9 μг/мг 0.07-2.8 μмоль/ммоль
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	>5 лет: 19-115 μг/мг 18-123 μмоль/ммоль	
> 12 лет	<0,04	<0,048	<0,1		

Оксалаты в крови: <7.4 μмоль/л

Оксалаты/креатинин в крови: <0.19 μмоль/μмоль

Первичная гипероксалурия: алгоритм диагностики

Функции почек >90 мл/мин/1.73м²

- Нефрокальциноз/уролитиаз с детского возраста
- Возвратный уролитиаз/нефрокальциноз у взрослых
- Семейный характер мочекаменной болезни

↑ Экскреция оксалатов с мочой >0,5 ммоль/1.73м²/24ч
 ↑ Ох/Сг мочи выше возрастной нормы
 Состав камня: 95% веввелит (Са оксалат моногидрат)

↑ Уровень гликолата или L-глицерата в моче:
 >2 раза выше нормы

Снижение СКФ <90 мл/мин/1.73м²

- ↑ креатинин в крови
- Нефрокальциноз/уролитиаз
- Депозиты кристаллов оксалата Са в органах и тканях

↑ Оксалаты в крови >20 μмоль/л

- Вторичная гипероксалурия:
- Мальабсорбция
 - Патология ЖКТ
 - Питание с высоким сод-м оксалатов
 - Недоношенные дети

Обследование и лечение в соответствии с диагнозом

**Генетическое исследование:
 Мутации в генах AGXT, GRHPR, HOGA1 в гомо- или компаунд-гетерозиготном состоянии**

Биопсия печени:
 Акт-ть ферментов AGT, GRHPR

Гипероксалурия
 неопределенного
 типа

AGXT ↓ мутации
1 тип

GRHPR ↓ мутации
2 тип

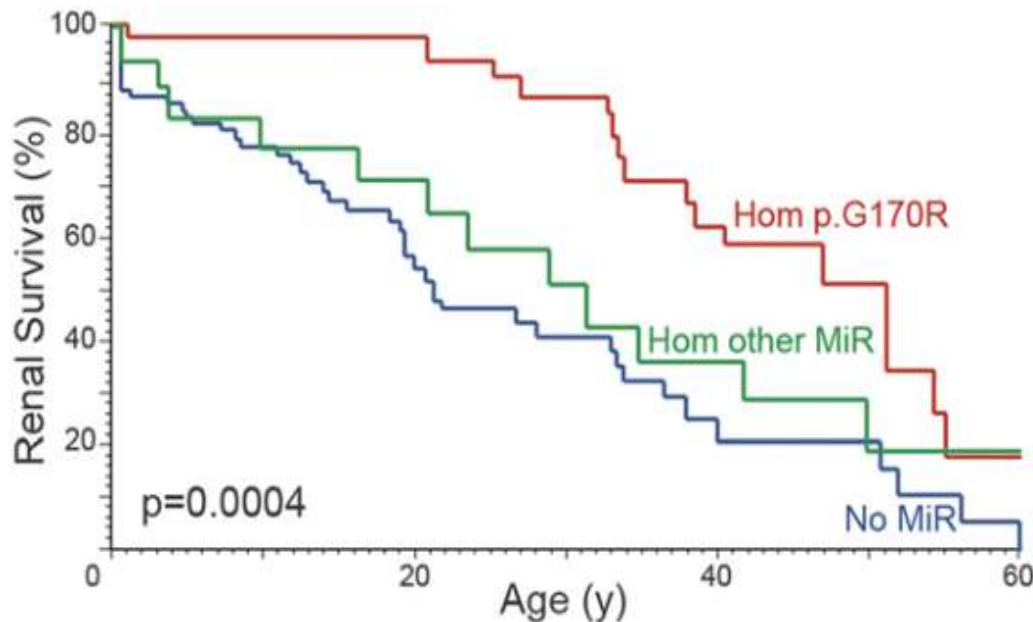
HOGA1 ↓ мутации
3 тип

↓ AGT активность ↓ GRHPR активность

?

