

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

© М.О. Амирян, Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, 2023
УДК [616.61 : 612.015.3] :546.41-053.2.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-18-30

ПЕРВИЧНАЯ ГИПЕРОКСАЛУРИЯ I, II, III ТИПОВ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Маргарита Оганесовна Амирян¹✉, Жанна Гавриловна Левиашвили²,
Надежда Дмитриевна Савенкова³*

¹⁻³Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

¹ margarita_amiryan@outlook.com, <https://orcid.org/0000-0002-7998-2849>

² Jannalevi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5881-0124>

³ Savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

РЕФЕРАТ

В обзоре приведены новейшие данные о классификации, патогенезе, клинико-генетическим особенностям, терапии первичной гипероксалурии I, II, III типов у детей с аутосомно-рецессивным типом наследования. На портале орфанных заболеваний ORPHA представлены гены, ответственные за развитие первичной гипероксалурии I типа AGXT (93598); II типа GRHPR (93599), III типа HOGA1 (93600). В результате всемирных генетических исследований установлены патогенез, особенности клинического фенотипа и генотипа первичной гипероксалурии. В основе патогенеза первичной гипероксалурии у детей лежит нарушение метаболизма глиоксилата в печени. Фермент AGT катализирует превращение L-аланина и глиоксилата в пируват и глицин, коферментом данной реакции выступает витамин B₆ (пиридоксин). Увеличение выработки эндогенного оксалата приводит к повышению концентрации оксалатов в крови и мочевой экскреции оксалатов с образованием почечных оксалатно-кальциевых кристаллов и рентгеноконтрастных конкрементов (моногидрат оксалата кальция – вевеллит, дигидрат оксалата кальция – веделлит). Риск прогрессирования при первичной гипероксалурии у детей I и II типов высокий. С увеличением уровня оксалатов в сыворотке крови и образования кристаллов оксалата кальция с отложением во многих органах и тканях развивается системный оксалоз. Терапия первичной гипероксалурии у детей включает: гидратацию (3 л/м²/сут) и цитраты 100–150 мг/кг/сут (цитрат калия 0,3–0,5 ммоль/кг/сут), пиридоксин в дозе от 5 до 20 мг/кг/сут при витамин B₆-чувствительной форме первичной гипероксалурии I типа. Эффективно назначение oxalobacter formigenes и диеты. Осуществляется комбинированная трансплантация печени и затем почек или одновременная печени и почек у пациентов с ПГ I типа при B₆-нечувствительном и изолированная трансплантация печени при B₆-чувствительном вариантах. Своевременное молекулярно-генетическое исследование у детей с нефрокальцинозом позволяет установить клинико-генетический диагноз ПГ I, II, III типов, осуществить персонализированный подход к лечению и предиктивность–прогнозирование состояния здоровья в будущем.

Ключевые слова: первичная гипероксалурия, оксалаты, глиоксилат, фенотип ПГ, генотип ПГ, нефрокальциноз, нефролитиаз, дети

Для цитирования: Амирян М.А., Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Первичная гипероксалурия I, II, III типов у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2023;27(1):18-30. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-18-30

PRIMARY HYPEROXALURIA I, II, III TYPES IN CHILDREN (REVIEW OF LITERATURE)

Margarita O. Amiryan¹✉, Zhanna G. Leviashvili², Nadezhda D. Savenkova³

¹⁻³Department of Faculty Pediatrics, Saint-Petersburg Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

¹ margarita_amiryan@outlook.com, <https://orcid.org/0000-0002-7998-2849>

² Jannalevi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5881-0124>

³ Savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

ABSTRACT

This review presents the latest data on the classification, pathogenesis, clinical and genetic features, and therapy of primary hyperoxaluria types I, II, and III in children with autosomal recessive inheritance. ORPHA portal of orphan diseases presents genes responsible for primary hyperoxaluria type I AGXT (93598); type II and type II GRHPR (93599), type III HOGA1 (93600).

Worldwide genetic studies have established the pathogenesis, clinical phenotype and genotype features of primary hyperoxaluria. The pathogenesis of primary hyperoxaluria in children is based on impaired hepatic glyoxylate metabolism. The enzyme AGT catalyzes the conversion of L-alanine and glyoxylate to pyruvate and glycine, with vitamin B₆ (pyridoxine) serving as a coenzyme for this reaction. Increased production of endogenous oxalate leads to increased blood oxalate concentrations and urinary oxalate excretion with the formation of renal calcium oxalate crystals and radiopaque concretions (calcium oxalate monohydrate – wevelite, calcium oxalate dihydrate – vedellite). High risk of progression to chronic kidney disease in primary hyperoxaluria in children of types I and II. Systemic oxalosis develops with increasing serum oxalate levels and the formation of calcium oxalate crystals with deposition in many organs and tissues. Therapy for primary hyperoxaluria in children includes: hydration (3l/m²/day) and citrates 100–150 mg/kg/day (potassium citrate 0.3–0.5 mmol/kg/day), pyridoxine at a dose of 5 to 20 mg/kg/day for vitamin B₆ sensitive type I primary hyperoxaluria. Administration of oxalobacter formigenes and diet is effective. Combined liver and then kidney transplantation or simultaneous liver and kidney transplantation in patients with type I PH in B₆-insensitive and isolated liver transplantation in B₆-sensitive variants are performed. Timely molecular genetic testing in children with nephrocalcinosis makes it possible to establish a clinical and genetic diagnosis of type I, II, III PH, to carry out a personalised approach to treatment and to predict future health status.

Keywords: primary hyperoxaluria, oxalates, glyoxylate, PH phenotype, PH genotype, nephrocalcinosis, nephrolithiasis, children

For citation: Amiryany M.O., Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Primary hyperoxaluria I, II, III types in children (review of literature). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):18-30 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-18-30

Первичная гипероксалурия (ПГ) I, II, III типов – редкая болезнь с аутосомно-рецессивным типом наследования. ПГ I, II, III типов обусловлена мутациями в генах *AGXT* (ORPHA 93598, OMIM 259900); *GRHPR* (ORPHA 93599, OMIM 260000); *HOGA1* (ORPHA 93600, OMIM 613616) соответственно [1–10].

ПГ встречается у 1 из 58 000 человек [9–12]. ПГ I типа у детей является наиболее тяжелой формой, исходом в ХБП после 3 лет (80%). Пациенты с ПГ I типа в 50%, ПГ II типа в 10% прогрессируют до 5 стадии ХБП, в 28% – требуют заместительную почечную терапию в возрасте до 15 лет [9–12].

В основе патогенеза ПГ у детей лежит нарушение метаболизма глиоксилата в печени. Нормальный процесс метаболизма глиоксилата с участием ферментов печени: пролин-дегидрогеназа (PRODH2) → дельта-1-пирролин-5-карбоксилат дегидрогеназа 1 (1P5CDH) → глутамин-оксалоуксусная трансминаза 2 (GOT2) → 4-гидрокси-2-оксоглутарат-альдолаза (HOGA1) → глиоксилат – и гидроксипируват-редуктаза (GRHPR) ↔ гидроксикислот-оксидаза 1 (HAO1) → аланин-глиоксилатная и серин-пируват-аминотрансфераза (AGXT) → лактатдегидрогеназа (LDHA) представлен на рис. 1, а, б [9]. Фермент AGT катализирует превращение L-аланина и глиоксилата в пируват и глицин, коферментом данной реакции выступает витамин B₆ (пиридоксин) [9]. Глиоксилат в основном синтезируется в печени, является непосредственным предшественником оксалата, продуцируется, преобразовывается и синтезируется в последовательном каскаде двумя основными путями [3–10]. Первый путь: глиоксилат образуется путем катаболизма гидроксипролина, обеспечивается коллагеном, полученным

из животного белка, преобразовывается и синтезируется под действием ферментов глиоксилат редуктаза/гидроксипируват редуктаза (GRHPR) в митохондриях и цитозоле (см. рис. 1) [3–10]. Второй путь продукции происходит за счет окисления гликолата, в основном при потреблении вегетарианской пищи, преобразовывается и синтезируется под действием пероксисомального фермента гликолатоксидазы в пероксисоме (см. рис. 1) [3–10].

В табл. 1 представлены ферменты, участвующие в метаболизме глиоксилата, и гены, кодирующие эти ферменты [9].

Характеристики клинического фенотипа и генотипа ПГ

ПГ I типа является наиболее частой и тяжелой формой. Частота I типа в структуре ПГ составляет около 80% [9, 13]. В 30% у пациентов диагностируют ПГ I типа на стадии терминальной почечной недостаточности (тПН) [9–15].

С увеличением уровня оксалатов в сыворотке крови нарастает образование кристаллов оксалата кальция, который откладывается во многих тканях, приводя к системному оксалоузу [9, 10].

Фенотипически ПГ характеризуется болевым симптомом, гематурией, эпизодами мочевого инфекции, повышением мочевого экскреции оксалатов у детей, развитием кортикального нефрокальциноза по УЗИ с рецидивирующими оксалатно-кальциевыми конкрементами, прогрессированием в ХБП в раннем возрасте при I–II типе [15].

