



# Современное лечение первичной гипероксалурии

**Л.С. Приходина**

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

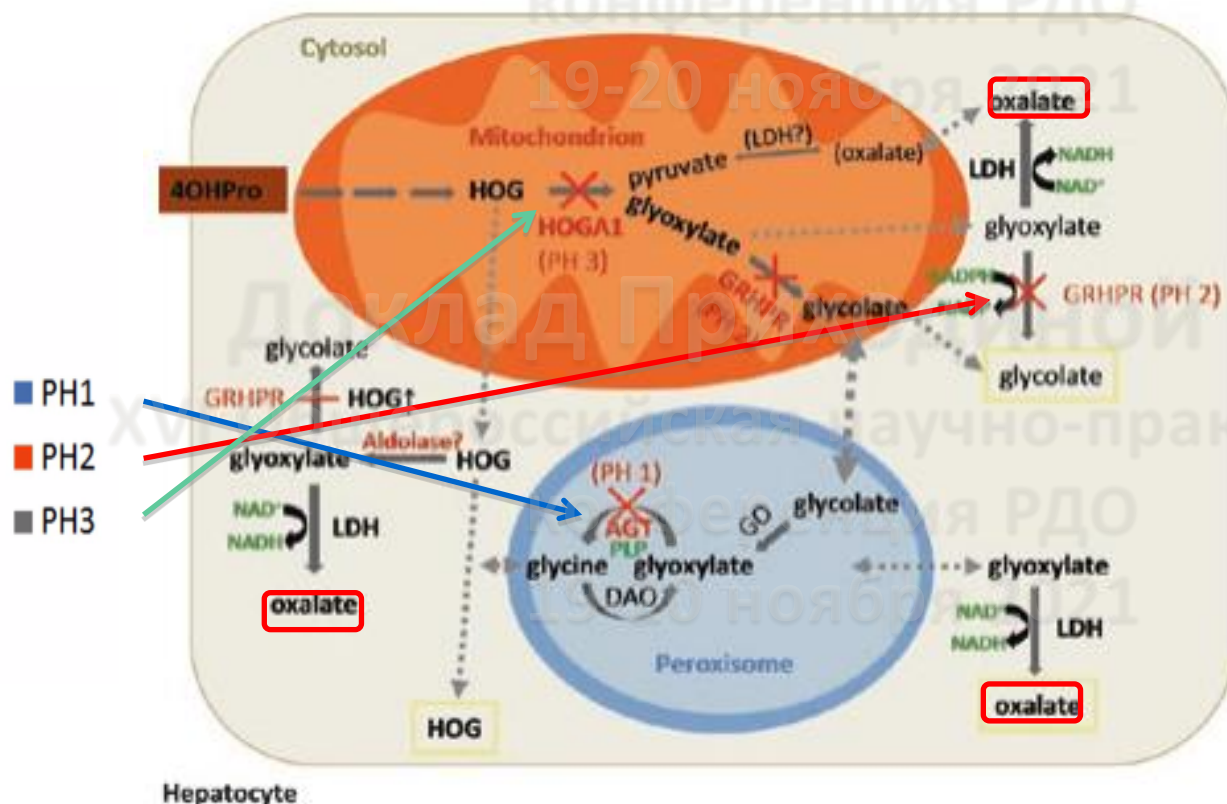
**XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО**

г. Москва

19-20 ноября 2021 г.

# Первичная гипероксалурия

Первичная гипероксалурия – группа редких аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующаяся генетически-опосредованным нарушением метаболизма глиоксилата в печени с гиперпродукцией оксалатов, формированием нефролитиаза и прогрессированием в ХБП-5 (1 и 2 типы).



# Первичная гипероксалурия: эпидемиология

## Предполагаемая распространенность:

- Клинические исследования:  
3 на 1,000,000

## Ожидаемая распространенность:

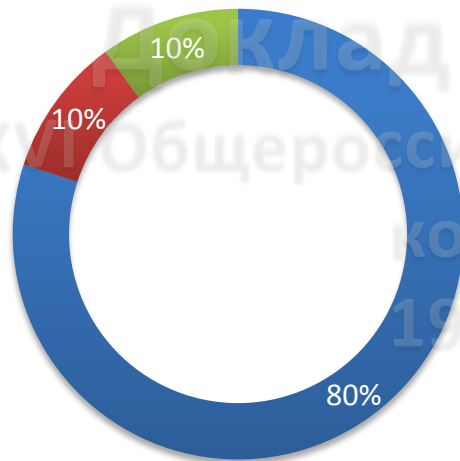
- Генетические исследования:  
1 на 58,000

## OxalEurope registry (n=1300):

- PH1: 84%
- PH2: 8%
- PH3: 8%

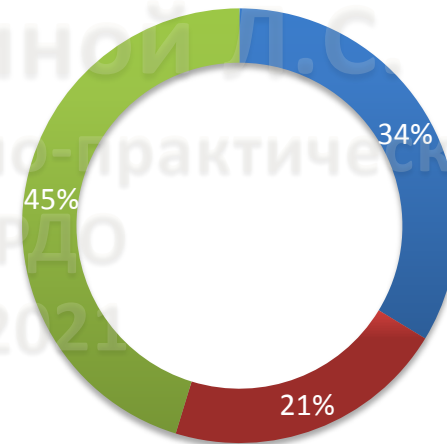
>80% пациентов  
не диагностированы

## Предполагаемая распространенность



■ PH1 ■ PH2 ■ PH3

## Ожидаемая распространенность

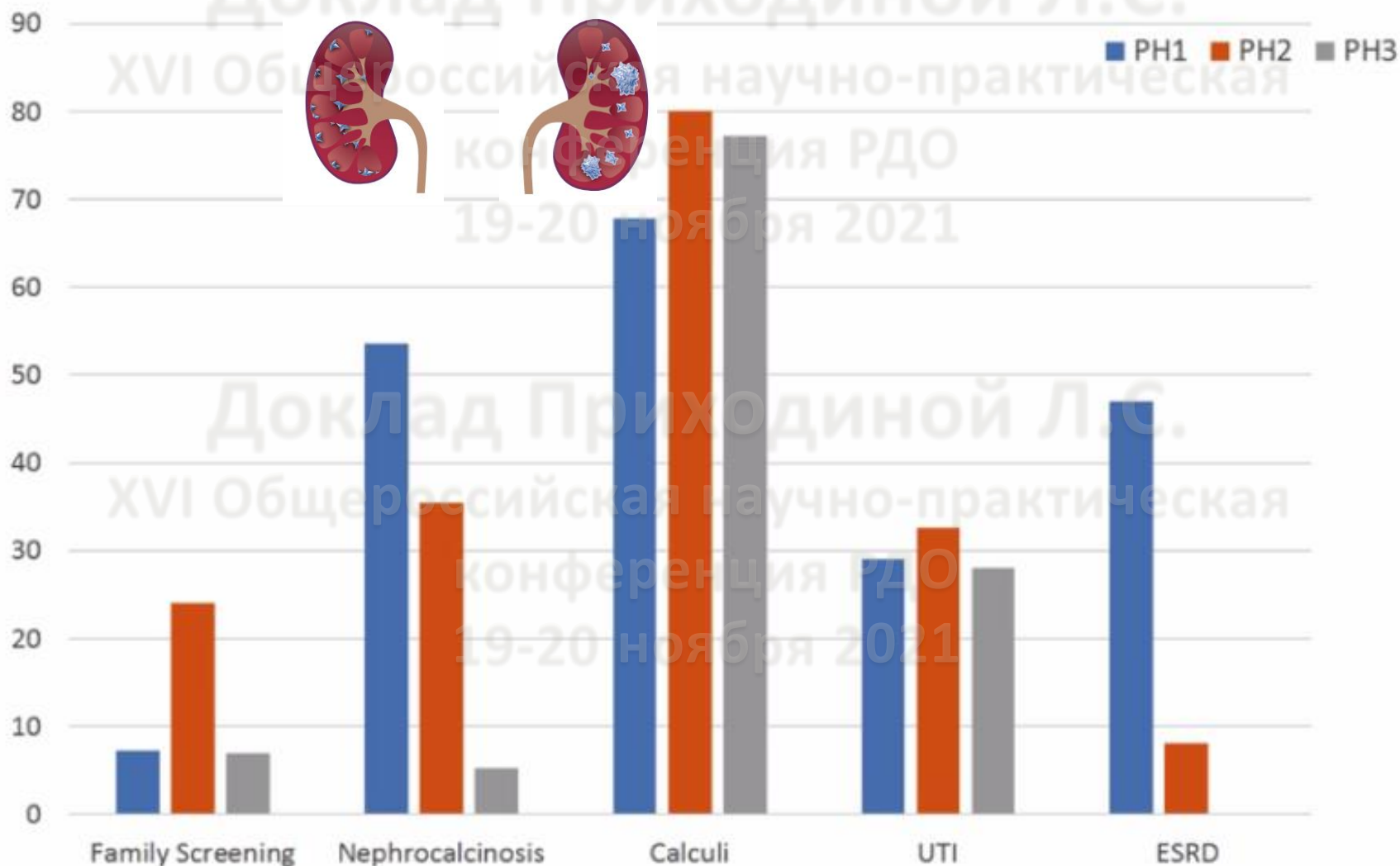


■ PH1 ■ PH2 ■ PH3

# Первичная гипероксалурия

	Тип 1	Тип 2	Тип 3
Гены (# MIM)	<b>AGXT</b> (MIM #259900)	<b>GRHPR</b> (MIM #260000)	<b>HOGA1</b> (MIM #613616)
Хромосомная локализация	2q37.3 (>200 мутаций)	9p13.2 (>40 мутаций)	10q24.2 (>30 мутаций)
Возраст манифестации	Дети (>80%), взрослые	Дети, взрослые	Дети, взрослые
Клинические проявления	Нефрокальциноз, уролитиаз	Уролитиаз, нефрокальциноз	Уролитиаз, нефрокальциноз
Лабораторная диагностика	↑ экскреция Oх/Cr, ↑ гликолата	↑ экскреция Oх/Cr, ↑ L-глицерата	↑ экскреция Oх/Cr, ↑ гликолевая ацидурия
Терапия	Гипергидратация, ингибиторы кристаллизации, вит. B6	Гипергидратация, ингибиторы кристаллизации	Гипергидратация, ингибиторы кристаллизации
Риск ХБП	ХБП-5 (~100%)	ХБП-5 (25%), ХБП-2-4 (50%)	ХБП-2-4 (50%)
Трансплантация	Трансплантация печени (изолированная / комбинированная с Tx почки)	Изолированная трансплантация почки	Не требуется

