

Первичная гипероксалурия 1 типа у детей: первый успешный опыт комбинированной трансплантации печени и почки

Обзор литературы и клинические наблюдения

**С.В. Байко¹, С.В. Коротков², И.П. Штурич², Е.В. Дориченко³, А.Е. Щерба²,
О.В. Калачик², О.О. Руммо²**

¹ 1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, 220016, Минск, пр. Дзержинского, 83, Беларусь

² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, 220045, Минск, ул. Семашко, 8, Минск, Беларусь

³ 2-я городская детская клиническая больница, 220020, Минск, ул. Нарочанская, 17, Беларусь

Primary hyperoxaluria type 1 in children: the first successful experience of combined liver and kidney transplantation

A review and clinical cases

S.V. Baiko¹, S.V. Korotkov², I.P. Shturich², E.V. Dorichenko³, A.E. Shcherba², A.V. Kalachik², O.O. Rummo²

¹ 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, 83 Dzerzhinskogo Av., Minsk, 220016, Belarus

² Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, 8 Semashko Str., Minsk, 220045, Belarus

³ 2nd City Children's Hospital, Minsk, 17 Narochanskaya St., 220020, Belarus

Ключевые слова: *первичная гипероксалурия 1 типа, дети, комбинированная трансплантация печени и почки, клинические случаи*

Резюме

Первичная гипероксалурия 1-го типа (ПГ1) – это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефектами в гене *AGXT*, который кодирует печеночный пероксисомальный фермент аланин-глиоксилат аминотрансферазу (AGT), что приводит к повышенному образованию оксалаатов. Для ПГ1 характерно развитие нефрокальциноза/уролитиаза с быстрым прогрессированием до терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП С5) еще в детском возрасте.

Одним из методов, позволяющим сохранить жизнь пациенту с ПГ1 и ХБП С5 и существенно улучшить его качество жизни, является комбинированная трансплантация печени и почки (КТПП). КТПП – это редко выполняемое сложное хирургическое вмешательство у детей (не более 30 операций в мире в год), которое включает в себя одновременную пересадку части или всей печени и почки от одного донора одному реципиенту.

В данной статье представлены клинические случаи 2-х детей из одной семьи с идентичной гомозиготной мутацией гена *AGXT* (NM_000030.2:c.1-?_358+?del в экзонах 1_2 гена *AGXT*, кодирующего

Адрес для переписки: Сергей Валерьевич Байко
e-mail: baiko@yandex.ru

Corresponding author: Dr. Sergey V. Baiko
e-mail: baiko@yandex.ru

белок NP_000021.1: EX1_EX2del), но разными фенотипическими проявлениями заболевания: у старшего ребенка – тяжелый нефрокальциноз/уролитиаз с выходом на гемодиализ в возрасте 9,5 лет, у младшего – рецидивирующий уролитиаз (с 5 лет) со стабильной функцией почек.

Первому ребенку через 2 года нахождения на программном гемодиализе выполнена КТПП от умершего донора. В раннем послеоперационном периоде имела место отсроченная функция почечного трансплантата, что потребовало проведения гемодиализа. Несмотря на несколько хирургических осложнений (на 11 сутки – внутрибрюшное кровотечение, на 12 сутки – стеноз на 80-90% в зоне анастомоза печеночной артерии), которые успешно были устранены, функция пересаженной почки восстановилась на 14 сутки, а на 30-е сутки ребенок выписан из стационара. Последние 3,5 года после операции у ребенка удовлетворительная функция пересаженных органов. Данный клинический случай подтверждает возможность успешной одновременной трансплантации печени и почки ребенку с ХБП С5.

У второго ребенка с момента установления диагноза ПГ1 в возрасте 7,7 лет и начала консервативной терапии отмечается регулярное отхождение конкрементов с эпизодами почечной колики и обструкции мочевых путей. Несмотря на это на протяжении последних 5 лет сохраняется стабильная функция почек.