Напротив, у 50% пациентов с ПГ II типа и менее у 5–10% с ПГ III типа устанавливают исход в ХБП C4–5 [9, 13–16]. Характерными клиническими признаками ПГ являются нефрокальциноз и нефролитиаз (90%) [9]. Схема патогенеза первичной гипероксалурии представлена на рис. 2 (составлена по данным литературы) [9, 10, 16].

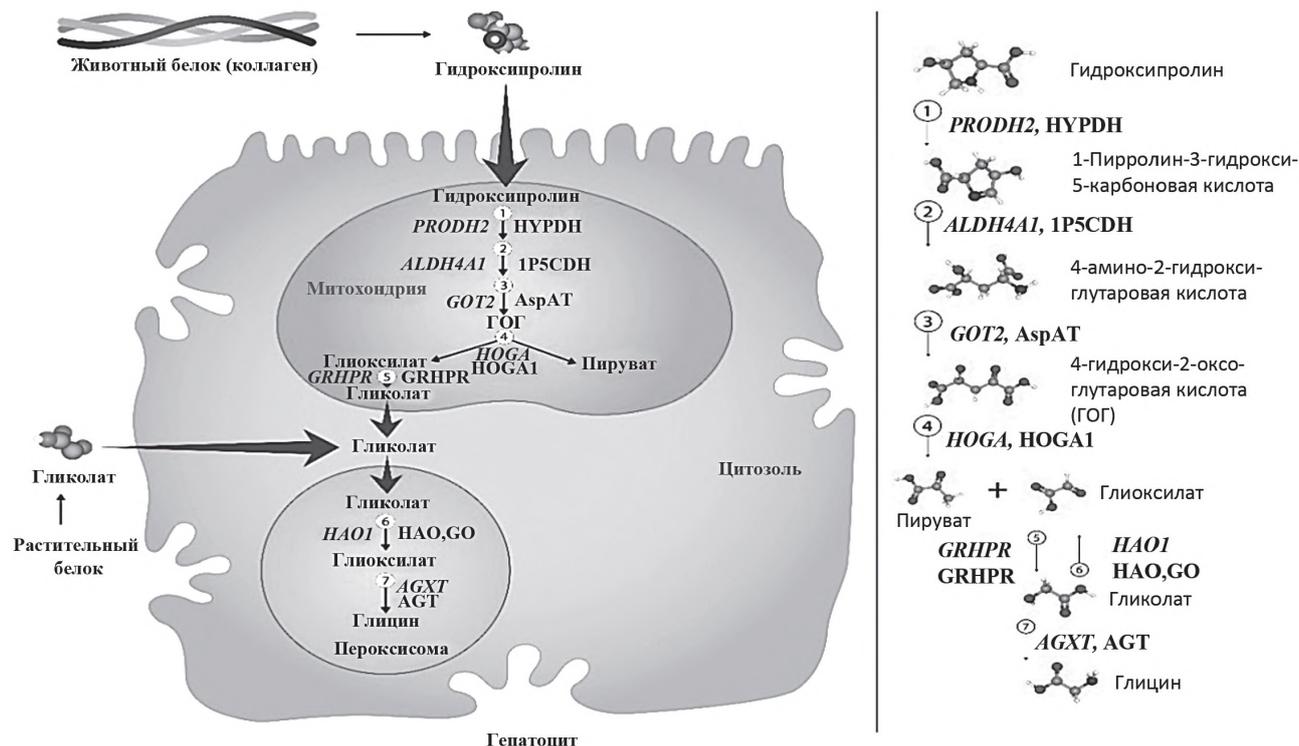


Рисунок 1. Схема метаболизма глиоксилата в гепатоцитах (а) и ферменты, участвующие в метаболизме глиоксилата (б) (составлено по данным литературы) [3–10].
 Figure 1. a) glyoxylate metabolism scheme in hepatocytes, b) enzymes involved in glyoxylate metabolism (compiled according to the literature).

Таблица 1 / Table 1

Наиболее важные ферменты, участвующие в метаболизме глиоксилата и кодирующие их гены [9]
Designation of the most relevant enzymes involved in glyoxylate metabolism and their respective genes [9]

| Фермент | Белок | Ген | ПГ тип | Внутриклеточная локализация | Характер экспрессии | Субстрат |
|---|--------------|---------|--------|-----------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 1 Пролиндегидрогеназа Proline dehydrogenase 21 | HYPDH | PRODH2 | | Митохондрии | Печень, почки | Ubiquinone-10 Убихинон-10 |
| 2 Дельта-1-пирролин-5-карбоксилатдегидрогеназа 1 Delta-1-pyrroline-5-carboxylate dehydrogenase 1 | 1P5CDH | ALDH4A1 | | Митохондрии | Повсеместная экспрессия | NAD ⁻ |
| 3 Глутамин-оксалоуксусная трансминаза 2 Glutamic-oxaloacetic transaminase 2 | AspAT | GOT2 | | Митохондрии | Повсеместная экспрессия | Aspartate Аспарат |
| 4 4-Гидрокси-2-оксоглутаратальдолаза 4-Hydroxy-2-oxoglutarate aldolase | HOGA, DHDPSL | HOGA1 | ПГ III | Митохондрии и цитозоль | Печень, почки | |
| 5 Глиоксилат- и гидроксипируват редуктаза Glyoxylate and hydroxypyruvate reductase | GRHPR, GLXR | GRHPR | ПГ II | Митохондрии и цитозоль | Повсеместная экспрессия | NADPH |
| 6 Оксидаза гидроксициклот 1 Hydroxycyclot oxidase 1 | HAO, GO, GOX | HAO1 | | Peroxisome Пероксиома | Только в печени | O ₂ |
| 7 Аланин-глиоксилатная и серин-пируватаминотрансфераза Alanine-glyoxylate and serine-pyruvate aminotransferase | AGT, AGXT1 | AGXT | ПГ I | Peroxisome Пероксиома | Только в печени | Alanine Аланин |
| 8 Lactate dehydrogenase A Лактатдегидрогеназа | LDH | LDHA | | Cytosol цитозоль | Повсеместная экспрессия | NAD ⁻ |

Первичная гипероксалурия I типа

ПГ I типа обусловлена мутациями в гене *AGXT*, картированном на хромосоме 2q37.3, кодирующем печеночный пероксисомальный фермент аланин-глиоксилат-аминотрансферазу (AGT) (см. рис. 2) [1, 2, 8, 9, 17–22].

Ген *AGXT* кодирует фермент AGT с молекулярной массой около 43 кДа. Идентифицировано более 200 гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *AGXT*, которые обнаружены во всех 11 экзонах [18, 20]. Мутации, обуславливают значительную или полную потерю активности фермента [16, 17]. Четыре мутации в гене *AGXT* (Gly170Arg, Ile244Thr, Phe152Ile и Gly41Arg) приводят к экспрессии белка AGT с частичным сохранением его активности [10, 20]. При ПГ I типа большая часть AGT локализуется в митохондриях, а не в пероксисомах. Выявлена

корреляция между генотипом и фенотипом для специфических мутаций гена *AGXT* [18, 20]. Дефицит или отсутствие печеночного витамин-В₆-зависимого пероксисомального фермента AGT приводит к повышенному синтезу оксалатов из глиоксилата [9, 10, 16, 18]. С учетом различной экспрессии белка AGT и его активности выделяют 3 генетических вида ПГ I типа, обусловленных отсутствием белка AGT и его каталитической активности (у 40% пациентов); наличием белка AGT, но отсутствием его каталитической активности (у 15% пациентов); наличием белка AGT и его каталитической активности на 50% ниже нормальных значений [9, 10]. ПГ I типа вызвана отсутствием специфической для печени аланин-глиоксилат-аминотрансферазы, экскреция гликолата с мочой повышена у большинства пациентов [9, 10, 22].