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



# Первичная гипероксалурия: возраст первых симптомов (OxalEurope, 2017; n=947)

Доклад Приходиной Л.С.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО  
19-20 ноября 2021

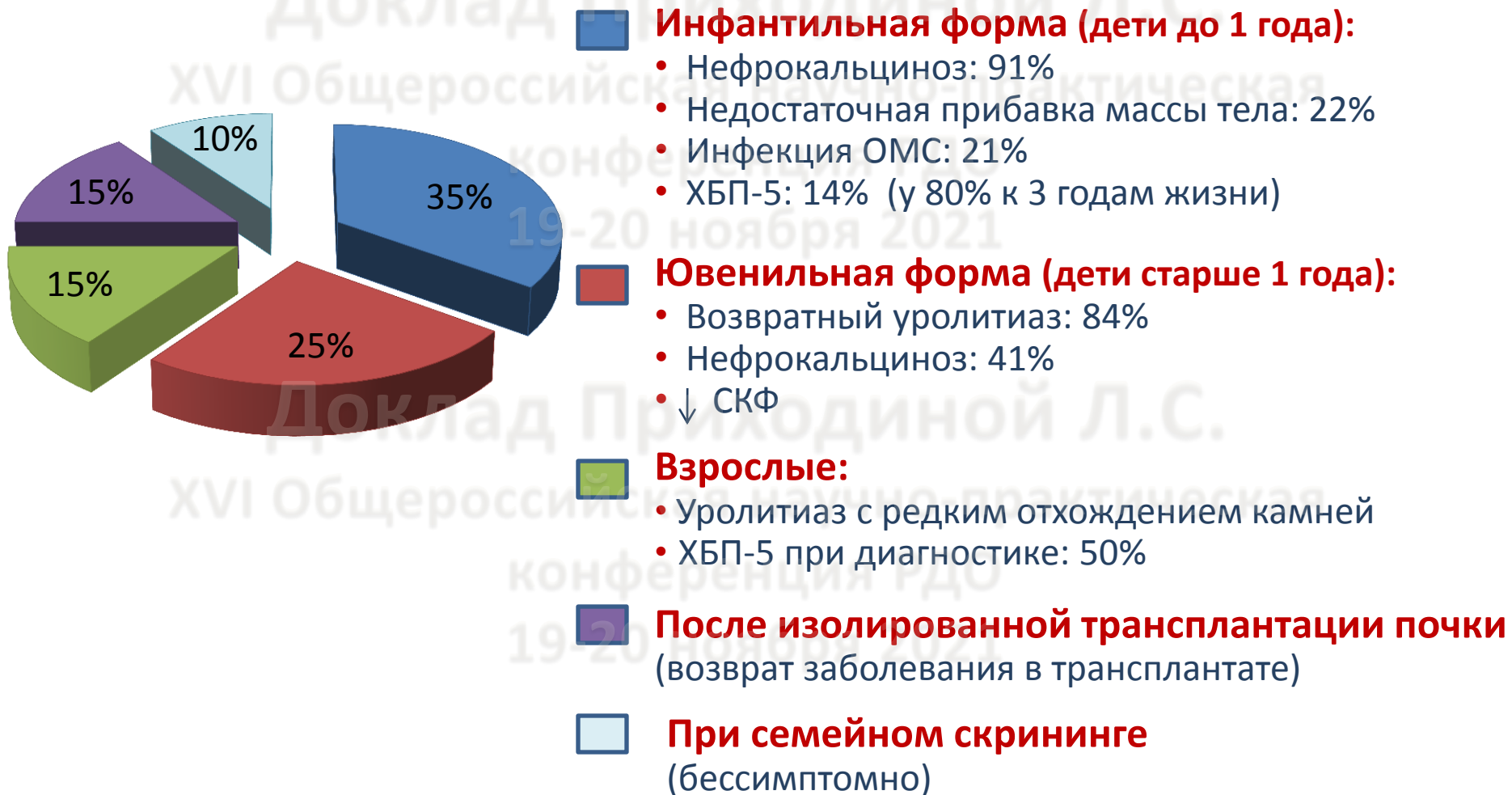
Доклад Приходиной Л.С.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО  
19-20 ноября 2021





# Первичная гипероксалурия тип 1: клинические варианты



# Первичная гипероксалурия тип 1: клинико-генетическая гетерогенность (n=9) (НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева)

	В. Д., 7 лет	С. Л., 11 мес	А. С., 7 лет	А. М., 11 лет	А. М., 8 лет	С. М., 5 лет	П. К.*, 3,5 г	П. К.*, 12 лет	Д. Б., 14 лет
<b>Клинические проявления заболевания (возраст)</b>	Нефро-кальциноз (1 мес)	Нефро-кальциноз (1 мес)	Нефро-кальциноз (1 мес), уролитиаз (2 года)	Нефро-кальциноз (3 мес)	Нефро-кальциноз (6 мес)	Уролитиаз, нефро-кальциноз (7 мес)	Уролитиаз (2,5 года)	Нефро-кальциноз (4,5 года)	Уролитиаз, Нефро-кальциноз (?)
<b>Мутации в гене AGXT</b>	c.32_33delCC c.508G>A	c.508G>A c.508G>A	c.121G>A (?)	c.166-1G>C c.508G>A	c.1020A>G (гомозигота)	c.33_34insC (?)	c.121G>A c.508G>A	c.121G>A c.508G>A	c.364C>T (гомозигота)
<b>Возраст диагностики</b>	4 мес	10 мес	6 лет	2,5 года	9 мес	4 года	3 года	5 лет	11 лет
<b>рСКФ (мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>)</b>	ХБП-3 с 13 мес	59	67	ХБП-5 с 3 мес	49	88	82	64	ХБП-5 с 10 лет
<b>Терапия (эффект)</b>	Вит. В6 (-) Тх печени	Вит. В6 (+)	Вит. В6 (+/-)	ПД, ГД Тх печени+ почки	Вит. В6 (-)	Вит. В6 (-)	Вит. В6 (+/-)	Вит. В6 (+/-)	ГД + ПД- летальный исход

**Инфантильная форма: 6/9 (66.7%)**

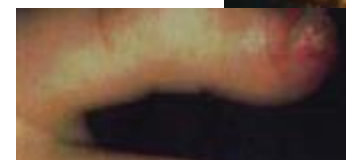
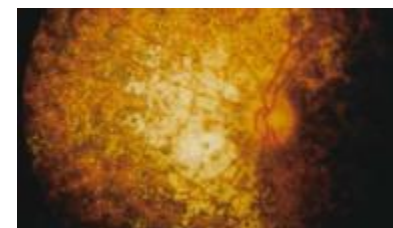
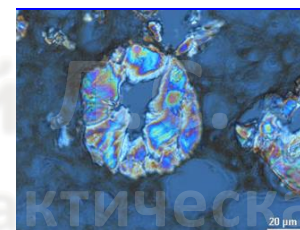
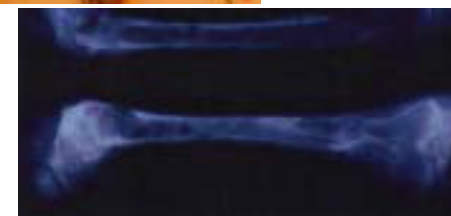
**Исходы: ХБП-2: 4/9 (44.5%) ХБП-3: 2/9 (22.2%)**

**Тх печени: 1/9 (11.1%) Тх печени+почки: 1/9 (11.1%) Death: 1/9 (11.1%)**



# Первичная гипероксалурия тип 1: системный оксалоз (pСКФ <30-40 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>)

Organ	Symptoms	Diagnosis
Kidney <sup>b</sup>	Stones, medullary or diffuse nephrocalcinosis, cortical nephrocalcinosis	US
		CT (cortical nephrocalcinosis may be missed on US)
Bone <sup>c</sup>	Fractures, bone pain, growth retardation	X-ray: dense or lucent metaphyseal bands at the growth cartilage plate, vertebral condensations, osteopenia, epiphyseal nuclei (target-like) knee epiphyses
Eye <sup>c</sup>	Disturbed vision, specific brown coloured retinal deposits	Fundoscopy
Arteries <sup>d</sup>	Media calcifications	US, CT
Myocardium <sup>d</sup>	Cardiac failure, arrhythmia, heart block, left ventricular hypertrophy, systolic and diastolic dysfunction	ECG, echocardiography
		CT: calcifications
Thyroid <sup>d</sup>	Hypothyroidism	US
		Thyroid function tests
Skin <sup>e</sup>	(Painful) skin nodules, skin necrosis, gangrene, calciphylaxis-like skin lesions, pruritus	Skin biopsy
Nerves <sup>e</sup>	Ischaemic neuropathy	Clinical assessment
Muscle <sup>e</sup>	Myopathy by CaOx deposition	Biopsy, CT
Bowel <sup>e</sup>	Prolonged oxalosis: depositions of CaOx in the intestinal wall	CT
Joints <sup>e</sup>	Arthritis (late sign)	X-ray, CT