Abstract

Primary hyperoxaluria type 1 (PH1) is a rare autosomal recessive disorder caused by defects in the *AGXT* gene that encodes the hepatic peroxisomal enzyme alanine glyoxylate aminotransferase (AGT), which leads to increased production of oxalates. PH1 is characterized by the development of nephrocalcinosis/uroolithiasis with rapid progression to end-stage renal disease (ESRD) in childhood.

Combined liver-kidney transplantation (CLKT) is one of the methods to save the life of a patient with PH1 and ESRD, and/or significantly improve his quality of life. CLKT is a rarely performed complex surgical intervention in children (no more than 30 operations in the world per year). It includes the simultaneous transplantation of a part or whole of the liver and kidney from one donor to one recipient.

The paper presents clinical cases of 2 children from the same family with an identical homozygous mutation in the *AGXT* gene (NM_000030.2: c.1-? _ 358+? Del in exons 1_2 encoding the NP_000021.1: EX1_EX2del protein). The phenotypic manifestations of the disease were different: in an older child – severe nephrocalcinosis/uroolithiasis with access to hemodialysis at the age of 9.5 years, in a younger child – recurrent urolithiasis (from 5 years old) with stable kidney function.

The first child, after being for 2 years on programmed hemodialysis, underwent CLKT from a deceased donor. In the early postoperative period, the child required hemodialysis due to a delayed renal graft function. Despite several surgical complications (on the 11th day – intraabdominal bleeding, on the 12th day – stenosis by 80-90% in hepatic artery anastomosis), which were successfully eliminated, the function of the transplanted kidney recovered on the 14th day, and on the 30th day the child was discharged from the hospital. For the last 3.5 years after the operation, the child has a satisfactory function of the transplanted organs. This clinical case confirms the possibility of a successful simultaneous liver and kidney transplantation in a child with end-stage renal disease.

In the second child, since the diagnosis of PH1 at the age of 7.7 years and the beginning of conservative therapy, there is a regular discharge of calculi with episodes of renal colic and obstruction of the urinary tract. Despite this, stable kidney function has been maintained over the past 5 years.

Key words: primary hyperoxaluria type 1, children, simultaneous liver and kidney transplantation, clinical cases

Введение

Первичная гипероксалурия представляет собой группу редких, аутомнорецессивных заболеваний, в основе которых лежит нарушение метаболизма глиоксилата печени, которое приводит к повышенной эндогенной выработке оксалатов [1, 2]. Из 3-х известных типов первичной гипероксалурии (ПГ), наиболее распространенным (80%) и тяжелым вариантом является 1-й тип (ПГ1) [1-5]. Все типы ПГ характеризуются повышенной экскрецией оксалатов с мочой, которые представлены преимущественно моногидратом оксалата кальция – вевеллантом, реци-

дивирующим уролитиазом и/или нефрокальцинозом, а при 1-м типе и прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с развитием конечной стадии хронической болезни почек (ХБП С5) уже приблизительно у 50% пациентов в детском возрасте [1-6]. При 2-м типе ПГ развитие ХБП С5 отмечается реже (в 25% случаев) и, как правило, значительно позже – в среднем возрасте 40 лет (от 34 до 48 лет) [7], а при 3-м типе описаны единичные случаи ХБП С5 [8, 9]. Когда СКФ становится ниже 30-40 мл/мин/1,73 м², почечная способность выделять оксалаты кальция значительно снижается, что сопровождается отложением их в сетчатке, мио-

карде, стенках сосудов, коже, костях и центральной нервной системе, приводя к внепочечным проявлениям ПГ – системному оксалозу [1-4].