Первичная гипероксалурия: молекулярно-генетическая диагностика

- Генотип-фенотипическая взаимосвязь с эффективностью терапии пиридоксином при типе 1: **p.Gly170Arg**, p.Ile244Thr, p.Phe152Ile, p.Gly41Arg
- Широкая внутрисемейная фенотипическая гетерогенность



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, 1 тип: клинико-генетическая гетерогенность

	Валерия Д., 14 мес	Абдурахман М., 25 мес	Полина К., 8 лет	Сергей М., 9 лет	Алина М., 7 лет (ДКБ Св. Владимира)	Джалал Б., 15 лет (РНЦХ им. Б.В.Петровского)
	(НИКИ педиатрии)					
Клинические проявления (возраст)	Нефрокальциноз (1 мес)	Нефрокальциноз (7 мес)	Нефрокальциноз (4,5 года)	Уролитиаз, нефрокальциноз (7 мес)	Нефрокальциноз (3 мес)	Уролитиаз, нефрокальциноз (10 лет)
Ох/Сг мочи (ммоль/ммоль)	0.9 (N<0.25)	1.1 (N<0.25)	0.25 (N<0.07)	1.5 (N<0.07)	т-ХПН	т-ХПН
Возраст диагностики	4 мес	11 мес	5 лет	4 года	2,5 года	11 лет
Мутации в гене AGXT	<i>c.32_33delCC, c.508G>A*</i>	<i>c.1020A>G</i> (гомозигота) *	<i>c.121G>A, c.508G>A</i>	<i>c.33_34insC</i> (?)*	<i>c.166-1G>C; c.508G>A</i>	<i>c.364C>T</i> (гомозигота)
рСКФ (мл/мин/1.73м ²)	72 - 41.5	59 - 51	60	94	т-ХПН с 3 мес	т-ХПН с 10 лет
Эффект терапии пиридоксином	Тх печени	(?)	(+)	(-)	ПД, ГД Тх печени, Тх почки	ГД + ПД

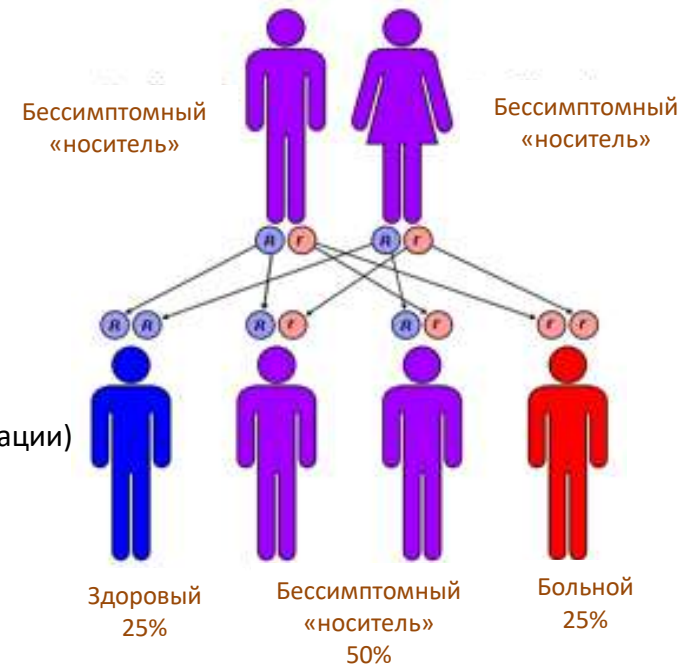
Первичная гипероксалурия: обследование членов семьи

Сибсы пробанда: 25% - больны, 50% - носители, 25% здоровы

- УЗИ почек, экскреция оксалатов с мочой, рСКФ
- Молекулярно-генетическое исследование сибсов и родителей для определения мутаций или бессимптомного носительства

Пренатальная диагностика:

- Анализ образцов ворсин хориона (12 нед гестации)
- Анализ ДНК фетальных клеток (амниоцентез - 18 нед гестации)