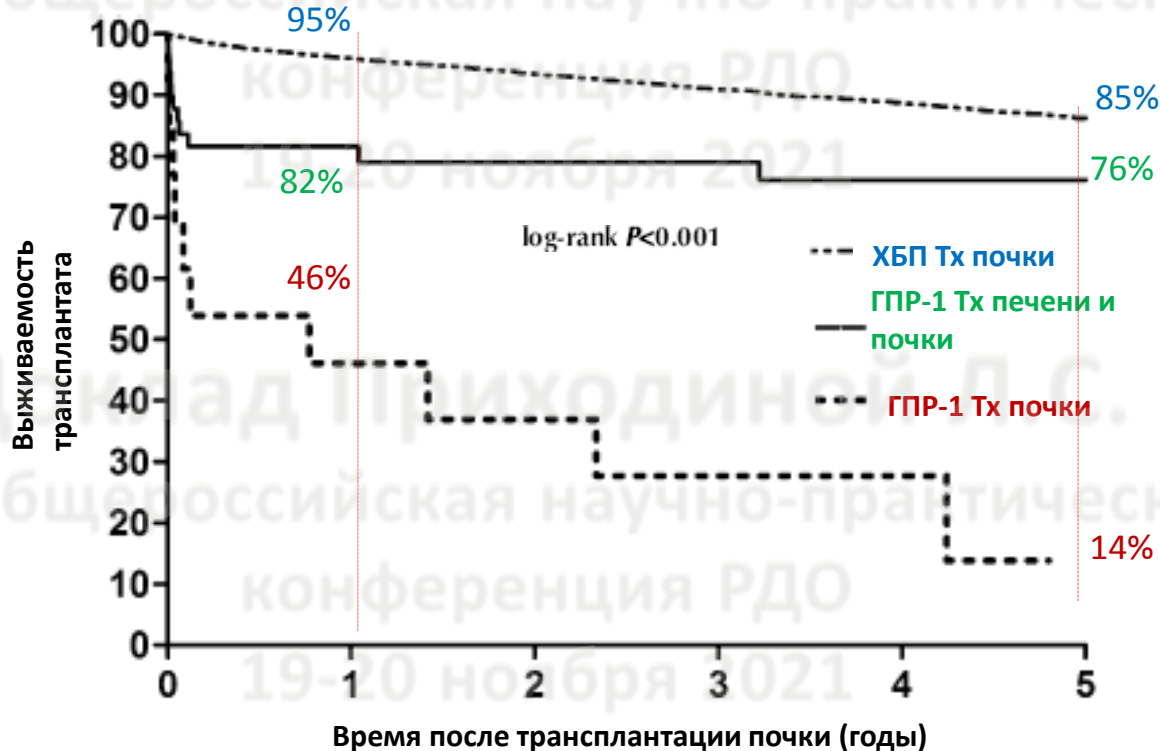


# Выживаемость трансплантата почки у детей с первичной гипероксалурией тип 1 (ESPN/ERA-EDTA регистр)

Доклад Приходько Л.С.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО

19-20 ноября 2021



Доклад Приходько Л.С.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО

19-20 ноября 2021

# Первичная гипероксалурия тип 2

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

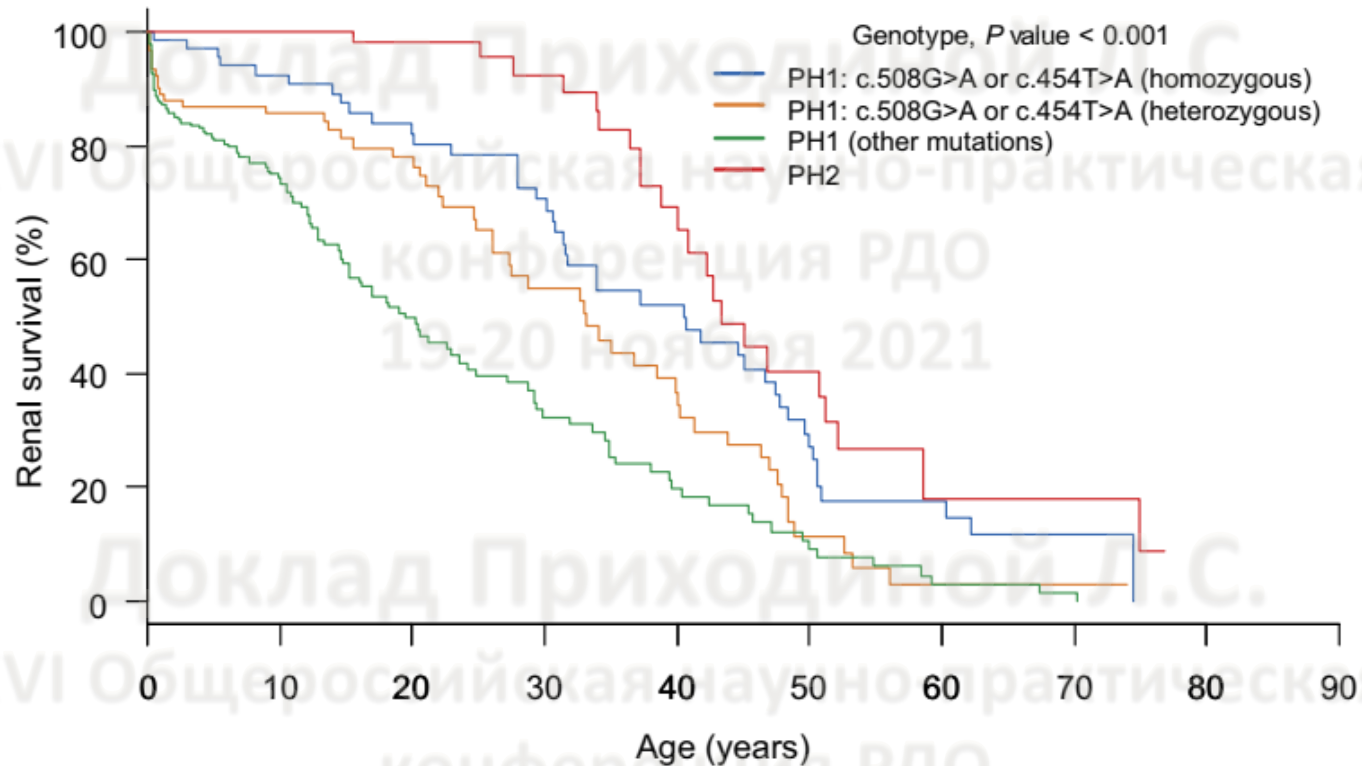


OPEN

Sander F. Garrelfs<sup>1</sup>, Gill Rumsby<sup>2</sup>, Hessel Peters-Sengers<sup>3</sup>, Florian Erger<sup>4</sup>, Jaap W. Groothoff<sup>1</sup>, Bodo B. Beck<sup>4</sup>, Michiel J.S. Oosterveld<sup>1</sup>, Alessandra Pelle<sup>5</sup>, Thomas Neuhaus<sup>6</sup>, Brigitte Adams<sup>7</sup>, Pierre Cochat<sup>8</sup>, Eduardo Salido<sup>9</sup>, Graham W. Lipkin<sup>10</sup>, Bernd Hoppe<sup>11</sup> and Sally-Anne Hulton<sup>12</sup>; on behalf of the OxalEurope Consortium

- Ретроспективный анализ: n=101 (11 стран)
- Период наблюдения: 12.4 лет
- **Возраст первых симптомов: 3.2 лет**
- **Возраст диагностики: 8 лет**
- **Уролитиаз: 83% пациентов**
- Нефрокальциноз: 35.1%
- Рецидивирующая инфекция ОМС: 32.1%
- **Бессимптомное течение (семейный скрининг): 21.8%**
- **Нормальная экскреция оксалатов с мочой:**
  - 10% разовая порция
  - <4% суточная