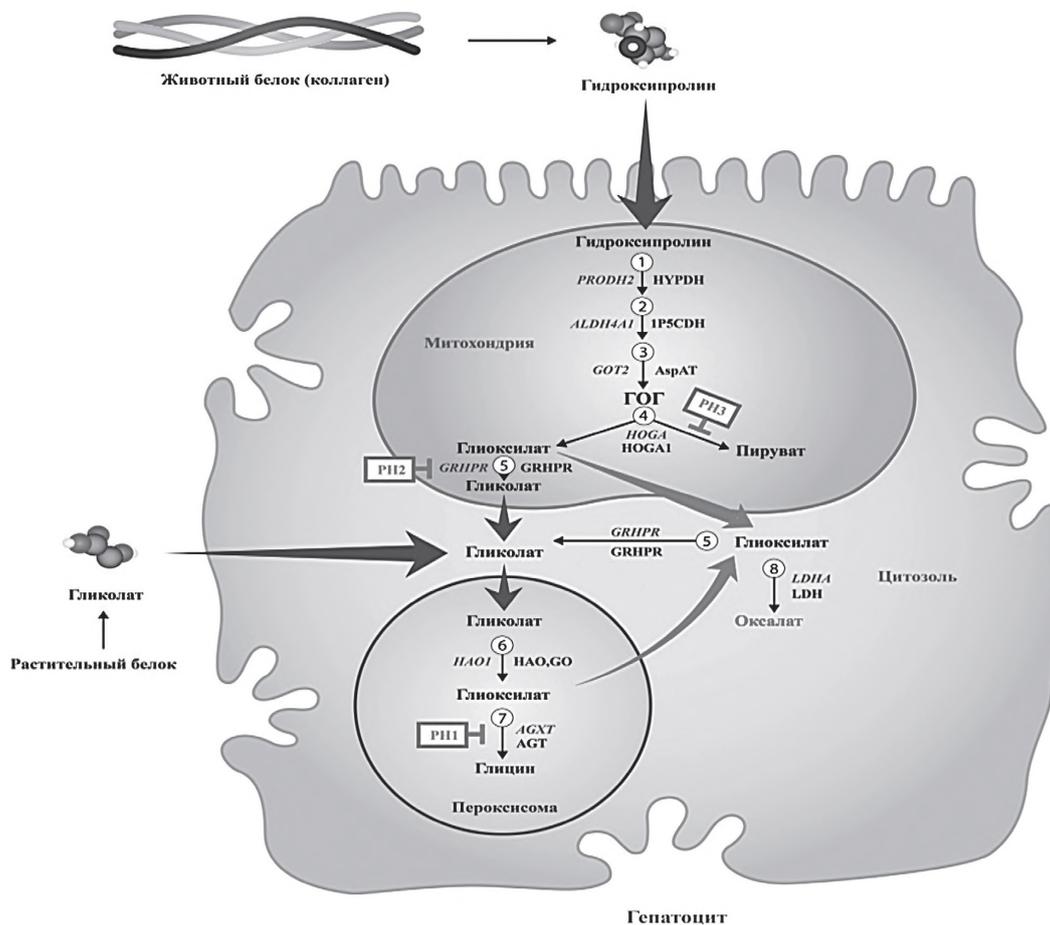


Рисунок 2. Схема патогенеза первичной гипероксалурии (гепатоцит). а – при ПГ I типа (PH 1) вследствие мутации в гене *AGXT*, кодируется печеночный пероксисомальный фермент аланин-глиоксилатаминотрансферазу (AGT) в пероксисоме; б – при ПГ II типа вследствие мутаций в гене *GRHPR*, кодирующем цитозольный фермент гидроксипируватредуктазу (HPR) и цитозольный/митохондриальный фермент глиоксилатредуктазу (GR), катализирующие превращение гидроксипирувата в D-глицерат и глиоксилата в гликолат в митохондриях; в – при ПГ III типа вследствие мутации в гене *HOGA1*, кодируется специфичный для печени митохондриальный фермент 4-гидрокси-2-оксиглутарат-альдозаза в митохондриях и цитозоле.
 Figure 2. Scheme of pathogenesis of primary hyperoxaluria (hepatocyte) a) in type I PG (PH 1) due to a mutation in the *AGT* gene, the hepatic peroxisomal enzyme alanine-glyoxylate aminotransferase (AGT) is encoded in the peroxisome; b) in type II PG due to mutations in the *GRHPR* gene encoding cytosolic enzyme hydroxypyruvate reductase (HPR) and cytosolic/mitochondrial enzyme glyoxylate reductase (GR), catalyzing the conversion of hydroxypyruvate to D-glycerate and glyoxylate to glycolate in mitochondria; c) in type III PG due to mutation in the *HOGA1* gene, the liver-specific mitochondrial enzyme 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase is encoded in the mitochondria and cytosol.

Таблица 2 / Table 2

Клиническая классификация первичной гипероксалурии I типа [9, 10]**Clinical classification of primary hyperoxaluria type I [9, 10]**

| Форма | Манифестация |
|--|-----------------------------------|
| Инфантильная | С до 1 года |
| Ювенильная | Старше 1 года |
| Взрослая | 18 лет и старше |
| После изолированной трансплантации почки | Возникает рецидив в трансплантате |
| Бессимптомная | При семейном скрининге |

III типа I инфантильная форма является тяжелой, наиболее распространенной (составляет от 70 до 80%), характеризуется задержкой роста, дефицитом массы тела, отложениями кристаллов оксалата кальция в почках и/или камнями в почках, мочевом пузыре или уретре, рецидивирующие гематурия, частые и болезненные мочеиспускания, почечная колика, инфекции мочевыводящих путей у детей. Инфантильная форма манифестирует у детей в возрасте до 1 года и характеризуется наличием нефрокальциноза (91%), недостаточной прибавкой массы тела (22%), инфекциями ОМС (21%) и прогрессированием в ХБП [9, 10, 14, 23]. III I типа прогрессирует в терминальную ХБП, требующую заместительной почечной терапии (ЗПТ) диализом – тПН [9–10].

III типа I ювенильная форма манифестирует у пациентов в детстве или подростковом возрасте (легкая форма), характеризуется рецидивирующими нефро- и уролитиазом (84%), в мочевом пузыре или уретре, энурезом.

Первые симптомы III I типа у детей клинически проявляются почечной коликой, гематурией, инфекцией мочевых путей, нефрокальцинозом в 41%; реже двусторонней обструкцией мочевых путей с развитием острого повреждения почек. Оксалатно-кальциевые конкременты являются рентгеноконтрастными, обнаруживаются в обеих почках и мочевых путях [9, 10, 18, 19, 24]. У детей с ювенильной формой III I типа в 20–50% развивается прогрессирующее повреждение почек, ведущее к почечной недостаточности. При СКФ <40–45 мл/мин \times 1,73 м² уровни оксалата в плазме резко возрастают, и происходит внепочечное отложение оксалата кальция (CaOx), главным образом в костях, миокарде и центральной нервной системе [9, 10, 25], накапливаться в коже, сетчатке глаз, кровеносных сосудах. Все пациенты с III I типа имеют риск развития тХБП, однако, описаны легкие или даже бессимптомные случаи [9, 10, 25].

После изолированной трансплантации почек у детей с III могут возникать рецидивы бо-

лезни в трансплантате, по результатам биопсии обнаруживают отложение CaOx, что ухудшает прогноз почечного трансплантата [9, 10].

Бессимптомная форма, выявляемая при семейном скрининге, характеризуется уролитиазом с редким отхождением камней, ХБН в 50%. По данным J. Nagambat et al. (2010), из 155 пациентов у 20 диагностирована III I типа, включая тех, у которых болезнь протекала бессимптомно) [20].

Первичная гипероксалурия II типа

Мутации в гене *GRHPR*, локализованном на хромосоме 9p13, кодирующем цитозольный фермент гидроксипируватредуктазу (HPR) и цитозольный/митохондриальный фермент глиоксилатредуктазу (GR), которые катализируют превращение гидроксипирувата в D-глицерат и глиоксилата в гликолат, ответственны за развитие III II типа [22]. III II типа сопровождается увеличением образования оксалатов и L-глицерата. III II типа диагностируют в 10% всех случаев [9, 10, 15]. Долгосрочный прогноз для детей с III II типа более благоприятный, чем при III I типа [26]. Развитие терминальной стадии почечной недостаточности устанавливаются в возрасте старше 25 лет [9, 10, 15].

Первичная гипероксалурия III типа

III III типа обусловлена мутациями в гене *HOGA1*, локализованном на хромосоме 10q24, кодирующей специфичный для печени митохондриальный фермент 4-гидрокси-2-оксиглутаратальдозу. В результате мутации гена *HOGA1* выявляют гликолевую ацидурию и гипероксалурию, повышенную экскрецию гидроксиоксиглутарата (HOG) или глутамата (DHG) [6, 9, 10, 15].

III III типа встречается примерно в 5% случаев среди пациентов с III [9]. Отсутствие ферментативной активности *HOGA1* увеличивает количество гидрокси-окси-глутарата (HOG), который просачивается из митохондрий в цитозоль, где ингибирует действие глиоксилатредуктазы/гидроксипируватредуктазы (GRHPR; при III II типа) (см. рис. 2). Ингибирование глиоксилатредуктазы/гидроксипируватредуктазы приводит к образованию оксалатов из глиоксилата, что сопровождается значительной гипероксалурией (>1 ммоль/1,73 м²/сут) [9, 10]. Дети с III III типа обычно имеют рецидивирующие конкременты в мочевой системе в раннем возрасте [9, 10, 27–29], что требует инвазивных методов удаления камней. Клинический фенотип III III типа у детей характеризуется: повышенным уровнем оксалатов в плазме, гипероксалурией, гликолевой ацидурией, гиперкальциурией, гиперурикозурией [8, 9].

Различия среди III III и III I, II типов заключаются в снижении выраженности клинических

симптомов с течением времени [3, 28, 29]. У детей с ПГ III типа реже прогрессирует тХБП [9, 10] в отличие от ПГ I типа (приблизительно 90–100% риском развития тХБП с течением времени) [9, 10] и ПГ II типа (около 20% риска развития тХБП) [6].