Определение, классификация и диагностика ПГ1

Первичная гипероксалурия 1-го типа (ОМIM # 259900) обусловлена дефектами в гене *AGXT*, который кодирует печеночный пероксисомальный фермент аланин-глиоксилат аминотрансферазу (AGT), что приводит к повышенному образованию оксалатов из глиоксилата. Данный фермент является зависимым от витамина B6 (пиридоксина) в каталитической реакции превращения L-аланина и глиоксилата до пирувата и глицина [1-5]. В гене *AGXT* было идентифицировано более 200 гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций, которые обнаружены во всех 11 экзонах [10, 11].

ПГ1 является фенотипически гетерогенным заболеванием с различной экспрессией гена у пациентов и даже у членов одной семьи с тем же генотипом. Существует предположение, что факторы среды или гены-модификаторы ответственны за диапазон фенотипов в пределах одной родословной [9].

Распространенность первичной гипероксалурией 1-го типа колеблется от 1 до 3 случаев на 1 миллион населения в Европе и Северной Америке [3, 12]. Доля ПГ1 в структуре причин ХБП С5 у детей, по данным национальных регистров США, Европы, Японии, составляет менее 1% [3, 12]. По данным белорусского регистра детей с ХБП С5 (2007-2019 гг.), получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), из 153 пациентов не выявлено ни одного случая ПГ [13].

В зависимости от возраста дебюта и почечных проявлений ПГ1 описаны пять клинических вариантов заболевания [14-16]:

- инфантильная форма дебютирует в возрасте до 1 года жизни и характеризуется наличием нефрокальциноза и прогрессирующей почечной недостаточности [14, 17, 18]. Начальные проявления заболевания представлены задержкой роста и прибавкой массы тела (у 22%), инфекциями мочевых путей (у 21%) и азотемией (у 14%). Для этой формы характерно развитие преимущественно нефрокальциноза (91%), реже уролитиаза (44%) и раннее достижение ХБП С5 (в среднем в 3,2 года жизни) [18];
- ювенильная форма встречается у детей старше 1 года жизни с возвратным уролитиазом и снижением функции почек. У этих пациентов первые симптомы ПГ1 чаще связаны с клиникой мочекаменной болезни (почечная колика, гематурия и инфекция мочевых путей), а в некоторых случаях – с двусторонней обструкцией мочевых путей с развитием острого почечного повреждения [14, 19, 20];

- поздно манифестирующая форма, характеризуется случайным выявлением камнеобразования в зрелом возрасте;
- недиагностированный вариант, когда ПГ1 определяется после возврата заболевания в трансплантированную почку;
- скрытый вариант ПГ1, когда диагностика осуществляется на основании семейного скрининга. Задержка в диагностике заболеваний с нефрокальцинозом/уролитиазом является распространенным явлением и приводит к значительному количеству пациентов с ХБП С5 при установлении диагноза ПГ1 [19]. В Европейском педиатрическом регистре ESPN/ERA-EDTA средний возраст появления первых симптомов составлял 4 года, а средний возраст при постановке диагноза ПГ – 7,7 лет [21]. В этой группе 43% пациентов имели ХБП С5 на момент установки диагноза ПГ1.

Первичную гипероксалурию 1-го типа следует заподозрить [3-5]:

- при наличии рецидивирующего уролитиаза на фоне повышенной экскреции оксалатов и нормальной экскреции кальция и мочевой кислоты с мочой;
- если выявляемые камни представлены преимущественно моногидратом оксалата кальция (вевелитом) и являются рентгенконтрастными;
- при обнаружении нефрокальциноза, особенно если он связан со снижением скорости клубочковой фильтрации;
- исключены вторичные причины гипероксалурии, такие как желудочно-кишечные заболевания, прием внутрь мегадоз витамина С или повышенное потребление продуктов с высоким содержанием оксалатов.

Обзорная рентгенограмма брюшной полости может быть полезной как для выявления уролитиаза, так и нефрокальциноза. Медулярный нефрокальциноз и уролитиаз хорошо определяются на УЗИ, а кортикальный нефрокальциноз лучше диагностируется на компьютерной томографии (КТ). КТ также позволяет обнаружить отложения оксалатов кальция в других органах, таких как кишечная стенка, мышцы, артерии [22].