# Первичная гипероксалурия тип 2

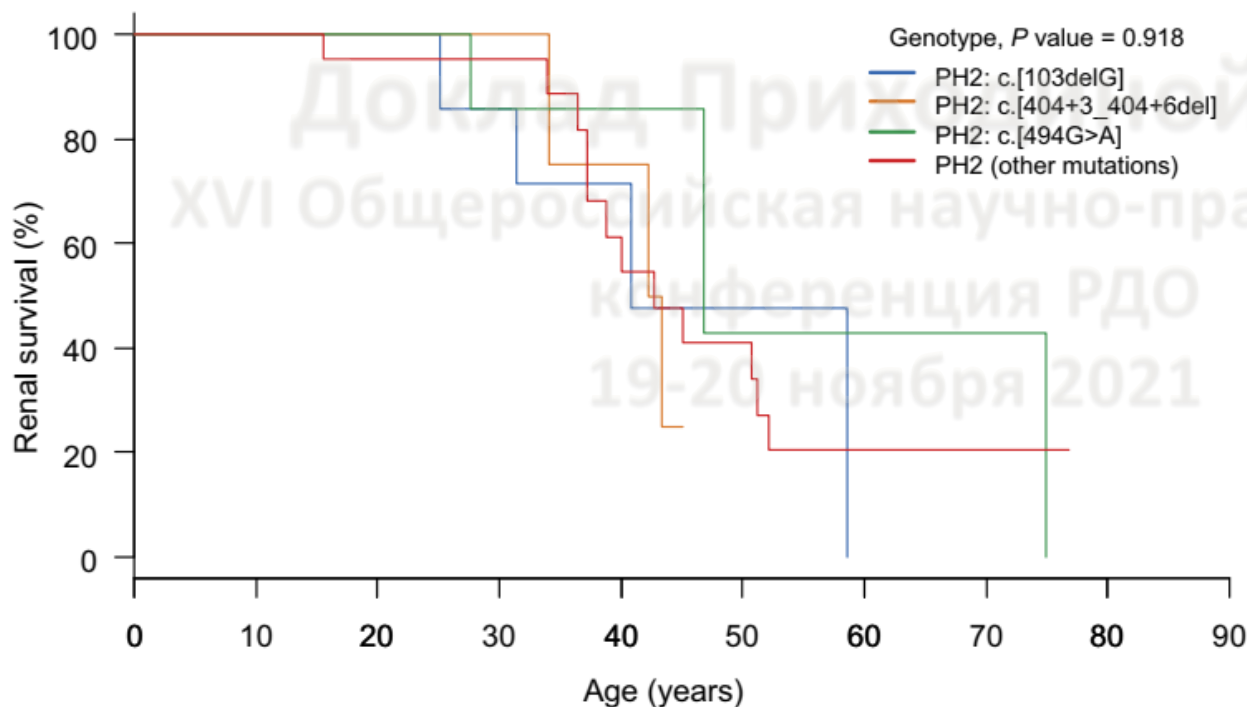


Number at risk											
	73	57	44	36	23	12	6	1	0	0	
—	73	57	44	36	23	12	6	1	0	0	
—	92	68	46	26	16	5	1	1	0	0	
—	203	116	48	27	14	6	2	1	0	0	
—	95	66	44	30	17	9	2	2	0	0	

Не установлено генотип-фенотип ассоциаций

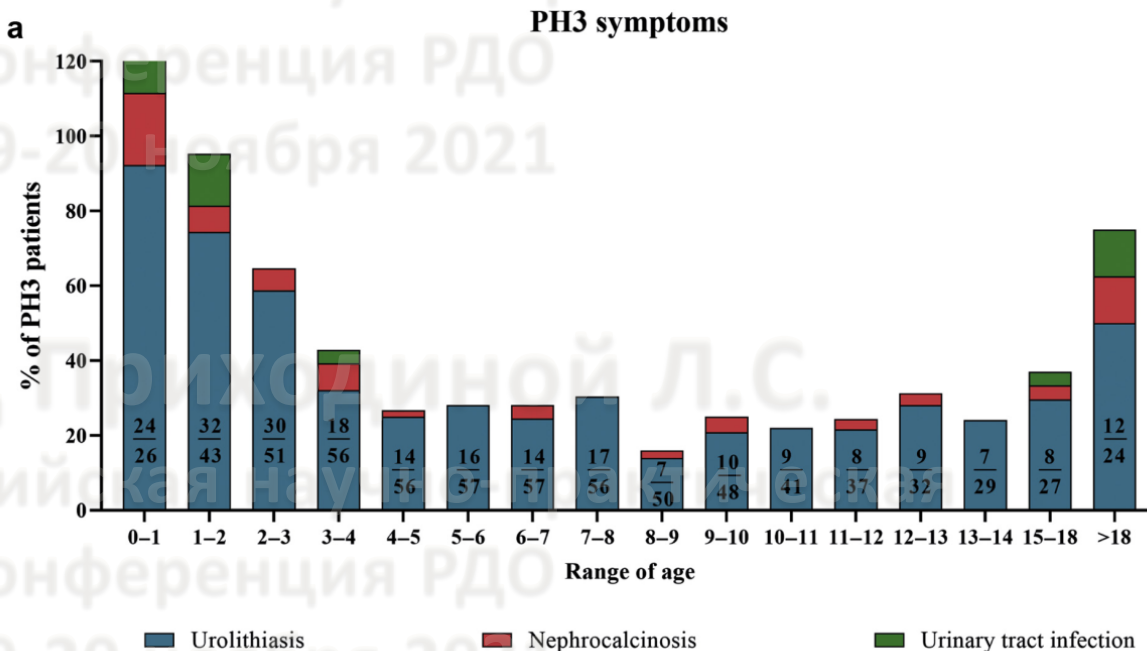
# Первичная гипероксалурия тип 2: исходы (n=89)

- **ХБП 2+: 33.7%**
- **ХБП 2: 16.9%**
- **ХБП 3: 6.7%**
- **ХБП 4: 2.2%**
- **ХБП 5: 24.7%**
- **Почечная выживаемость: 43 года**
- **Возраст ХБП-5: 40.4 (30.4; 47.8) лет**



# Первичная гипероксалурия тип 3 (OxalEurope, n=95)

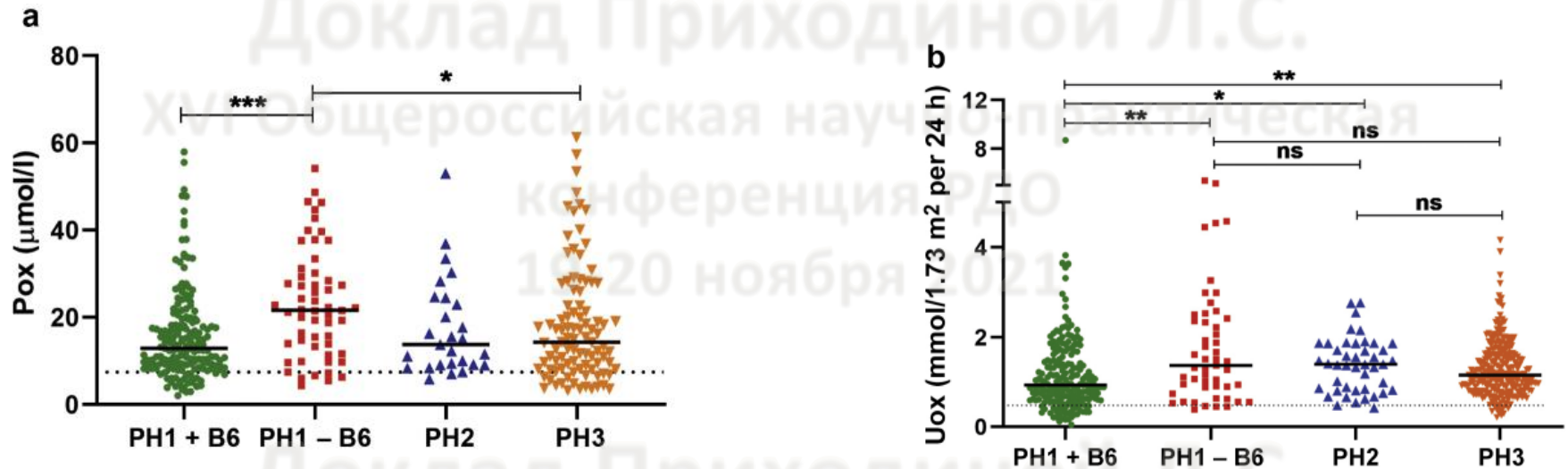
- 37% пациентов >18 лет
- Возраст манифестации: 1.9 лет
- Возраст диагностики: 6.3 лет
- **Задержка диагностики от манифестации: 4 года**
- **Уролитиаз:**  
70% детей, 50% взрослых
- Период наблюдения: 6 лет



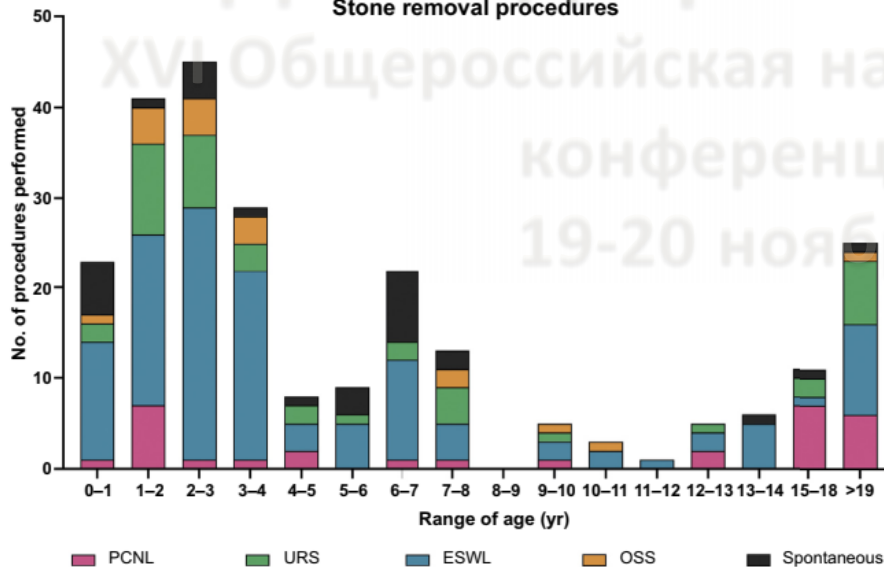


# Первичная гипероксалурия тип 3 (OxalEurope, n=95)

Уровень оксалатов в крови и моче сравним при PH2 and PH1 у В6-нечувствительных пациентов