Первичная гипероксалурия без обнаружения мутаций в генах AGXT, GRHPR, HOGA. Приблизительно в 5% у пациентов с ПГ не удается обнаружить мутации в генах *AGXT*, *GRHPR* или *HOGA1* [9].

Диагностика ПГ I, II, III типов основана на [8–10, 30] (табл. 4):

1. *Ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек и мочевого пузыря* выявляет кортикальный нефрокальциноз, конкременты в мочевых путях, при терминальной стадии почечной недостаточности – диффузный нефрокальциноз (кортикальный и медуллярный) у пациентов с ПГ.

2. *Повышении мочевого экскреции оксалатов* – более 1 ммоль/1,73 м²/сут, в трех последовательных суточных сбора мочи (в норме <0,5 ммоль/1,73 м²/сут). Некоторые пациенты с ПГ I типа в семейных исследованиях могут иметь нормальную или слегка повышенную экскрецию оксалата с мочой (0,5–1,0 ммоль/1,73 м²/сут).

3. *Повышении уровня оксалата в крови* – более <7,4 мкмоль/л. По данным S-A. Hulston (2016), уровень оксалата в крови не повышен, если нет значительного нефрокальциноза или снижения СКФ [30]. Уровень оксалата в крови увеличивается по мере снижения СКФ, значения >100 мкмоль/л оксалатов характерно для ПГ, однако, нет четкого порога, позволяющего отличить пациентов с ПГ от пациентов с ХБП другой этиологии. При сохранной функции почек уровень оксалата в крови не повышается. Уровни оксалатов в крови и значения насыщения СаОх (>1) в крови значительно выше у пациентов с ПГ I типа, чем у здоровых людей. При уровнях оксалатов в крови >30 мкмоль устанавливают СКФ <45 мл/мин/1,73 м² в отличие от пациентов без ПГ I, у которых повышение уровня оксалатов происходит только при СКФ <8 мл/мин/1,73 м².

4. *Повышении уровня гликолата в крови* – у пациентов ПГ I типа.

5. *Повышении оксалат/креатининового индекса* (табл. 3).

6. *Скрининге органических кислот в суточной моче* – глицериновая кислота, 4-гидрокси-глутамат. Для большинства пациентов с ПГ II этот тест является диагностическим, хотя есть редкие сообщения о нормальной экскреции глицериновой кислоты в генетически подтвержденных случаях ПГ II типа. Повышенный уровень мочевой 4-гидрокси-глутамат (НОГ) является скрининговым метаболитом ПГ III типа.

7. *Повышении экскреции L-глицериновой кислоты с мочой.* У пациентов с ПГ II почечными конкрементами и/или нефрокальцинозом высокая экскреция L-глицериновой кислоты >28 ммоль/моль креатинина (часть обычного скрининга органических кислот).

8. *Повышении отношения оксалата к креатинину, отношения гликолата к креатинину, L-глицерата к креатинину мочи* (табл. 3).

9. *Оценке экскреции кальция, фосфатов, магния в суточной моче.*

10. *Молекулярно-генетическом исследовании, выявлении мутаций в генах AGXT, GRHPR, HOGA.*

Нормальные значения показателей мочевого экскреции оксалата, гликолата, L-глицериновой кислоты, гидрокси-оксо-глутарата приведены по В. Веck, В. Норре (2016) в табл. 3 [4, 20].

Таблица 3 / Table 3

Нормальное значение показателей мочевого экскреции оксалата, гликолата, L-глицериновой кислоты, гидрокси-оксо-глутарата [4, 20]

Normal value of indicators of urinary excretion of oxalate, glycolate, L-glyceric acid, hydroxy-oxo-glutarate according [4, 20]

| Показатели мочевого экскреции за 24 ч | Нормальные значения * |
|--|---|
| Экскреция оксалата с мочой | <0,50 ммоль или <45 мг/1,73 м ² /сут (для всех возрастов) |
| Экскреция гликолата с мочой | <0,50 ммоль или <45 мг/1,73 м ² /сут (для всех возрастов) |
| Экскреция L-глицериновой кислоты с мочой | <5 мкмоль/л (для всех возрастов) |
| Экскреция НОГ | <40 мкмоль/л 1,73 м ² /сут |
| Отношение оксалата к креатинину мочи | В возрасте 0–6 мес: <325–360 ммоль/моль В возрасте 7–24 мес: <132–174 ммоль/моль В возрасте 2–5 лет: <98–101 ммоль/моль В возрасте 5–14 лет: <70–82 ммоль/моль В возрасте > 16 лет: <40 ммоль/моль |
| Отношение гликолата к креатинину мочи | В возрасте 0–6 мес: <363–425 ммоль/моль В возрасте 7–24 мес: <245–293 ммоль/моль В возрасте 2–5 лет: <191–229 ммоль/моль В возрасте 5–14 лет: <166–186 ммоль/моль В возрасте > 16 лет: <99–125 ммоль/моль |
| Отношение L-глицерата к креатинину мочи | В возрасте 0–6 мес: 14–205 ммоль/моль В возрасте 7–24 мес: 14–205 ммоль/моль В возрасте 2–5 лет: 14–205 ммоль/моль В возрасте 5–14 лет: 23–138 ммоль/моль В возрасте > 16 лет: <138 ммоль/моль |

Показатели мочевой экскреции (суточный 24-часовой сбор мочи) у детей входят в первичный скрининг диагностики. Увеличение эндогенного оксалата, печеночного синтеза приводит к повышению концентрации оксалатов в крови и увеличению мочевой экскреции оксалатов с образованием почечных оксалатно-кальциевых кристаллов и формированием высокорентгеноконтрастных конкрементов (моногидрат оксалата кальция – вевеллит, дигидрат оксалата кальция – вевеллит, гладкой поверхностью), высоким риском прогрессирования в ХБП при ПГ I и II типах.

Уникальные структурно-композиционные характеристики выявлены в конкрементах у детей с ПГ – отсутствие фосфора, однородная минеральная плотность (1224 ± 277 мг/см³) и однородный элементный состав по сравнению с конкремента-

ми у детей без генетической предрасположенности [32]. При высоком уровне оксалатов в крови (более 7,4 мкмоль/л) прогрессирует поражение почек (при СКФ <45 мл/мин/1,73 м² уровень оксалатов в плазме >30 мкмоль/л), снижается клиренс оксалатов с мочой и происходит мультисистемное отложение оксалатов, у пациентов с ПГ развивается системный оксалоз. У детей с ПГ отмечаются симптомы: боль в костях, множественные переломы, остеосклероз. Системный оксалоз поражает участки быстрого роста костей с развитием поперечных полупрозрачных симметричных тяжей с фиксированными склеротическими краями, с последующим кистозным разрежением костей, приводящим к множественным патологическим переломам на поздних стадиях болезни [30, 33].

При системном оксалозе отмечаются эритропоэтин-резистентная анемия, рефрактерная к лечению, вторичная по отношению к отложению оксалатов в костном мозге; атрофия зрительного нерва и ретинопатия; отложение оксалатов в пародонте: резорбция корня, обнажение пульпы, подвижность зубов и зубная боль; периферическая невропатия; отложение в миокарде с дефектами проводимости и измененной сердечной сократимостью: блокада сердца, аритмии, миокардит и кардиоэмболический инсульт; в сосудах (генерализованная васкулопатия с цереброваскулярным инфарктом), спазм сосудов; синовиальной оболочке (синовит), артропатия; ногтях и костях (подногтевые отложения оксалатов), гепатоспленомегалия; на коже багровые пятна (livedo reticularis); периферическая гангрена; кожная сыпь, вызванная отложениями кальция в коже (метастатическая кальцификация) (табл. 5) [9, 10, 16, 34].

При этом печень, которая осуществляет повышенный синтез оксалатов, значительно не страдает.