Первичная гипероксалурия, тип 1: терапия

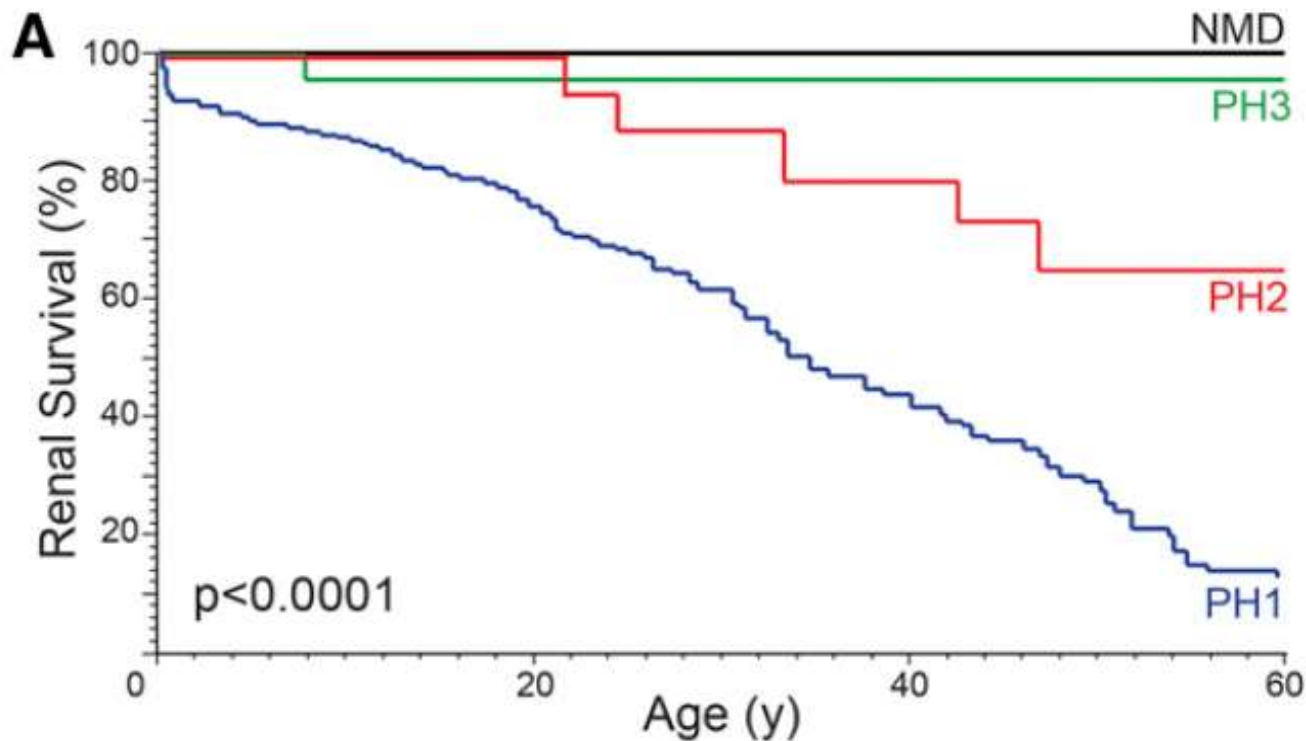


Первичная гипероксалурия, тип 1: терапия - рекомендации OxalEurope (2012)

- **Повышенный питьевой режим:** >2-3 л/1,73м²/24ч
(назогастральный зонд, гастростома – дети раннего возраста)
- **Диета с ограничением оксалат-содержащих продуктов не показана!**

- **Витамин B6 (пиридоксин):** 5-10-20 мг/кг/24ч
↓ экскреции оксалатов с мочой ≥ 30% - через 3 мес терапии
у 20/27 (74%) детей СКФ>90 мл/мин/1.73 м² более 20 лет
- **Ингибиторы кристаллизации оксалатов Ca:**
 - цитрат K *per os* – 0.1-0.15 мг/кг/24ч (0.3-0.5 ммоль/кг/24ч)
 - блемарен *per os*
- Не рекомендуется хирургическое вмешательство при неосложненной уролитиазе
- Минимально инвазивные (эндоскопические) методы хирургической коррекции

Первичная гипероксалурия: прогноз (n=355, Rare Kidney Stone Consortium)



PH1	76% (129)	43% (49)	12% (7)
PH2	100% (18)	82% (11)	66% (4)
PH3	96% (12)	96% (8)	96% (4)
NMD	100% (14)	100% (12)	100% (7)

Первичная гипероксалурия: прогноз (RSKC Registry, 2016; n=297)

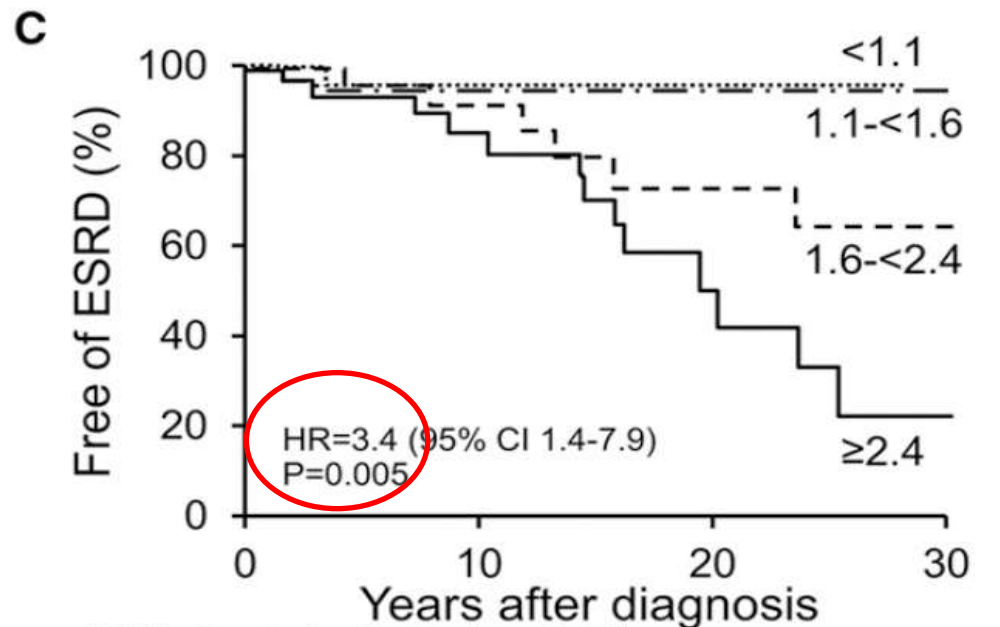
Немодифицируемые факторы риска прогрессирования:

- Возраст
- Генотип
- Семейный скрининг

Модифицируемые (?) факторы риска прогрессирования:

- Экскреция оксалатов
- Нефрокальциноз
- Эпизоды ОПП
- Воспаление (инфламасомы)

Уровень экскреции оксалатов с мочой – предиктор прогрессирования



U[OX]	Survival estimate (no. at risk)			
<1.1	100 (42)	96 (7)	96 (1)	–
1.1-<1.6	100 (42)	95 (8)	95 (5)	95 (2)
1.6-<2.4	100 (42)	91 (19)	73 (10)	65 (6)
≥2.4	100 (42)	85 (19)	42 (6)	23 (2)

ммоль/1.73 м²/с

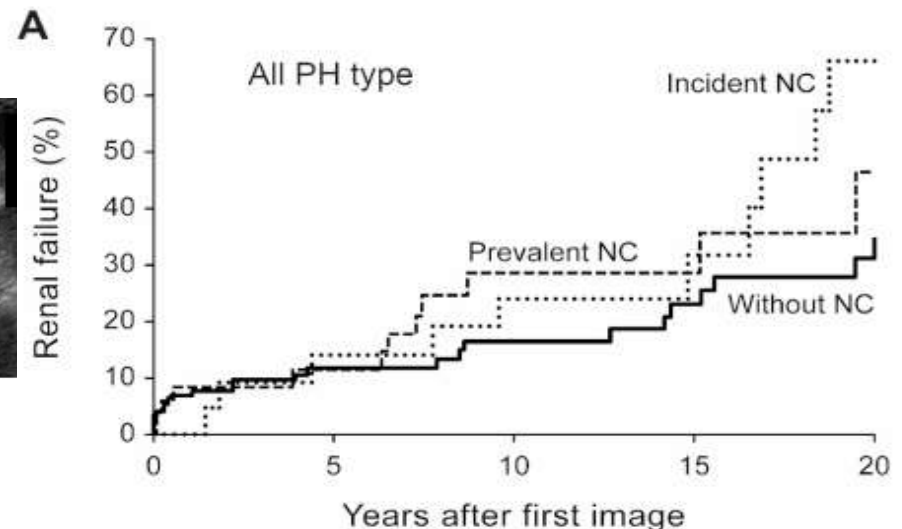
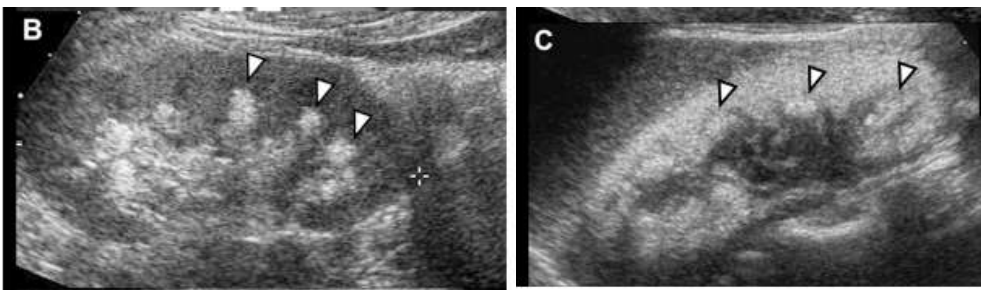
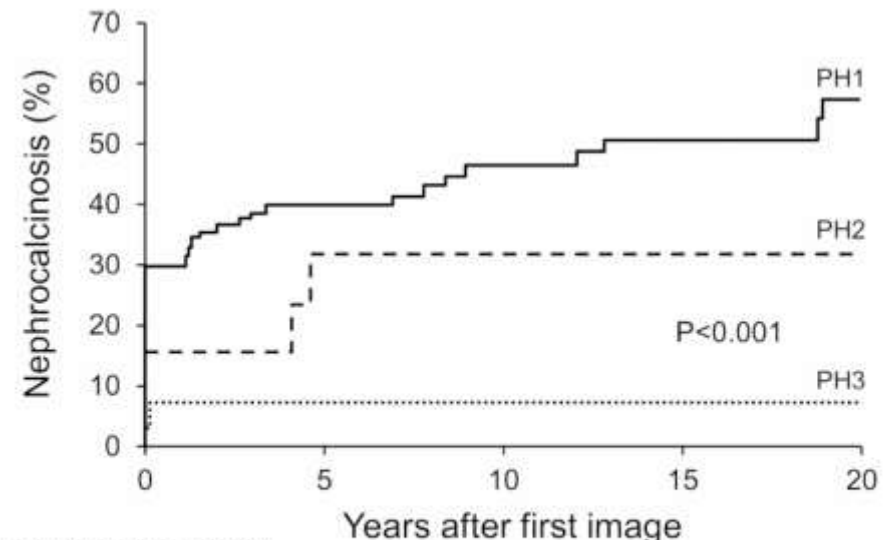
Первичная гипероксалурия: нефрокальциноз – предиктор прогрессирования