Для диагностики первичной гипероксалурии 1-го типа необходимо исследование суточной экскреции оксалатов с мочой, которое составляет >1 ммоль/1,73 м²/сут (>90 мг/1,73 м²/сут), при норме – $<0,5$ ммоль/1,73 м²/сут (<45 мг/1,73 м²/сут) [2]. Экскреция оксалатов с мочой снижается при СКФ <30 мл/мин/1,73 м², в таких случаях необходимо определять уровень оксалатов и гликолата в крови [23]. У детей раннего возраста, а также в качестве скрининга ПГ, можно оценивать экскрецию оксалатов в разовой порции мочи по соотношению к креатинину [2, 4, 24]. С целью дифференцирования первичной и вторичной гипероксалурии, а также различных типов ПГ требуется исследование экскре-

ции органических кислот с мочой, таких как гликолевой (гликолата), глиоксиловой и L-глицериновой кислот (L-глицерата). При ПГ1 в 75% случаев определяется повышенная экскреция гликолата (норма $<0,5$ ммоль/1,73 м²/сут или <45 мг/1,73 м²/сут) [2, 25].

Для окончательной диагностики ПГ1 необходимо проведение молекулярно-генетического исследования гена *AGXT*. Секвенирование всего гена позволяет выявлять мутации *AGXT* почти у всех пациентов с ПГ1 (98%). Секвенирование нового поколения и первого поколения (по Сэнгеру) имеют сопоставимую диагностическую значимость с чувствительностью 97% и 98%, и специфичностью 100% [26].

Для исключения системного оксалоза с поражением других органов (при снижении СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) необходимы дополнительные исследования: ЭКГ, эхокардиография, рентгенография длинных трубчатых костей, УЗИ и гормональный профиль щитовидной железы, осмотр офтальмолога (включая фундоскопию).

Лечение первичной гипероксалурии 1 типа

Целью лечения ПГ1 является предотвращение отложения оксалатов кальция в органах и тканях путем снижения гиперпродукции и экскреции с мочой. Консервативная терапия включает следующие мероприятия [3, 4, 25, 27-29]:

- увеличение потребления жидкости (>3 л/м²/сут), распределяемое равномерно в течение дня и ночи;
- прием препаратов цитрата калия (или натрия) в дозе 0,1-0,15 г/кг/сут и поддержание pH мочи в пределах 6,2-6,8. Растворимость оксалатов кальция может быть повышена путем приема внутрь оксида магния (500 мг/м²/сут);
- диетические ограничения продуктов с высоким содержанием оксалатов не требуются, поскольку избыток оксалатов в организме обусловлен повышенным их образованием в печени, а не поступлением с пищей. Не рекомендуется также ограничивать потребление кальция с пищей, так как он образует комплексы с оксалатами в кишечнике и препятствует их всасыванию. Следует избегать приема чрезмерных доз витаминов С и Д [3, 22];
- эффективность высоких доз пиридоксина (витамина В6) относительно снижения экскреции оксалатов с мочой отмечается у 50% пациентов с ПГ1, преимущественно с гомозиготными мутациями p.Gly170Arg или p.Phe152Ile в гене *AGXT* [28, 30-32]. Начальная доза пиридоксина составляет 5 мг/кг/сут с её последующим увеличением (максимально до 20 мг/кг/сут) [24]. Ответ на пиридоксин оценивается через 3 месяца приема и считается положительным, если суточная экскреция оксалатов с мочой уменьшается более чем на 30% [18].

Урологическое лечение требуется у пациентов с мочекаменной болезнью при развитии обструкции мочевыводящих путей. Нефростомия, уретероскопия и мочеточниковый JJ стент являются предпочтительными вмешательствами для этих целей. Не рекомендуется открытое хирургическое удаление камней и экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия [3, 4, 33-35].