Развитие системного оксалоза при ПГ у детей обуславливает неблагоприятный исход. В 28–40% педиатрические пациенты с ПГ I типа нуждаются в заместительной почечной терапии. Пациенты с ПГ показывают низкие показатели

Таблица 4 / Table 4

Нормальное значение показателей мочевой экскреции (суточный, 24-часовой сбор мочи) у детей разного возраста [31]
Normal values of urinary excretion (daily 24-hour urine collection) in children of different ages [31]

| Показатели | Возраст и пол | Нормальные значения |
|--------------|---------------------------------|--|
| Кальций | < (менее) 1 года | менее 5 мг/кг/день |
| | > (более) 1 года | Менее 4 мг/кг/день |
| Оксалат | Новорожденные | Менее 0,5 ммоль/1,73 м ² /сут |
| | 1 мес–8 лет | 1,2+/- 0,4 мг/кг/сут |
| | 8–12 лет | 1+/- 0,5 мг/кг/сут или менее 40 мг/1,73 м ² /сут или менее 0,5 ммоль/1,73 м ² /сут |
| | Старше 12 лет | |
| Цистин | Взрослые | Менее 24–48 мг/сут или менее 60 мг/1,73 м ² |
| | Цистин/креатинин индекс ммоль/г | Менее 100 ммоль/г креатинин Гомозиготы: более 1200 ммоль/г креатинина Гетерозиготы: 300–700 ммоль/г креатинина |
| Цитрат | Цитрат/креатинин индекс мг/г: | |
| | Девочки | Более 300 мг/г креатинина |
| | Мальчики | Более 125 мг/г креатинина |
| | Взрослые | более 180 мг/г креатинина |
| Мочевая к-та | Новорожденные | 40+/- 17 ммоль/кг/сут, конвертация мочевой к-ты 1 мг/дл= 59,48 ммоль/л |
| | Младше 8 лет | 11 +/- 5 мг/кг/сут |
| | 8–12 лет | 10+/- 5 мг/кг/сут |
| | Старше 12 лет | 7+/- 5 мг/кг/сут или менее 815мг/1,73 м ² /сут |
| Магний | н/р | 0,4+/- 2 мг/кг/сут |
| | Младше 8 лет | 2,5+/- 1 мг/кг/сут |
| | 8–12 лет | 1,9+/- 1 мг/кг/сут |
| | Старше 12 лет | 1,8 +/- 1 мг/кг/сут |
| Фосфор | Новорожденные | 5–50 мг/кг/сут |
| | Младше 8 лет | 30+/- 10 мг/кг/сут |
| | 8–12 лет | 30+/- 5 мг/кг/сут |
| | Старше 12 лет | 20+/- 6 мг/кг/сут |
| Креатинин | Новорожденные | 8–12 мг/кг/сут |
| | 1 мес–1 год | 12–14 мг/кг/сут |
| | 1–5 лет | 20 мг/кг/сут |
| | Старше 7 лет | 23–27 мг/кг/сут |

выживаемости: 86 и 76% через 1 и 5 лет от начало заместительной почечной терапии по сравнению с 97 и 92% у пациентов без ПГ I соответственно [20, 36]. Пациентам с ПГ и СКФ <60 мл/мин/1,73 м² следует регулярно измерять оксалаты в крови и контролировать глазное дно. Пациентам с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² следует провести ЭКГ, эхокардиографии рентгенографии костей, по показаниям [9, 10, 35].

Дифференциальный диагноз проводится среди первичной и вторичной гипероксалурии. Рекомендовано обследовать детей с нефролитиазом/нефрокальцинозом, почечными конкрементами для исключения ПГ. Обследование включает оценку ренальной функции почек (СКФ по формуле Schwartz), определение в крови уровней: Ca, P, Mg, мочевой кислоты, ПТГ, витамина D, pH мочи и крови, мочевые индексы: Ca/Cr, мочевая кислота/ Cr, оксалат/ Cr, цитрат/ Cr, суточная экскреция мочи (Ca, P, Mg, мочевая кислота, оксалат, цитрат), аминокислотный профиль мочи (исключаем цистиинурию), определение химического состава камней. Вторичные причины гипероксалурии: короткая кишка, панкреатическая недостаточность, отравление этиленгликолем, лекарства (орлистат, высокая доза витамина C) [36]. Выявление по УЗИ кортикального нефрокальциноза в раннем детском возрасте, гиперкальциурии, гипероксалурии, легкой гипергликолической ацидурии, гиперурикозурии и рецидивирующих оксалатно-кальциевых конкрементов являются основными идентифицирующими признаками ПГ [3–10].

Терапия ПГ у детей

На ранних стадиях ПГ детям назначают диету, жидкость, цитраты, витамин B₆, для сохранения функции почек и предотвращения нефролитиаза [8–10].

Детям с ПГ рекомендуют прием жидкости (3 л/м²/сут), в жидкости не ограничивать [8]. Рекомендуют ограничивать в рационе продукты, богатые оксалатами (например, темный шоколад, клубника, шпинат, ревень, сладкий картофель, орехи, свекла, гречневая крупа, черный перец, петрушка, чай) [8, 37].

По данным H. Dill et al. (2022), у пациентов, получающих диету с ограничением оксалатсодержащих продуктов, отмечено снижение оксалатов примерно на одну десятую (63 мг) от содержания оксалатов пациентов на диете с высоким содержанием оксалатов [38]. Вместе с тем, существуют аргументы против, основанные на том, что основным источником оксалатов у пациентов с ПГ I типа является их эндогенная продукция в печени [9, 10]. Считают, что в строгом ограничении оксалат-содержащей пищи нет необходимости, потому что кишечная абсорбция оксалатов снижена у пациентов с ПГ [30]. Потребление Ca умеренное, в пределах суточной потребности (в зависимости от возраста: 600–1200 мг/сут), не оказывает существенного влияния на абсорбцию оксалатов.

Для увеличения растворимости оксалата кальция и предотвращения кристаллизации назначают перорально цитраты [8, 9, 30]. Введение цитра-

Таблица 5 / Table 5

Системный оксалоз [35] Systemic oxalosis [35]

| Орган | Клинические симптомы | Диагноз |
|-------------------|---|---|
| Почки | Камни, медулярный или диффузный нефрокальциноз, кортикальный нефрокальциноз | УЗИ ОМС, КТ (кортикальный нефрокальциноз может быть пропущен при УЗИ) |
| Кости | Переломы, боли в костях, задержка роста | Рентгенологически: плотные или прозрачные метафизарные тяжи на ростковой хрящевой пластинке, уплотнения позвонков, остеопения, эпифизарные ядра (мишеневидные) эпифизов коленных суставов |
| Глаза | Нарушение зрения, специфические отложения коричневого цвета на сетчатке | Глазное дно |
| Артерии | Обызвествления мелких сосудов | |
| Миокард | Сердечная недостаточность, аритмия, блокада сердца, гипертрофия левого желудочка, систолическая и диастолическая дисфункция | ЭКГ, эхокардиография КТ: кальцификаты |
| Щитовидная железа | Гипотиреоз | УЗИ щитовидной железы, функциональные тесты щитовидной железы |
| Кожа | (Болезненные) кожные узелки, некроз кожи, гангрена, кожные поражения, подобные кальцифилаксии, зуд | Биопсия кожи |
| Нервы | Ишемическая невропатия | Клиническая оценка |
| Мышцы | Миопатия из-за отложения CaOx | Биопсия, КТ |
| Кишечник | Длительный оксалоз: отложения CaOx в стенке кишечника | КТ |
| Суставы | Артрит (поздний признак) | Рентген, КТ |

та калия (в дозировке 0,1–0,15 г/кг или 0,3–0,5 ммоль/кг в день) увеличивает растворимость оксалата кальция, а также тормозит кристаллизацию, образуя комплексы с кальцием. При снижении функции почек и риске гиперкалиемии можно назначить цитрат натрия. Пирофосфат ингибирует кристаллургию оксалата калия (дозировка 20–30 мг/кг/день) у детей ПГ [8, 10, 30].

Витамин B_6 , предшественник PLP – кофактора АГТ назначают (в дозе 5–20 мг/кг/сут) у пациентов с ПГ I с сохраненной функцией почек [8, 9, 30]. Пиридоксин увеличивает экспрессию, каталитическую активность и пероксисомальную выработку АГТ, восстанавливая функцию фермента, утраченную при ПГ I типа [15]. Выделяют чувствительные и нечувствительные к витамину B_6 формы ПГ. Пиридоксин приводит к снижению содержания оксалатов в моче в 30% у пациентов ПГ I с чувствительностью к витамину B_6 , особенно у пациентов с генотипами Gly170Arg и Phe152Ile (с. 508G> A и с.454T> A), однако, у чувствительных к пиридоксину пациентов в конечном итоге развивается тПН [7, 9, 10]. Реакция на пиридоксин вариабельна, и у некоторых пациентов может нормализоваться содержание оксалатов в моче [39]. Следует избегать более высоких доз витамина B_6 , поскольку синдромы сенсорной нейропатии описаны у взрослых, принимающих более 200 мг/кг в день [9]. Пациентам с ПГ II типа не показано в терапии использовать витамин B_6 , так как не нарушена каталитическая активность фермента АГТ (см. рис. 2) [9, 10]. Следует ограничить потребление витамина D и исключить витамин C – предшественники оксалатов. Эффективно назначение *oxalobacter formigenes*, которая способна метаболизировать оксалаты [30]. Процедурами урологического выбора являются эндоскопическое лечение, уретерореноскопия, гибкая уретерореноскопия и чрескожная нефролитотомия [7, 9, 10]. Эндоскопическое удаление конкрементов имеет преимущество перед экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсией (ЭУВЛ). ЭУВЛ не показана у пациентов с ПГ, так как оксалатно-кальциевые камни трудно фрагментировать [7, 40, 41], повторное лечение может вызвать повреждение паренхимы, кроме того, повреждение почек, вызванное ударной волной, способствует отложению оксалата кальция у пациентов с ПГ [7, 40, 41].