RSKC Registry, 2015 (n=348)

- ГПР1: n=277
- ГПР2: n=37
- ГПР3: n=34

Нефрокальциноз: 34%

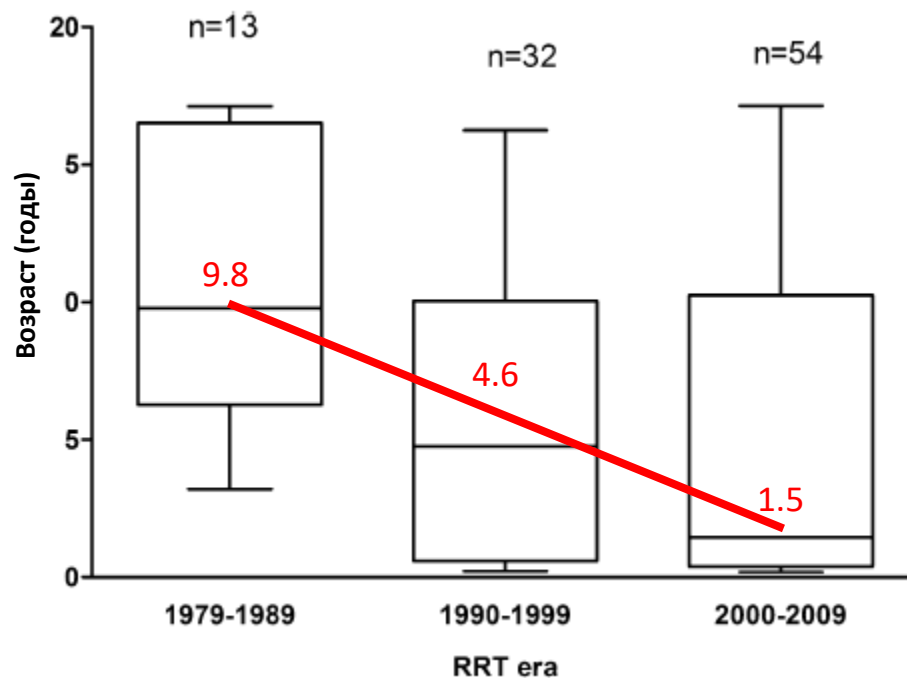
Риск ХПН: **HR=4.0** (95%ДИ: 1.9-8.5)



Первичная гипероксалурия: возраст начала заместительной почечной терапии (ESPN/ERA-EDTA регистр, n=100)

Characteristics and Outcomes of Children with Primary Oxalosis Requiring Renal Replacement Therapy

Jérôme Harambat,^{*,†} Karlijn J. van Stralen,^{*} Laura Espinosa,[‡] Jaap W. Groothoff,[§] Sally-Anne Hulton,^{||} Rimante Cerkauskiene,[¶] Franz Schaefer,^{**} Enrico Verrina,^{**} Kitty J. Jager,^{*} and Pierre Cochat,^{**} on behalf of the European Society for Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ESPN/ERA-EDTA) Registry



Первичная гипероксалурия, тип 1: диализ - рекомендации OxalEurope (2012)