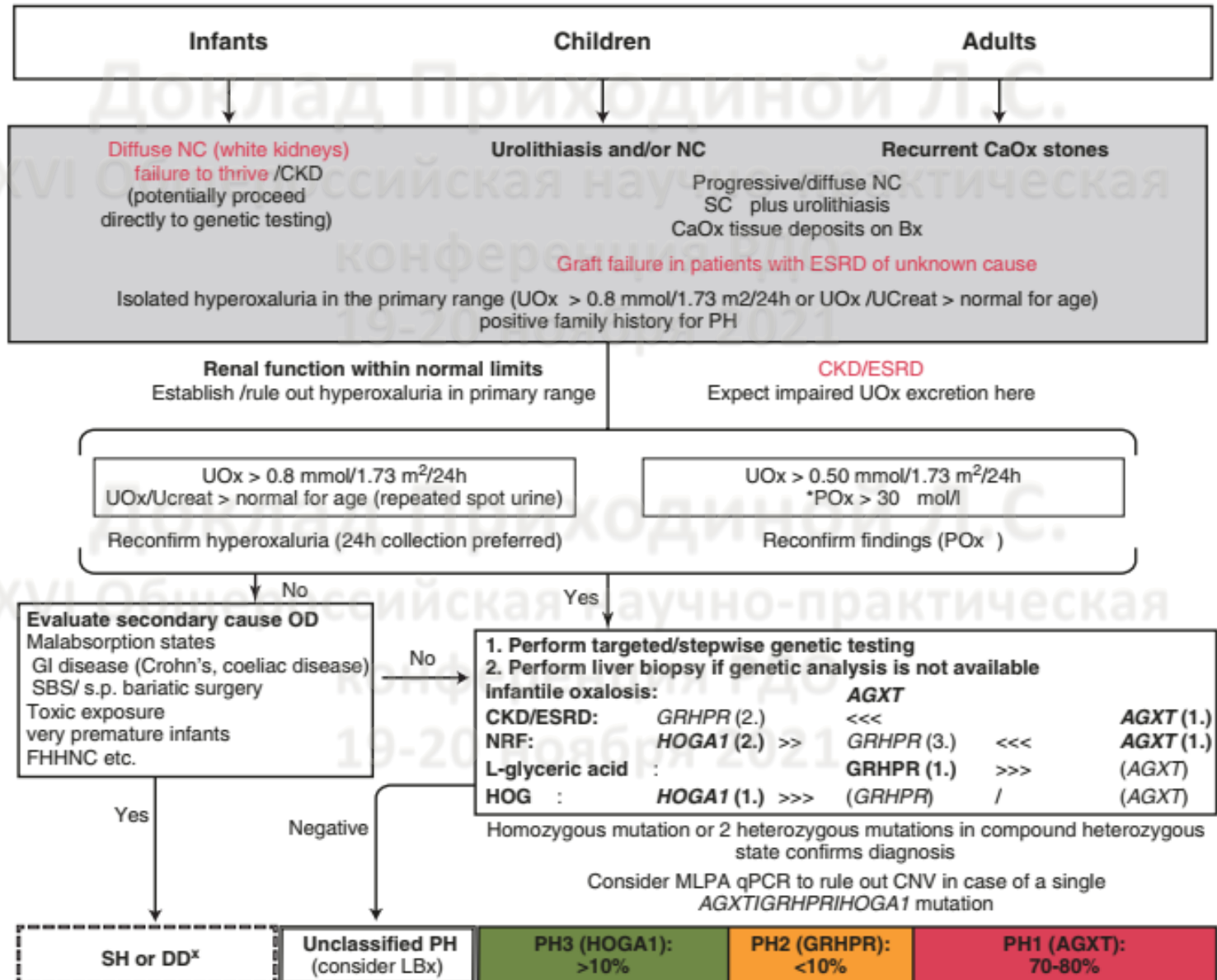


Stone removal procedures



Исходы:  
ХБП2+: 21% пациентов

# Первичная гипероксалурия: диагностический алгоритм



# Возрастные референсные значения уровня оксалатов в моче и крови

## Суточная экскреция оксалатов

### с мочой (с 2 лет):

<0.5 ммоль/1.73 м<sup>2</sup>/24ч;

<45 мг/1.73 м<sup>2</sup>/24ч

## Оксалаты в крови:

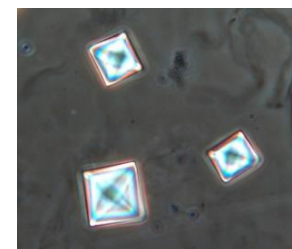
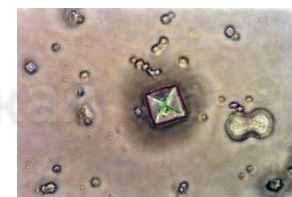
<10 μмоль/л

## Оксалаты/креатинин в крови:

<0.19 μмоль/μмоль

## Экскреция в разовой порции мочи:

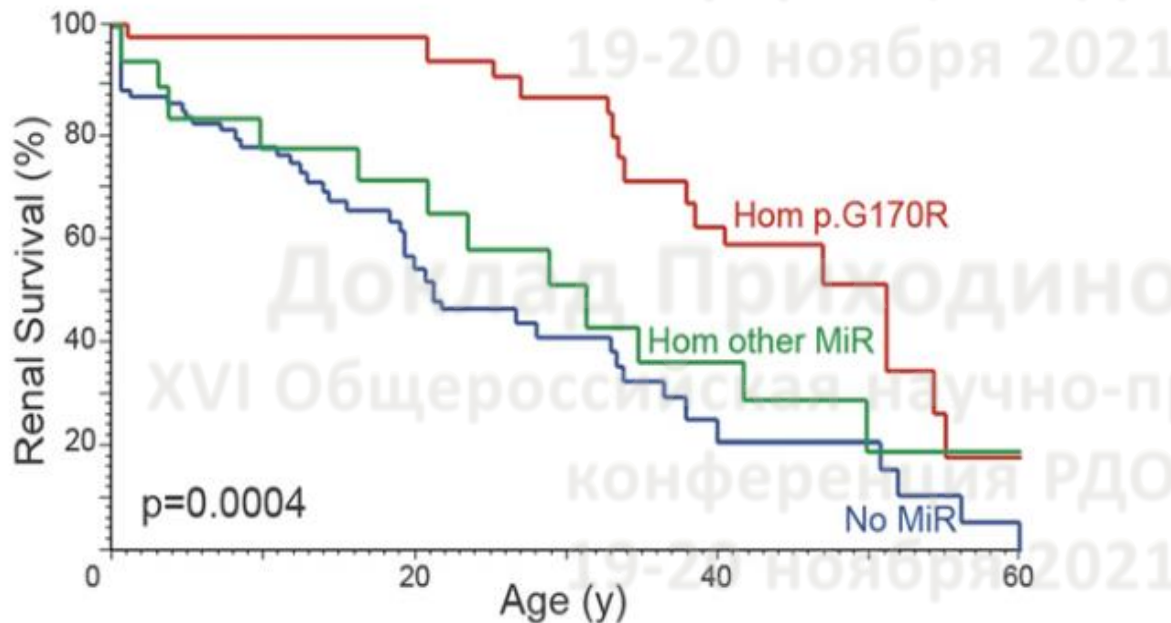
Возраст	Оксалаты/креатинин (ммоль/ммоль) (мг/мг)		Гликолат/креатинин (ммоль/ммоль)
< 6 мес	<0,37	<0,29	<0,4
6 мес - 2 г	<0,25	<0,20	<0,36
2 - 5 лет	<0,13	<0,11	<0,25
5 - 12 лет	<0,07	<0,063	<0,19
> 12 лет	<0,04	<0,048	<0,1



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

# Первичная гипероксалурия тип 1: молекулярно-генетическая диагностика

- Генотип-фенотипическая взаимосвязь с эффективностью терапии витамином B6:  
**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: терапия - рекомендации OxalEurope (2012)

- **Повышенный питьевой режим:**  $>3$  л/1,73 м<sup>2</sup>/24ч  
(назогастральный зонд, гастростома – дети раннего возраста)
- **Диета с ограничением оксалат-содержащих продуктов не показана!**
- **Витамин B6 (пиридоксин):** 5-20 мг/кг/24ч минимум 3 мес  
↓ экскреции оксалатов с мочой  $\geq 30\%$  (у 30% пациентов)

## **Ингибиторы кристаллизации оксалатов Ca:**

- цитрат К *per os* – 0.1-0.15 мг/кг/24ч (0.5 ммоль/кг/24ч)
- блемарен *per os*

## **При неосложненном уролитиазе:**

- Минимально инвазивные (эндоскопические) методы хирургической коррекции

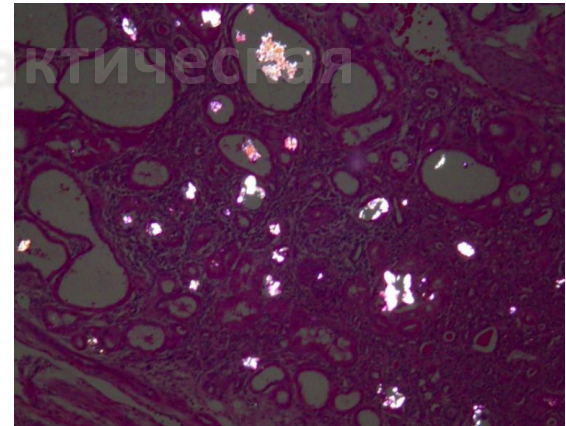


# Первичная гипероксалурия, тип 1: диализ и трансплантация (рекомендации OxalEurope, 2012)

- Не рекомендуется первоначально длительное применение диализа (превентивная Tx печени).
- По жизненным показаниям: **высокоинтенсивный комбинированный диализ** днем ГД + ночной ПД (при невозможности Tx).