В лечении пациентов с ПГ I и ПГ II типов с тХБП С5 обоснована заместительная почечная терапия гемодиализом. Как только уровень оксалатов в плазме превышает 30 мкмоль/л, показан агрессивный гемодиализ для предотвращения оксалоза, даже если СКФ остается выше, чем при

обычном начале гемодиализа. Перитонеальный диализ сам по себе не обеспечивает необходимого клиренса оксалатов.

Трансплантация печени восстанавливает активность фермента аланин-глиоксилаттрансаминазы в печени, обеспечивая детоксикацию глиоксилата и предотвращая дальнейший оксалоз. Сроки и тип трансплантации печени устанавливаются по уровню оксалата в крови, возрасту, массе тела, чувствительности к пиридоксину, СКФ, системному внепочечному отложению оксалатов [27].

Печень является единственным органом, ответственным за детоксикацию глиоксилата с помощью фермента АГТ, поэтому показано выполнение трансплантации печени детям с ПГ I, при уровне оксалата в крови >30 мкмоль/л [8–10, 42–44]. Изолированная трансплантация печени у пациентов с ПГ I при сохраненной функции почек устраняет метаболический дефект до возникновения системных осложнений оксалоза и тХБП. Трансплантация печени рекомендуется при СКФ менее 50–60 мл/мин/1,73 м² [30]. Изолированная трансплантация печени корригирует метаболический дефект до того, как возникнет значительное повреждение почек. Выбор комбинированной трансплантации печени и почек осуществляют в ХБП [27]. При изолированной трансплантации почки у детей с ПГ с терминальной стадией почечной недостаточности отмечают отложение оксалатов в трансплантате [30]. В настоящее время поэтапная трансплантация печени, затем несколько месяцев период диализа с последующей трансплантацией почки [30, 42] являются высокоэффективным методом лечения ПГ I типа, которая ограничена из-за нехватки донорских органов и пожизненной потребности в иммуносупрессии [42–44]. Комбинированная трансплантация печени и почек продлевает жизнь детей с ПГ I типа [8]. Гепаторенальную трансплантацию у детей планируют при СКФ менее 40 мл/мин/1,73 м², так как происходит резкое снижение экскреции оксалатов, повышение уровня оксалатов в крови >30 мкмоль/л, развитие системного оксалоза. Комбинированная гепаторенальная трансплантация рекомендована маленьким детям с ПГ I типа. После комбинированной гепаторенальной трансплантации содержание оксалатов в моче может оставаться повышенным в течение многих лет из-за медленного повторного растворения системного оксалата кальция. Эти пациенты должны продолжать потреблять большое количество жидкости, поддерживаемое применением ингибиторов кристаллизации, чтобы защитить трансплантированную

почку от дальнейшего повреждения оксалатом кальция [30].

При изолированной почечной и поэтапной комбинированной трансплантации печени и почек у детей с ПГ показана диета с ограничением продуктов, содержащих оксалаты, с потреблением большого количества жидкости, применением ингибиторов кристаллизации для растворения оксалата кальция [8, 42–44]. Комбинированная трансплантация печени, затем почек или одновременная трансплантация печени и почек у пациентов с ПГ I типа с V_6 -нечувствительными генотипами дает эффект, изолированная трансплантация печени является альтернативным подходом при V_6 -чувствительных формах. По данным E.L. Metry et al. (2021), выполнение комбинированной трансплантации у отдельных пациентов с ПГ I с мутациями, чувствительными к V_6 , может быть безопасным альтернативным подходом в случае почечной недостаточности [44].

Трансплантация генетически модифицированных аутологичных гепатоцитов является привлекательным терапевтическим вариантом при ПГ I. Генетически модифицированные РНИ-iPSC успешно обеспечили гепатоцитоподобные клетки (HLC), которые демонстрировали значительную экспрессию AGT как на уровне РНК, так и на уровне белка после процесса специфичной для печени дифференцировки. Эти результаты открывают путь к клеточной терапии ПГ I путем трансплантации генетически модифицированных аутологичных HLC [42–44].

Современные методы терапии разрабатываются по нескольким направлениям: Субстрат-редукционная терапия/substrate reduction therapy (SRT), заместительная терапия/replacement therapy, терапия регулятором шаперон-протеостаза/chaperone-proteostasis regulator therapy (CPRT), противовоспалительная терапия/anti-inflammatory, растворение оксалатов/oxalate removal.

Подходы различаются по своей применимости к различным формам заболевания [9, 10].

Субстрат-редукционная терапия/ Substrate reduction therapy (SRT) включает терапевтические средства, блокирующие активность ферментов, предшествующих выработке гликозилата. SRT на основе РНКи в настоящее время проходят продвинутые фазы клинических испытаний, предотвратят прогрессирование пациентов с РНИ с сохраненной функцией почек или умеренной ХБП до C5 стадии, требующей комбинированной трансплантации печени и почки.

Терапия с уменьшением количества субстрата включает: ингибиторы, направленную РНК-

интерференцию, подавление генов с помощью технологии CRISPR/Cas9. Целью терапии является подавление генов с помощью технологии CRISPR/Cas9 (снижение активности гликолатоксидазы; снижение активности гидроксипролин-дегидрогеназы; снижение активности печеночной лактатдегидрогеназы).

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) одобрили терапию, основанную на РНК-интерференции (РНКи), которая значительно снижает синтез эндогенных оксалатов и кардинально меняет алгоритм лечения пациентов с ПГ (2020 г.) [45]. В мировой практике успешно применяется препарат по технологии РНК-интерференции (РНКи), предназначенный для терапии ПГ I в любом возрасте [9, 10].

К препаратам, ингибирующим гликозилат, относится «Лумисаран» (одобрен FDA), ингибирующим лактатдегидрогеназу «Недосаран» (фаза II); «Стирипентол» (фаза II) – антиконвульсивный препарат, блокирующий последнюю стадию производства оксалата, ЧК-336 (фаза I) [46–56]. В доклинических и клинических исследованиях показано, что подкожно назначаемый препарат «Lumasiran/Люмасиран» таргетирован против матричной РНК гена гидроксикислой оксидазы (HGO1), кодирующего гликолатоксидазу. Подавление экспрессии гена HGO1 приводит к сдерживанию печеночного синтеза фермента гликолатоксидазу, субстрата для продукции оксалата. В итоге снижаются уровни оксалата в моче и плазме. По результатам данного исследования препарат признан воздействующим на патогенез ПГ I типа [46–56].

Заместительная терапия включает: генную, клеточную, заместительную ферментативную терапию. Заместительная ферментная терапия увеличивает концентрацию активного фермента. Препараты пероральной ферментной терапии: «Нефер», «Оксазим», «Релоксалаза» [7].

Шаперон-протеостаза регуляторная терапия (противовоспалительная терапия, антифиброзная терапия, целью которой является предотвращение образования кристаллизации). Эффектом является снижение клеточного ответа на кристаллы оксалата с помощью противовоспалительных, антифиброзных и предотвращающих кристаллизацию препаратов. Оксалатно-кальциевая кристаллизация в почечном тракте вызывает механическое повреждение клеток и хроническую воспалительную реакцию, которая в конечном итоге может привести к фибро-

зу почек, способствует прогрессированию ХБП [46–56]. Макрофагами удаляют небольшие отложения СаОх за счет клатрин-опосредованного эндоцитоза и фагоцитоза [46–56]. Внутриклеточные кристаллы СаОх повреждают фаголизосому и активируют инфламмасому NLRP3. Активация инфламматом стимулирует созревание и секрецию провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, формируя гранулемы за счет взаимодействия с лимфоцитами и макрофагами. Это приводит к стимуляции воспаления и высвобождению про-фиброзных факторов [51, 54–56].

К препаратам, восстанавливающим функцию активности фермента, относятся – «Пиридоксин» (витамин В₆), «Бетаин» [7].

Растворение оксалатов (колонизация пробиотиком, растворяющим оксалаты, введение рекомбинантной микробиальной оксалатдекарбок-силазы) [57–59].

Колонизация кишечника пробиотиками, разлагающими оксалаты, или пероральное введение рекомбинантных микробных/растительных ферментов может снизить уровень оксалатов у пациентов с ПГ. Оба подхода в настоящее время находятся в стадии разработки. Компания «OxThera AB» провела 2/3 фазы исследования пробиотика «Oxabaest», содержащего *Oxalobacter formigenes*, оксалат-разлагающие бактерии, присутствующие в микробиоте человека [57–59]. Модифицированный препарат «Oxabaest OC5» снизил содержание оксалата в крови и улучшил клиническое течение заболевания у пациента с диализной зависимостью ПГ I [53]. Фермент оксалатдекарбоксилаза [54] и препарат бактериальной оксалатдекарбоксилазы релоксалиаза находятся в испытании [57–60]. К препаратам, способствующим кишечной дегидратации оксалатов, относится пробиотик «Оксабакт» [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлены на портале ОРФНА гены, ответственные за развитие орфанной болезни – первичной гипероксалурии I типа *AGXT* (93598), II типа *GRHPR* (93599), III типа *HOGA1* (93600).