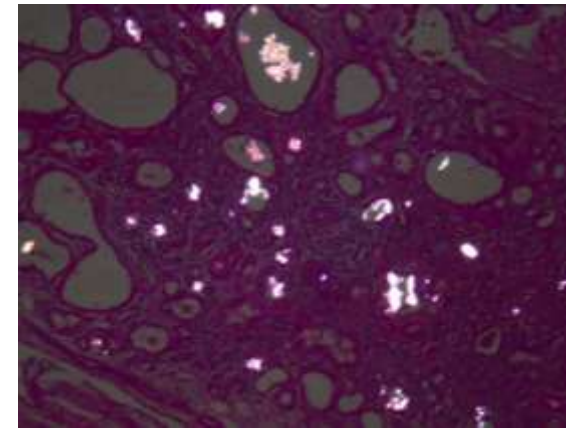
- Не рекомендуется первоначально длительное применение диализа (pre-emptive Tx)
 - Синтез оксалатов 4-8 ммоль/1,73м²/24ч у детей > чем элиминация оксалатов на гемодиализе: 1-2 ммоль/1,73м²/24ч
 - Клиренс оксалатов на ГД > чем на ПД: 120 мл/мин и 7 мл/мин
 - ГД: ↓уровень оксалатов в кровь на 60%, через 24 ч – увеличение до 80%
- Рекомендуется **высокоинтенсивный комбинированный диализ**: днем ГД (>6 ч) + ночной ПД по жизненным показаниям (при невозможности Tx)
- Целевой пред-диализный уровень оксалатов в крови <40 μмоль/л

Первичная гипероксалурия, тип 1: трансплантация - рекомендации OxalEurope (2012)

Целесообразно планирование трансплантации при СКФ~45-60 мл/1,73м²/24ч

для избежания системного оксалоза

- **Изолированная трансплантация почки не эффективна:**
возврат заболевания в трансплантате
- **Комбинированная трансплантация печени и почки:**
 - последовательная
 - одновременная (минимум ГД/ПД)
- **Изолированная трансплантация печени:**
при эффекте терапии витамином В6



После трансплантации:

- Повышенный питьевой режим + ингибиторы кристаллизации оксалатов Ca
- Ингибиторы кальцинейрина (ЦсА, ТАК) – ↑ риск нефротоксичности
- Диализ в течение и после Тх при выраженном системном оксалозе, отсроченной функции

трансплантата

Клиническое наблюдение

Девочка 3 мес с Дз. Синдром «белых пирамид».

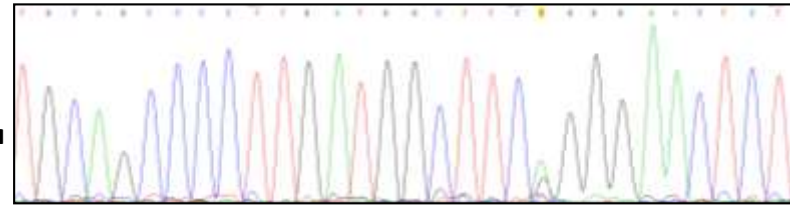
- Брак неродственный
- Масса тела – 6.1 кг, рост - 61 см (25P)
- \uparrow Ох/Сг = 0.91 ммоль/ммоль (N<0.37)
- Креатинин крови 39 мкмоль/л
- рСКФ= 57.1 мл/мин/1.73м²
- УЗИ: медуллярный нефрокальциноз, 2-ст., 2 ст.

Молекулярно-генетическое исследование:

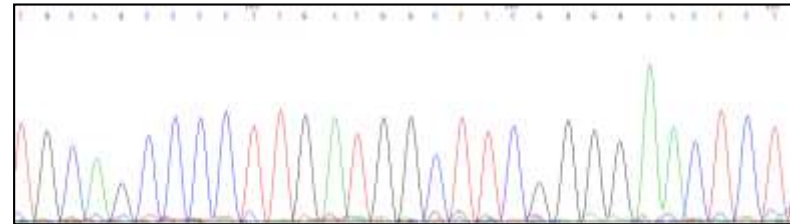
компаунд-гетерозиготные мутации в гене *AGXT*:

с.508G>A (p.Gly170Arg; [rs121908529](#)) и с.33dupC (p.Lys12Glnfs; [rs398122322](#))

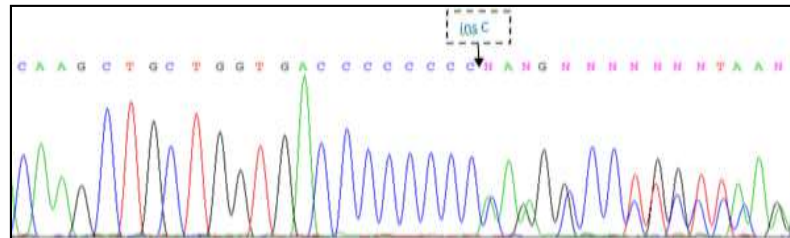
Пациент:
с.508G>A
(p.Gly170Arg)
гетерозиготная
AGXT мутация