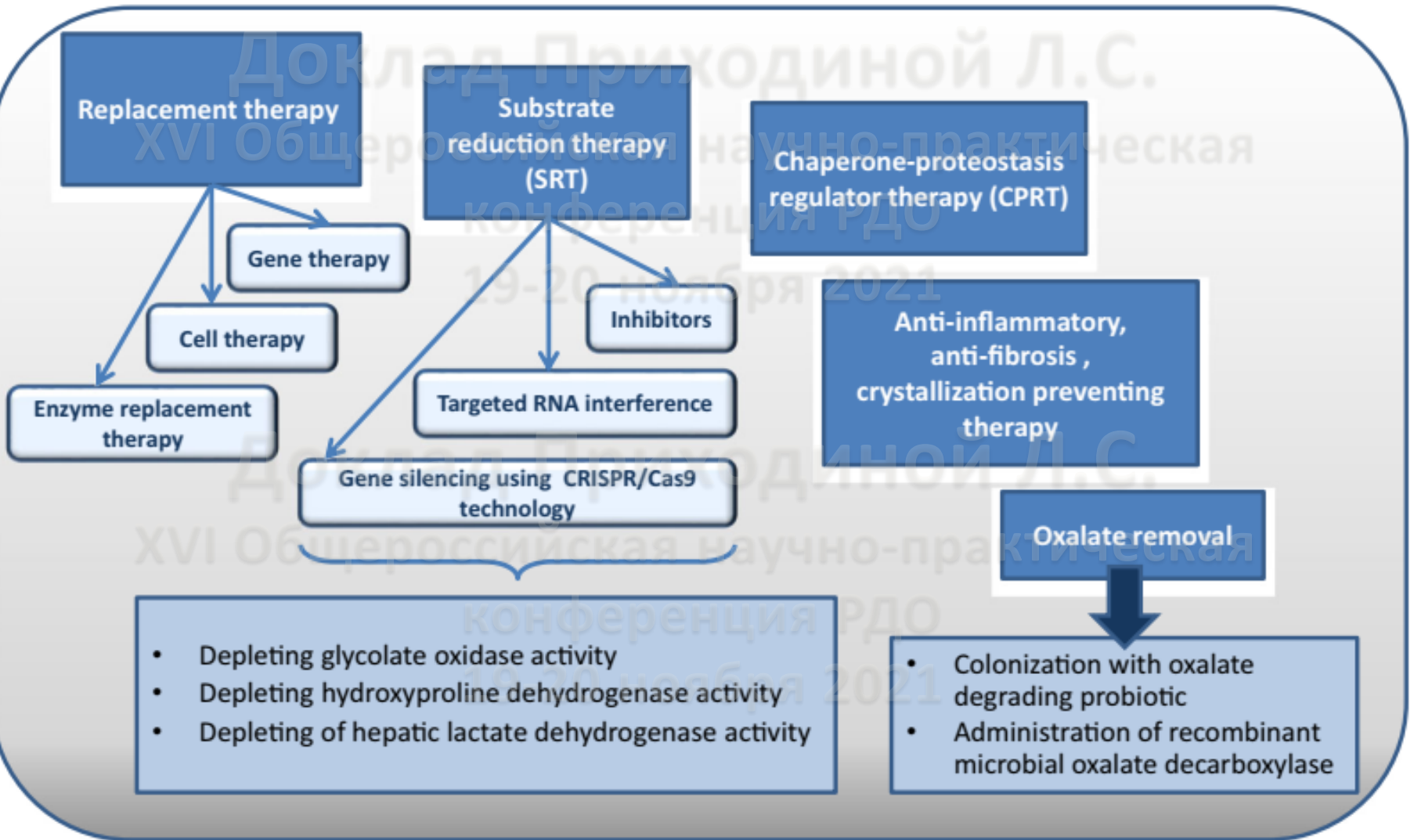
**Целесообразно планирование трансплантации при рСКФ ~ 45-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>  
для избежания системного оксалоза**

- 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 вит. В6





# Therapeutic modalities of primary hyperoxalurias



ORIGINAL ARTICLE

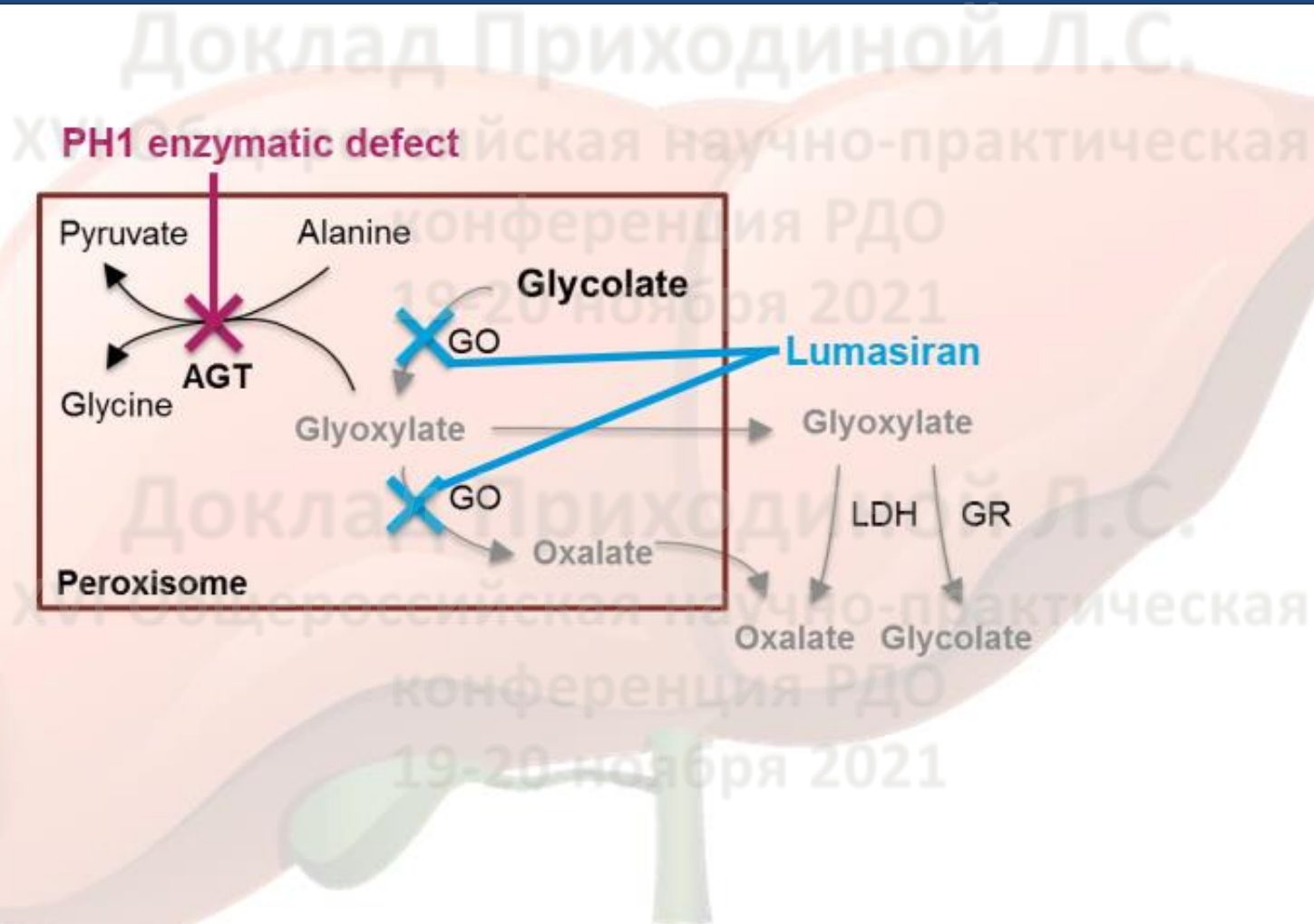
# Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1

Sander F. Garrelfs, M.D., Yaacov Frishberg, M.D., Sally A. Hulton, M.D., Michael J. Koren, M.D., William D. O’Riordan, M.D., Pierre Cochat, M.D., Ph.D., Georges Deschênes, M.D., Ph.D., Hadas Shasha-Lavsky, M.D., Jeffrey M. Saland, M.D., William G. van’t Hoff, M.D., Daniel G. Fuster, M.D., Daniella Magen, M.D., Shabbir H. Moochhala, M.B., Ch.B., Ph.D., Gesa Schalk, M.D., Eva Simkova, M.D., Jaap W. Groothoff, M.D., Ph.D., David J. Sas, D.O., Kristin A. Meliambro, M.D., Jiandong Lu, Ph.D., Marianne T. Sweetser, M.D., Ph.D., Pushkal P. Garg, M.D., Akshay K. Vaishnaw, M.D., Ph.D., John M. Gansner, M.D., Ph.D., Tracy L. McGregor, M.D., and John C. Lieske, M.D., for the ILLUMINATE-A Collaborators\*