В результате всемирных генетических исследований установлены патогенез, особенности клинического фенотипа и генотипа первичной гипероксалурии. В основе патогенеза первичной гипероксалурии у детей лежит нарушение метаболизма глиоксилата в печени. Фермент AGT катализирует превращение L-аланина и глиоксилата в пируват и глицин, коферментом выступает витамин В₆ (пиридоксин). Увеличение выработки эндогенного оксалата приводит к повышению концентрации оксалатов в крови и увеличению моче-

вой экскреции оксалатов с образование почечных оксалатно-кальциевых кристаллов и формированием высокорентгеноконтрастных конкрементов (моногидрат оксалата кальция – веделлит, дигидрат оксалата кальция – веделлит). Отмечается высокий риск прогрессирования в хроническую болезнь почек при первичной гипероксалурии у детей I и II типов. С увеличением уровня оксалатов в сыворотке крови и образования кристаллов оксалата кальция с отложением во многих органах и тканях развивается системный оксалоз.

Терапия первичной гипероксалурии у детей включает: гидратацию (3л/м²/сут) и цитраты 100–150 мг/кг/сут (цитрат калия 0,3–0,5 ммоль/кг/сут), пиридоксин в дозе от 5 до 20 мг/кг/сут при витамин В₆-чувствительной форме первичной гипероксалурии I типа. Эффективно назначение *oxalobacter formigenes* и диеты. Осуществляется комбинированная трансплантация печени и затем почек или одновременная печень и почек у пациентов с ПГ I типа при В₆-нечувствительном и изолированная трансплантация печени при В₆-чувствительном вариантах. Современные методы: субстрат-редукционная, заместительная регулятором шаперон-протеостаза, противовоспалительная, с пробиотиком, растворяющим оксалаты, терапия. Своевременное молекулярно-генетическое исследование у детей с нефрокальцинозом позволяет установить клинико-генетический диагноз ПГ I, II, III типов, осуществить персонализированный подход к лечению и предиктивность–прогнозирование состояния здоровья в будущем.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=416
2. <https://www.omim.org/entry/259900?search=Primary%20Hyperoxaluria&highlight=hyperoxaluria%20primary>
3. Cochat P, Jamieson N, Acquaviva-Bourdain C. Primary Hyperoxaluria in Children. *Pediatric Nephrology*. Eds: E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S.L. Goldstein. Springer, 2016; 2:1389–1406
4. Beck B, Hoppe B. Primary Hyperoxaluria. *Pediatric Kidney Disease*. Eds: D.F. Geary, F. Schaefer. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016; 39. doi:10.1007/978-3-662-529720
5. Hillebrand P, Hoppe B. Plasma oxalate levels in primary hyperoxaluria type I show significant intra-individual variation and do not correlate with kidney function. *Pediatr Nephrol* 2020; (35): 1227–1233. doi.org/10.1007/s00467-020-04531-5
6. Ventzke A, Feldkötter M, Wei A et al. Systematic assessment of urinary hydroxyl – oxo-glutarate for diagnosis and follow-up of primary hyperoxaluria type III. *Pediatr Nephrol* 2017; 32 (12): 2263–2271. doi: 10.1007/s00467-017-3731-3
7. Shee K, Stoller ML. Perspectives in primary hyperoxaluria - historical, current and future clinical interventions. *Nat Rev Urol* 2022;19 (3):137–146. doi: 10.1038/s41585-021-00543-4
8. Савенкова НД, Левиашвили ЖГ, Андреева ЭФ, Семенова ОА, Папаян КА. Наследственные болезни почек у детей. НД Савенкова, ред. ООО «Издательство Левша. Санкт-

- Петербург», СПб., 2020; 440 с
- Savenkova ND, Leviashvili ZhG, Andreeva EF, Semenova OA, Papayan KA. Hereditary kidney disease in children. Edited by N.D. Savenkova St. Petersburg: Levsha Publishing House LLC. St. Petersburg", 2020; 440 s. (In Russ.)
9. Belostotsky R, Frishberg Y. Novel therapeutic approaches for the primary hyperoxalurias. *Pediatr Nephrol* 2021; (36): 2593–2606. doi.org/10.1007/s00467-020-04817-8
10. Belostotsky R, Frishberg Y. Catabolism of Hydroxyproline in Vertebrates: Physiology, Evolution, Genetic Diseases and New siRNA Approach for Treatment. *International journal of molecular sciences* 2022;23(2):1005. https://doi.org/10.3390/ijms23021005
11. GeYC, Zhan RC, Wang L et al. Characteristics of genotype of monogenic nephrolithiasis in Chinese pediatric patients with nephrolithiasis. *Chinese medical journal* 2021;101(38):3115–3120. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20210210-00404
12. Приходина ЛС, Захарова ЕЮ, Nagel М и др. Клинико-генетическая гетерогенность первичной гипероксалурии 1-го типа. *Клиническая нефрология* 2011;4:63–69
- Prikhodina LS, Zakharova EYu, Nagel M et al. Clinical and genetic heterogeneity of type 1 primary hyperoxaluria. *Clinical Nephrology* 2011;4:63–69 (in Russ.)
13. Fargue S, Acquaviva Bourdain C. Primary hyperoxaluria type 1: pathophysiology and genetics. *Clin Kidney J* 2022;15 (Suppl 1):i4–i8. Published 2022 May 17. doi:10.1093/ckj/sfab217
14. Cochat P, Hulton S-A, Acquaviva C et al. Primary hyperoxaluria type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(5):1729–1736. doi.org/10.1093/ndt/gfs078
15. Singh P, Chebib FT, Cogal AG, Gavrillov DK, Harris PC, Lieske JC. Pyridoxine Responsiveness in a Type 1 Primary Hyperoxaluria Patient With a Rare (Atypical) AGXT Gene Mutation. *Kidney Int Rep* 2020;5(6):955–958. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.004
16. Hillebrand P, Hoppe B. Plasma oxalate levels in primary hyperoxaluria type I show significant intra-individual variation and do not correlate with kidney function. *Pediatr Nephrol* 2020; (35): 1227–1233. doi.org/10.1007/s00467-020-04531-5
17. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей. Справочник. Левша, СПб, 2015. www.levshaprint.ruc 104
- Leviashvili ZhG, Savenkova ND. Handbook of hereditary syndromes with kidney disease in children Spravochnik. Levsha, SPb, 2015. www.levshaprint.rus 104
18. Williams EL, Acquaviva C, Amoroso A et al. Primary hyperoxaluria type 1: update and additional mutation analysis of the AGXT gene. *Hum Mutat* 2009; 30(6):910–917. doi: 10.1002/humu.21021
19. Байко СВ. Первичная гипероксалурия: диагностика, лечение, исходы. *Практическая медицина* 2020;18(6):49–57. doi: 10.32000/2072-1757-2020-6-49-57
- Bayko S.V. Primary hyperoxaluria: diagnosis, treatment, outcomes. *Practical medicine* 2020;18(6):49–57. (in Russ.) doi: 10.32000/2072-1757-2020-6-49-57
20. Harambat J, Fargue S, Acquaviva C et al. Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. *Kidney Int* 2010;77(5):443–449. doi: 10.1038/ki.2009.435
21. Zhao F, Bergstralh EJ, Mehta RA et al. Predictors of incident ESRD among patients with primary hyperoxaluria presenting prior to kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(1):119–126. doi: https://doi.org/10.2215/CJN.02810315
22. Dawn S, Milliner DM, Wilson Lynwood H. Smith Phenotypic expression of primary hyperoxaluria: Comparative features of types I and II. *Genetic disorders—development* 2001;59(1): 31–36. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00462.x
23. Guillaume A, Chiodini B, Adams B et al. The Struggling Odyssey of Infantile Primary Hyperoxaluria. *Front Pediatr* 2021;9:615183. doi: 10.3389/fped.2021.615183
24. Fatima A, Mohamed A, Moustapha H, Karim O. Molecular Diagnosis of Primary Hyperoxaluria Type 1 and Distal Renal Tubular Acidosis in Moroccan Patients With Nephrolithiasis and/or Nephrocalcinosis. *Cureus* 202214(3):e23616. https://doi.org/10.7759/cureus.23616
25. Tang X, Bergstralh EJ, Mehta RA et al. Nephrocalcinosis is a risk factor for kidney failure in primary hyperoxaluria. *Kidney Int* 2015; 87(3):623–631. doi:https://doi.org/10.1038/ki.2014.298
26. Cregeen DP, Williams EL, Hulton S et al. Molecular analysis of the glyoxylate reductase (GRHPR) gene and description of mutations underlying primary hyperoxaluria type 2. *Hum Mutat* 2003;22(6):497. doi:https://doi.org/10.1002/humu.9200
27. Milliner DS, Harris PC, Lieske JC. Primary Hyperoxaluria Type 3. In: Adam MP, Mirzaz GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;2015. 1993–2022
28. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* 2013; 369(7):649–658. doi: 10.1056/NEJMra1301564
29. Beck BB, Baasner A, Buescher A et al. Novel findings in patients with primary hyperoxaluria type III and implications for advanced molecular testing strategies. *Eur J Hum Genet* 2013;21(2):162–172. doi: 10.1038/ejhg.2012.139
30. Hulton SA. The primary hyperoxalurias: A practical approach to diagnosis and treatment. *Int J Surg* 2016; 6:649–654. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.10.039
31. Janzen N, Moreno L, Bekheirnia MR. A Handbook of Pediatric Kidney Stones. Texas Childrens Hospital, 2016, 49
32. DuY, Roger VB, Mena J, Kang M, Stoller ML, Ho SP. Structural and chemical heterogeneities of primary hyperoxaluria kidney stones from pediatric patients. *J Pediatr Urol* 2021;17(2):214.e1-214.e11. doi:10.1016/j.jpuro.2020.11.023
33. Chiddarwar P, Ethiraj D, Kanase ND, Indiran V. Imaging of primary hyperoxaluria with classical renal and skeletal changes. *QJM* 2021;114(6):407–409. doi: 10.1093/qjmed/hcab027
34. Buisseret D, Lhoir S, Delle Fave M, Postolache L. Crystalline retinopathy : A case of primary hyperoxaluria. *J Fr Ophthalmol* 2022; 45(1):152–153. doi: 10.1016/j.jfo.2021.05.018
35. Cochat P, Hulton S-A, Acquaviva C et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012; 27(5):1729–1736. doi: https://doi.org/10.1093/ndt/gfs078
36. Ben-Shalom E, Garrelfs SF, Groothoff JW. Primary hyperoxaluria: the pediatric nephrologist's point of view. *Clin Kidney J* 2022;15(1):i23–i28. doi: 10.1093/ckj/sfab231
37. Wang BJ, Xia JM, Wang Q, Yu JL, Song Z, Zhao H. Diet and Adaptive Evolution of Alanine-Glyoxylate Aminotransferase Mitochondrial Targeting in Birds. *Mol Biol Evol* 2020;37:786–798. doi: 10.1093/molbev/msz266
38. Dill H, Martin-Higueras C, Hoppe B. Diet-related urine collections: assistance in categorization of hyperoxaluria. *Urolithiasis* 2022;50(2):141–148. doi:10.1007/s00240-021-01290-2
39. Gupta A, Somers MJG, Baum MA. Treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Clin Kidney J* 2022;15(1):i9–i13. doi:10.1093/ckj/sfab232
40. Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R et al. Vitamin B6 in primary hyperoxaluria I: first prospective trial after 40 years of practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:468–477. doi: https://doi.org/10.2215/CJN.06820613
41. Kohli H, Kurtz MP. Primary hyperoxaluria type 1: urologic and therapeutic management. *Clin Kidney J* 2022;15(1):i14–i16. doi:10.1093/ckj/sfab187
42. Perera MT, Sharif K, Lloyd C et al. Pre-emptive liver transplantation for primary hyperoxaluria (PH1) arrests long-term renal function deterioration. *Nephrol Dial Transpl* 2011;26:354–359. doi:10.1007/s00467-009-1394-4
43. Metry EL, van Dijk LMM, Peters-Sengers H et al. Transplantation outcomes in patients with primary hyperoxaluria: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2021;36(8):2217–2226. doi: 10.1007/s00467-021-05043-6
44. Metry EL, Garrelfs SF, Peters-Sengers H et al. Long-Term Transplantation Outcomes in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1 Included in the European Hyperoxaluria Consortium (Oxal-Europe) Registry. *Kidney international reports* 2021;7(2):210–220. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.11.006
45. Bacchetta J, Wood KD. Primary hyperoxaluria type 1: time for prime time? *Clin Kidney J* 2022;15(1):i1–i3. doi:10.1093/ckj/sfab233