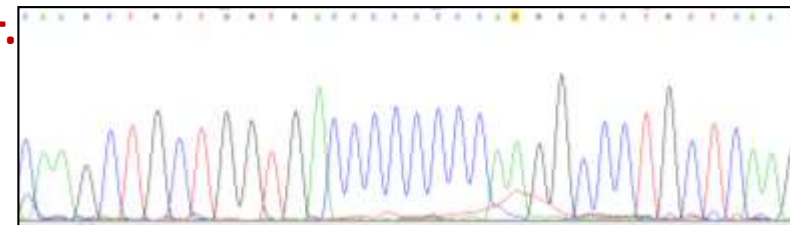
Wild type



Пациент:
с.33dupC
(p.Lys12Glnfs)
гетерозиготная
AGXT мутация



Wild type



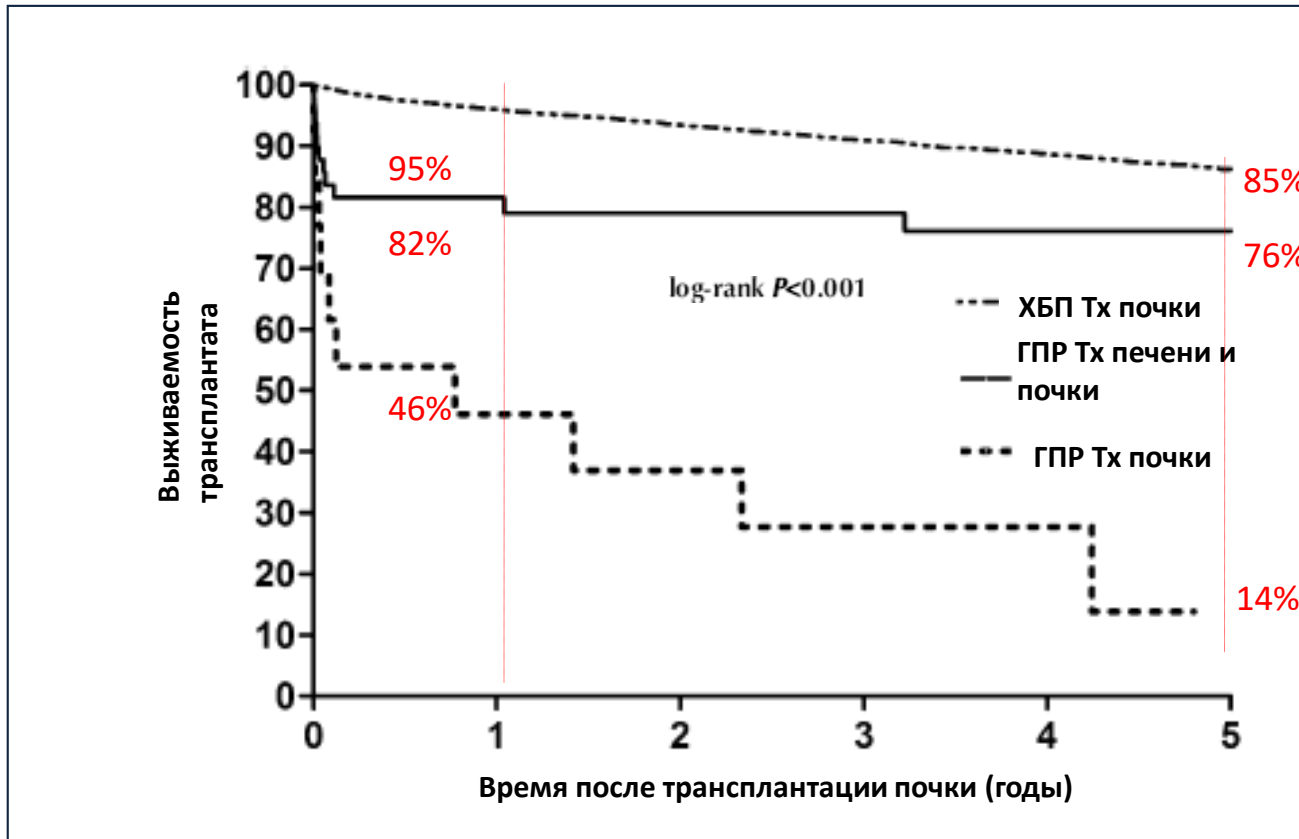
Диагноз: Первичная гипероксалурия, тип 1. ХБП 2 ст.