Пациентам, достигшим 4-5 стадий ХБП, требуется оптимизация заместительной почечной терапии для адекватной элиминации оксалатов [3, 4, 22]:

- диализ следует начинать рано, до достижения ХБП С5 (СКФ 20-30 мл/мин/1,73 м²);
- процедуру гемодиализа (ГД) следует проводить на максимальных скоростях кровотока и диализата с использованием высокопоточных диализаторов;
- предпочтительным является увеличение длительности сеанса ГД (например, 5-6-часовой ежедневный ГД, ночной ГД). Может быть использована комбинация ГД и перитонеального диализа (ПД);
- необходимо стремиться к поддержанию уровня оксалатов крови ниже 50 мкмоль/л.

Оптимальная стратегия трансплантации для пациентов с ПГ1 остается неопределенной [36]. В клинической практике используются три варианта пересадки:

- комбинированная пересадка печени и почки,
- изолированная трансплантация печени,
- изолированная трансплантация почки.

Комбинированная трансплантация печени и почки все чаще становится вариантом лечения у детей с ПГ1 при прогрессировании ХБП [3, 4, 17, 36-39]. Печень обеспечивает недостающий фермент, тем самым снижая выработку оксалатов до нормального уровня. Эта методика может рассматриваться только после подтверждения диагноза ПГ1. Результат одновременной трансплантации печени и почки, вероятно наилучший, когда процедура выполняется до снижения СКФ менее 40 мл/мин/1,73 м² [40].

Другим вариантом является последовательная трансплантация: сначала печени с последующей трансплантацией почки, которая проводится у детей с ПГ1 и ХБП С5 [41-43]. Первоначальная трансплантация печени позволяет проводить интенсивный диализ, чтобы очистить ткани организма от запасов оксалатов и предотвратить в последующем повреждение пересаживаемой почки. Кроме того, последовательная трансплантация может быть выполнена маленьким реципиентам, у которых комбинированная одновременная пересадка невозможна из-за анатомических причин [38, 43, 44].

В исследовании J. Xiang с соавт. (2020) сравнивалась эффективность комбинированной ($n=181$, медиана возраста 20,0 (8,0-31,5) лет, 81,7% на диализе) и последовательной ($n=20$, медиана возраста 11,5 (1,9-27,3) лет, 78,6% на диализе) трансплантации печени-почки у пациентов с ПГ. Не выявлено значи-

мых различий в 5-летней выживаемости пациентов (77,0% и 84,1%, $p=0,338$), печеночного (86,8% и 88,2%, $p=0,685$) и почечного (78,1% и 85,0%, $p=0,464$) трансплантатов [45].

Изолированная трансплантация печени была предложена для пациентов с ПГ1 и быстрым прогрессированием ХБП, которые все еще имели СКФ от 40 до 60 мл/мин/1,73 м² [40, 42]. По данным многочисленных работ показано, что превентивная изолированная трансплантация печени приводит к долгосрочному улучшению функции почек у этой группы пациентов [42, 46-49]. Однако для трансплантации печени требуется нативная гепатэктомия, потому что любые оставшиеся дефектные клетки будут продолжать производить большое количество оксалатов. Достаточно высокая летальность, связанная с этой операцией, привели к колебаниям в отношении превентивной трансплантации печени [50-52]. В частности, улучшение выживаемости почек, связанное с ранней диагностикой и началом медикаментозной терапии, также способствовало нежеланию принять этот подход [3].

Изолированная трансплантация почки на современном этапе практически не рассматривается при ПГ1 [36] из-за высокой частоты потерь аллотрансплантатов, повреждаемых мобилизованными из тканей оксалатами. Этот вариант может рассматриваться у отдельных пациентов с гомозиготными пиридоксин-чувствительными *AGXT* мутациями p.Gly170Arg или p.Phe152Ile [3, 53, 54], а также у взрослых пациентов с поздно манифестирующей формой заболевания.