46. Hoppe B, Koch A, Cochat P et al. Safety, pharmacodynamics, and exposure-response modeling results from a first in human phase 1 study of nedosiran in primary hyperoxaluria. *Kidney Int* 2021. doi: 10.1016/j.kint.2021.08.015

47. Baum MA, Langman CB, Cochat P et al. PHYOX2: Nedosiran reduced urinary oxalate excretion in patients with primary hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol* 2021 32 Available online: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2021/program-abstract.aspx?controlId=3627285>

48. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med* 2021;384(13):1216–1226. doi: 10.1056/NEJMoa2021712

49. Scott LJ, Keam SJ. Lumasiran: First Approval. *Drugs* 2021;81(2):277–282. doi: 10.1007/s40265-020-01463-0

50. Kempf C, Pfau A, Holle J, Muller-Schluter K et al. Stiripentol fails to lower plasma oxalate in dialysis-dependent PH 1 patient. *Pediatr Nephrol* 2020; 35:1787–1789

51. Maestro S, Weber ND, Zabaleta N et al. Novel vectors and approaches for gene therapy in liver diseases. *JHEP Rep* 2021;3(4):100300. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100300

52. Cochat P, Sellier-Leclerc AL, Bertholet-Thomas A, Bacchetta J. Interferent RNA treatment: Example of primary hyperoxaluria. *Nephrol Ther* 2021;17:23–26. doi: 10.1016/j.nephro.2020.02.002

53. Ermer T, Eckardt KU, Aronson PS, Knauf F. Oxalate, inflammasome, and progression of kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25(4):363–371. doi: 10.1097/MNH.0000000000000229

54. Anders HJ, Suarez-Alvarez B, Grigorescu M et al. The macrophage phenotype and inflammasome component NLRP3 contributes to nephrocalcinosis-related chronic kidney disease independent from IL-1-mediated tissue injury. *Kidney Int* 2018;93:656–669. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.09.022>

55. Komada T, Muruve DA. The role of inflammasomes in kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:501–520. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0158-z>

56. Knauf F, Asplin JR, Granja I et al. NALP3-mediated inflammation is a principal cause of progressive renal failure in oxalate nephropathy. *Kidney Int* 2013;84:895–901. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.207>

57. Taguchi K, Okada A, Kitamura H et al. Colony-stimulating factor-1 signaling suppresses renal crystal formation. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1680–1697. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013060675>

58. Milliner D, Hoppe B, Groothoff J. A randomised phase II/III study to evaluate the efficacy and safety of orally administered Oxalobacter formigenes to treat primary hyperoxaluria. *Urolithiasis* 2018; 46:313–323. <https://doi.org/10.1007/s00240-017-0998-693a>

59. Pape L, Ahlenstiel-Grunow T, Birtel J et al. Oxalobacter formigenes treatment combined with intensive dialysis lowers plasma oxalate and halts disease progression in a patient with severe infantile oxalosis. *Pediatr Nephrol* 2020;35:1121–1124. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04463-9>

60. Xiang J, Chen Z, Xu F et al. Outcome of liver-kidney transplantation in patients with primary hyperoxaluria: an analysis of the scientific registry of transplant recipients database. *BMC Gastroenterology* 2020;208. doi: [org/10.1186/s12876-020-01349-1](https://doi.org/10.1186/s12876-020-01349-1)

Список сокращений:

ПГ – первичная гипероксалурия
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ХБП – хроническая болезнь почек
тПН – терминальная хроническая болезнь почек
PRODH2 – пролиндегидрогеназа
1P5CDH – дельта-1-пирролин-5-карбоксилат дегидрогеназа 1
GOT2 – глутамин-оксалоуксусная трансминаза
HOXA1 – 4-гидрокси-2-оксоглутаратальдолаза
HAO1 – гидроксикислотоксидаза 1
GRHP – гидроксипируватредуктаза
AGXT – аланин-гликоксилатная и серин-пируватаминотрансфераза

LDHA – лактатдегидрогеназа

CaOX – оксалат кальция

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗИ ОМС – ультразвуковое исследование органов малого таза

КТ – компьютерная томография

ЭКГ – электрокардиография

ЭУВЛ – ударно-волновая литотрипсия

Сведения об авторах:

Асс. Амирян Маргарита Оганесовна

194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165266; E-mail: margarita_amiryan@outlook.com. ORCID: 0000-0002-7998-2849

Проф. Левиашвили Жанна Гавриловна, д-р мед. наук

194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165266; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5881-0124

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук

194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

About the authors:

Ass. Amiryana Margarita Oganosovna MD

194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Tel.: (812) 4165266; E-mail: margarita_amiryan@outlook.com. ORCID: 0000-0002-7998-2849

Prof. Leviashvili Zhanna Gavrilovna, MD, PhD, DMedSci

194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Tel.: (812) 4165266; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5881-0124

Prof. Savenkova Nadezhda Dmitrievna, MD, PhD, DMedSci

194100, Russia, St. Petersburg, st. Lithuanian, d.2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Phone: (812) 4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contribution: All authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 04.07.2022;
одобрена после рецензирования 29.09.2022;
принята к публикации 27.01.2023
The article was submitted 04.07.2022;
approved after reviewing 29.09.2022;
accepted for publication 27.01.2023