Пиридоксин 5 - 20 мг/кг/с + блемарен

Через 3 мес терапии:

\uparrow Ох/Сг = 0.88 ммоль/ммоль (N<0.26)

Выживаемость трансплантата почки у детей с первичной гипероксалурией 1 типа (ESPN/ERA-EDTA регистр)



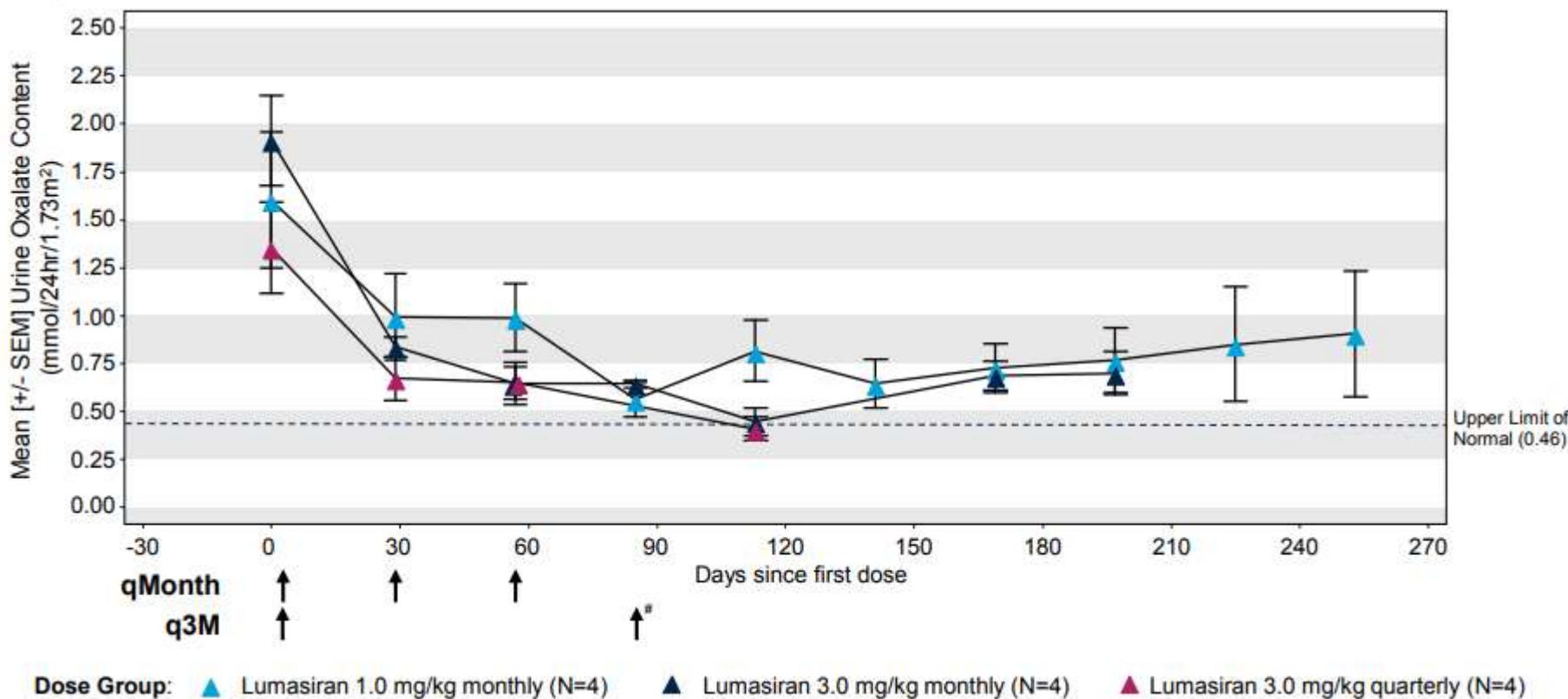


Первичная гипероксалурия: перспективы молекулярной терапии

- Заместительная ферментная терапия: *Oxalobacter formigenes*
- Терапия, направленная на деградацию оксалатов: ALLN-177
- Регуляторная терапия: Chaperones
- Клеточная терапия: трансплантация гепатоцитов
- Генная терапия: AAV8 ↑ экспрессию *AGXT* в гепатоцитах
PMP70 ↑ колокализацию в пероксисомах
Ингибитор GO siRNA ALN-GO1 (Lumaziran)
- Нефропротективная терапия: NALPR-3 ингибитор инфламмасом



Первичная гипероксалурия 1 тип: перспективы терапии Lumasiran



Первичная гипероксалурия: перспективы терапии DCR-PHXS