## РКИ + плацебо:

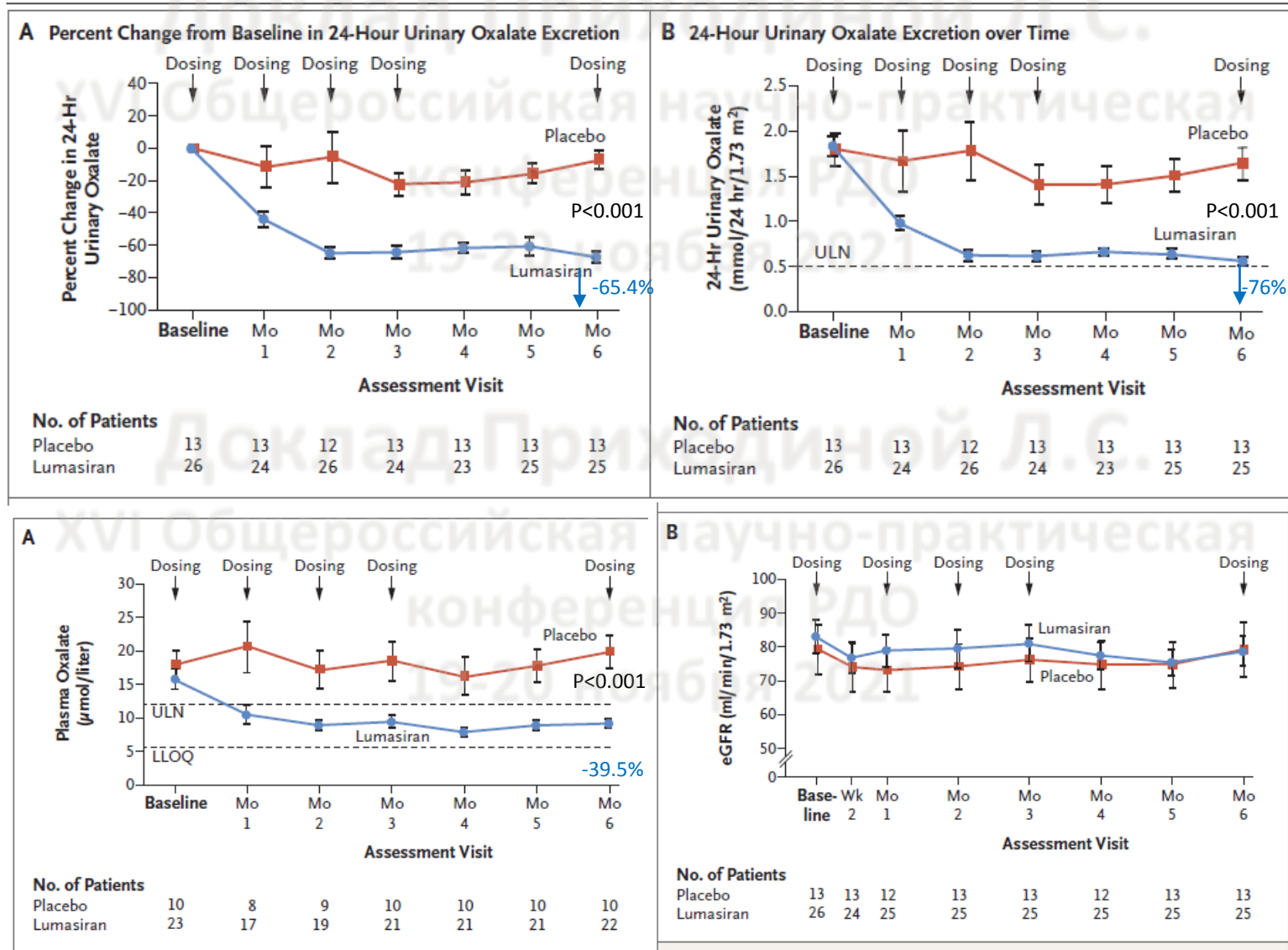
- Пациенты (n=26) / плацебо (n=13)
- Возраст  $\geq 6$  лет
- рСКФ  $\geq 30$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>
- Uox  $> 0,70$  ммоль/сут/1,73 м<sup>2</sup>

# Первичная гипероксалурия, 1 тип: механизм RNAi терапии Люмазираном\*



\*Не зарегистрирован в РФ

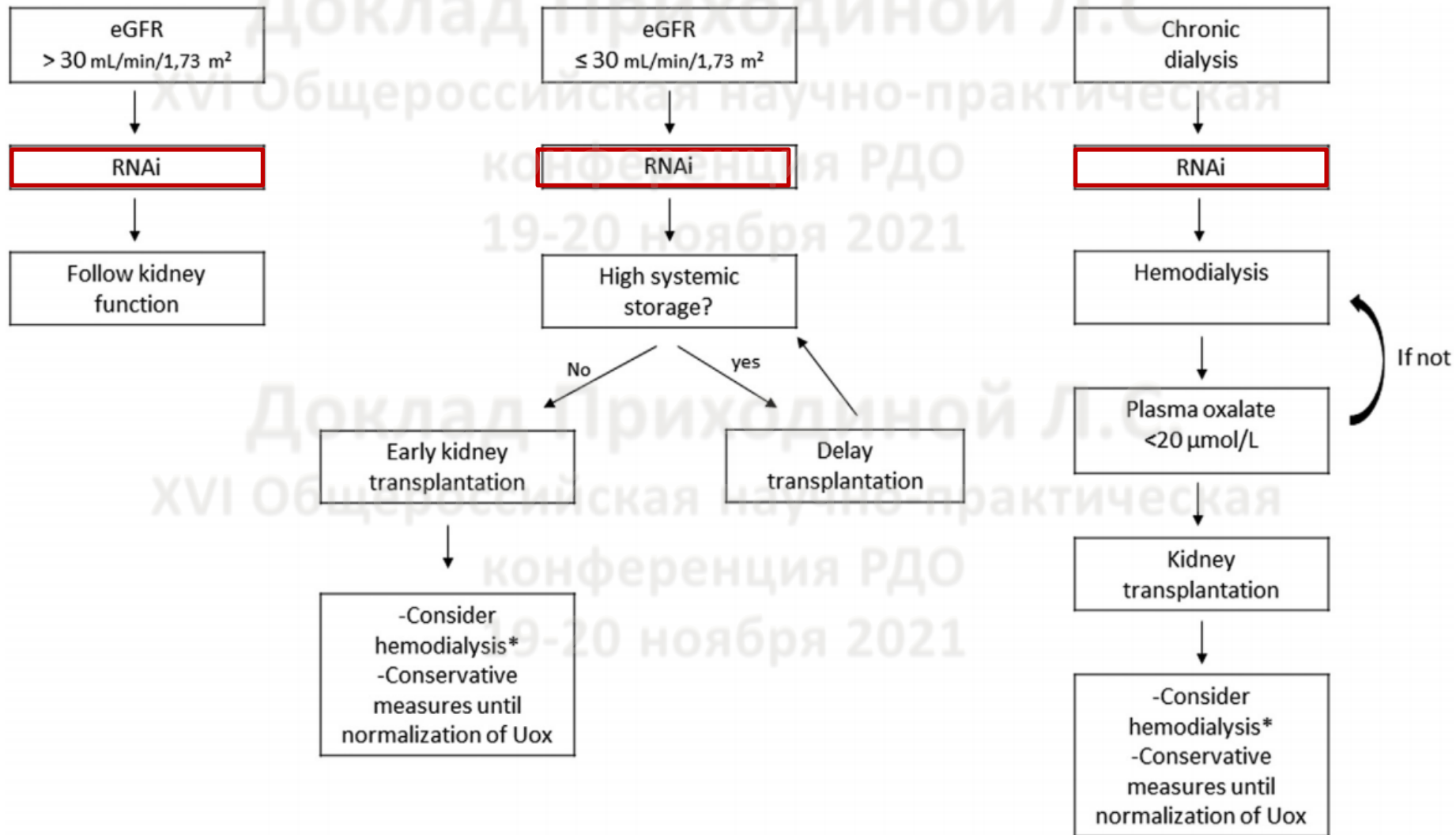
# Эффективность RNAi терапии люмазираном при первичной гипероксалурии 1 типа



# Первичная гипероксалурия, тип 1: безопасность RNAi терапии люмазираном

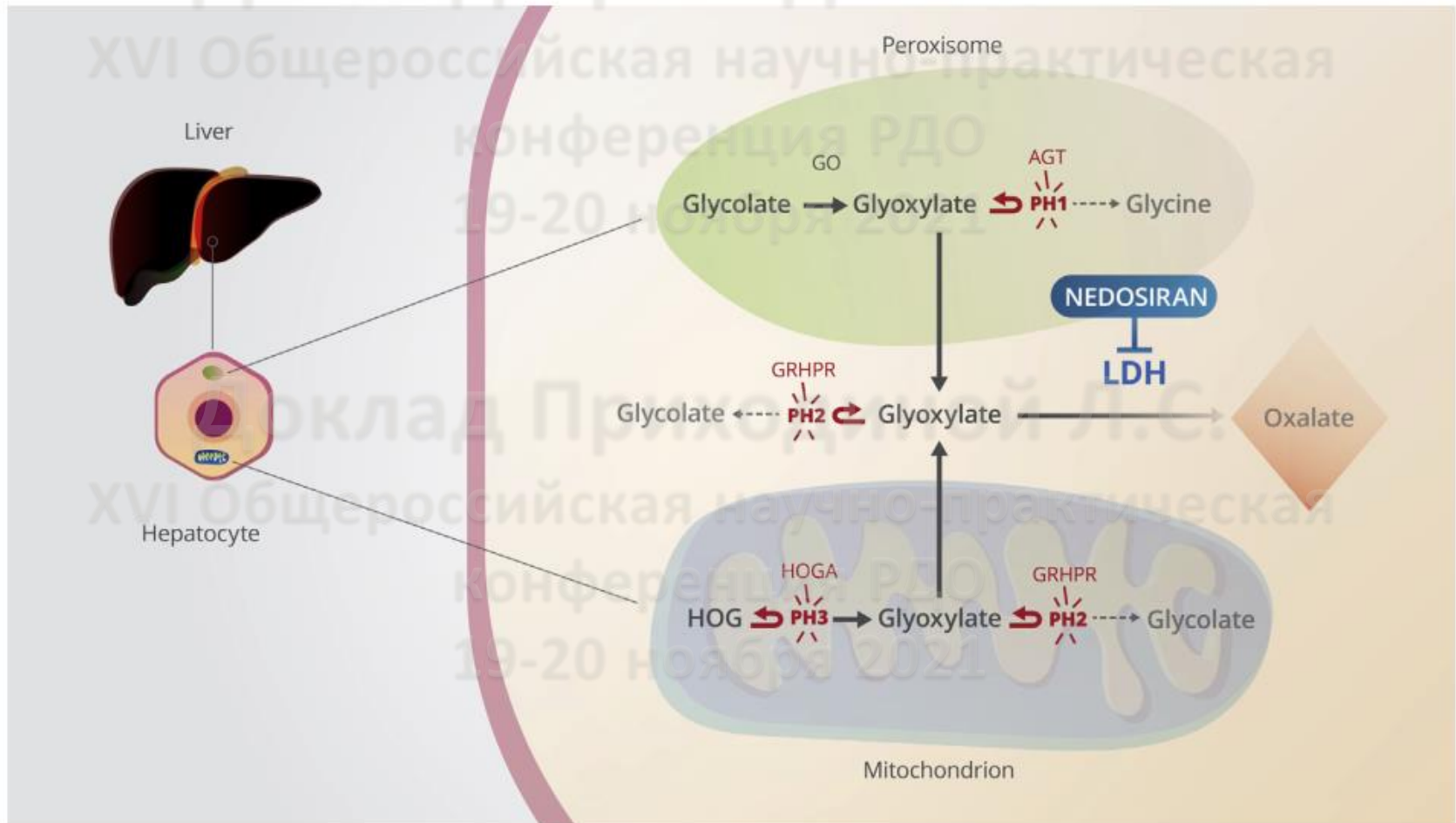
Event	Lumasiran (N=26)	Placebo (N=13)
	no. of patients (%)	
Any adverse event	22 (85)	9 (69)
Adverse events occurring in $\geq 10\%$ of patients in either group		
Injection-site reactions*	10 (38)	0
Headache	3 (12)	3 (23)
Rhinitis	2 (8)	2 (15)
Upper respiratory infection	2 (8)	2 (15)
Adverse event leading to discontinuation of lumasiran or placebo	1 (4)	0
Adverse event leading to withdrawal from the trial	0	0
Death	0	0
Any serious adverse event	0	0
Any severe adverse event	0	0

# Новая стратегия ведения пациентов с первичной гипероксалурией тип 1 и ХБП с применением RNAi терапии





# Метаболизм глиоксилата при первичной гипероксалурии

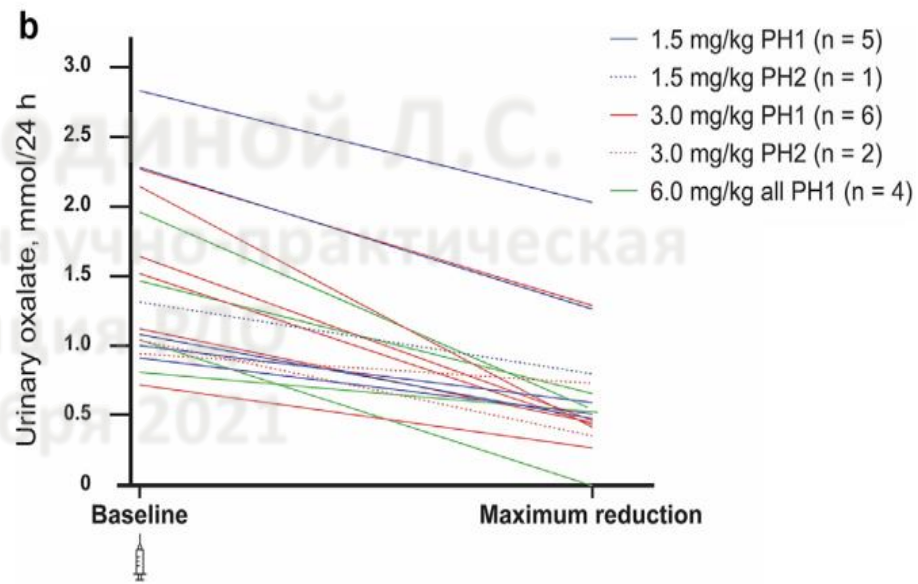
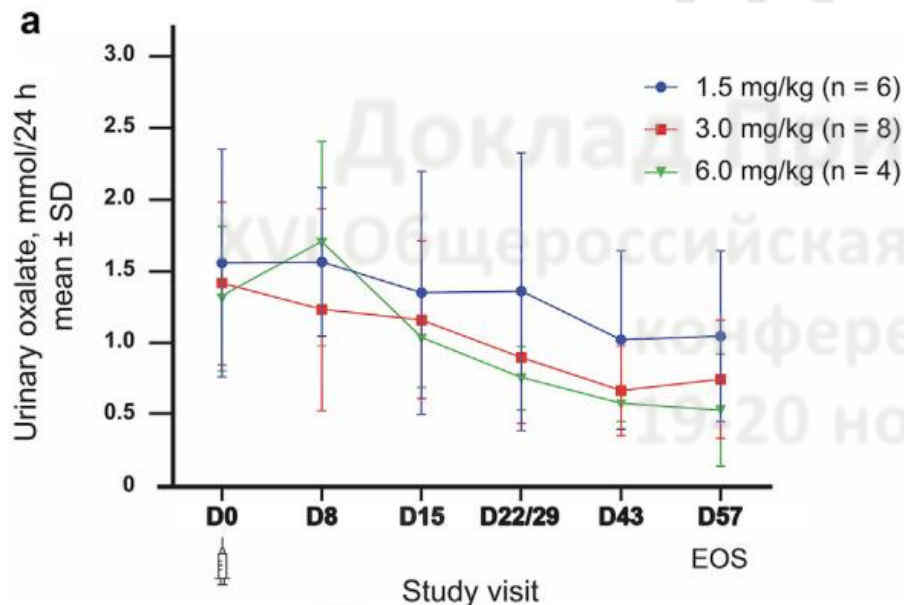


# Недозиран\* при первичной гипероксалурии

## 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
- Среднее максимальное снижение  $U_{ox}/24ч$ : 55% (57 сут)
- У 67% пациентов экскреция  $U_{ox}/24ч$  в пределах нормы



# Open-label trial Interim analysis

In patients with primary hyperoxaluria type I on maintenance hemodialysis, *Oxalobacter formigenes* (OC5) administration reduced plasma oxalate concentration (Pox) and stabilised or improved clinical status

## Study characteristics



Single centre



Primary hyperoxaluria type 1  
(Pox  $\geq 40$   $\mu\text{mol/L}$ )



Stable hemodialysis regimen  
and vitamin B6 dose

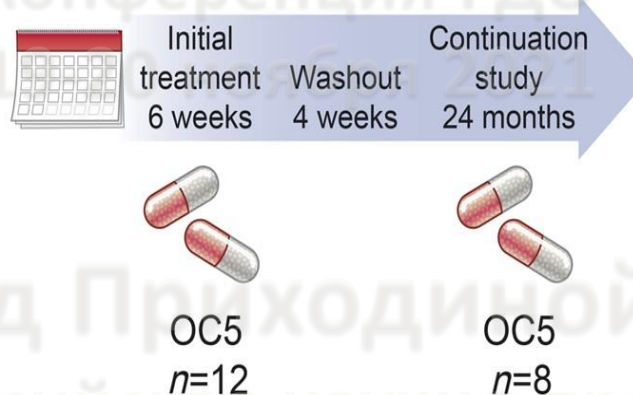


Intervention:  
*Oxalobacter formigenes*  
(OC5) capsules  $\times 2/\text{day}$



Comparator:  
Natural history cohort ( $n=8$ )

## Study design



## Primary outcome

Pre-dialysis Pox ( $\mu\text{mol/L}$ )



OC5 baseline 146.7



Month 12 **-27.0**



Month 24 **-52.1**

$P < 0.0001$

No change in Pox in natural history cohort:  $-0.15$  ( $-1.59 - 1.30$ ) per month,  $P=0.84$

# Заключение

- В настоящее время терапия первичной гипероксалурии 1 типа ограничена (*гипергидратация, высокие дозы пиридоксина, ингибиторы кристаллизации*) и эффективна у небольшой части пациентов.
- Трансплантация печени ± почки до настоящего времени являлась единственным методом нормализации уровня оксалатов в моче и предотвращения системного оксалоза у пациентов с ХБП-4-5 вследствие первичной гипероксалурии 1 типа (осложнения, пожизненная иммуносупрессивная терапия.)
- Раннее назначение терапии RNI при первичной гипероксалурии 1 типа позволит избежать системного оксалоза, прогрессирования в ХБП-5 с необходимостью проведения заместительной почечной терапии диализом и трансплантации печени ± почки.
- Таргетная терапия, подавляющая активность ЛДГ в печени, представляет собой многообещающий метод лечения пациентов первичной гипероксалурией 1-3 типов.