Клинические случаи первичной гипероксалурии 1 типа

В Республиканский центр детской нефрологии и заместительной почечной терапии (РЦДНиЗПТ) г. Минска поступил ребёнок Лиза К. из одной из стран ближнего зарубежья в возрасте 9,8 лет с целью дообследования и решения вопроса о возможности проведения трансплантации почки.

Из анамнеза: ребенок от первой нормально протекавшей беременности, неосложненных родов, из семьи здоровых, не состоявших в родстве родителей. Родилась на 40-й неделе гестации с низкой массой тела 2300 граммов (<3 перцентилья), длиной 51 см (50-й перцентилья), росла и развивалась соответственно возрасту. Семейный анамнез отягощен: у младшего брата 2-х сторонний уролитиаз. В возрасте 6,8 лет впервые по данным УЗИ выявлен медуллярный нефрокальциноз, нарушение азотовыделительной функции почек (креатинин 92 мкмоль/л), изменения в анализе мочи (белок – 0,099 г/л, лейкоциты 15-20 в п/з). Рекомендован обильный питьевой режим. В последующем почечная недостаточность прогрессировала и в возрасте 9,5 лет ребенку начат гемодиализ.

При поступлении в РЦДНиЗПТ г. Минска: физическое развитие ребенка снижено (рост <10 перцентилья, масса тела <3 перцентилья), АД 130/90 мм рт.ст., анурия с момента начала диализа (3 мес.). На обзорной рентгенограмме брюшной полости выявлен 2-х сторонний кортико-медуллярный нефрокальциноз 3 степени и уролитиаз (рис. 1а).

С учетом наличия 2-х стороннего нефрокальциноза и уролитиаза с быстрым прогрессированием до ХБП

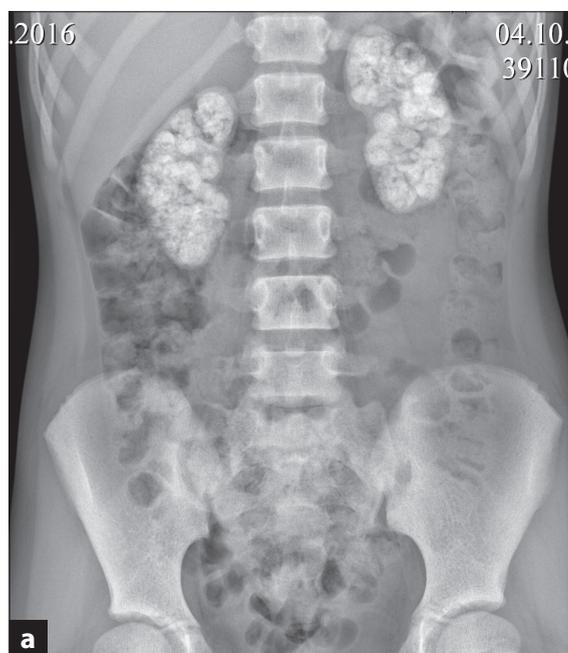


Рис. 1. Обзорная рентгенография брюшной полости

(а – 2-х сторонний кортико-медуллярный нефрокальциноз и уролитиаз; б – 2-х сторонний уролитиаз)

Fig. 1. Abdominal X-ray (a – bilateral cortico-medullary nephrocalcinosis and urolithiasis; b – bilateral urolithiasis)

С5 у Лизы К. (принимая также во внимание уролитиаз у младшего брата) заподозрена первичная гипероксалурия 1-го типа, ювенильная форма. Девочке было отказано в проведении трансплантации почки с учетом высокого риска возврата заболевания в пересаженную почку. Рекомендовано проведение молекулярно-генетического обследования на выявление мутаций в генах AGXT, GRHPR, HOGA1 для подтверждения или исключения ПГ, а также дообследование младшего брата в условиях РЦДНиЗПТ.

Младший брат Лизы К. (разница в возрасте 2,3 года между детьми) – Александр К., впервые обследовался в РЦДНиЗПТ г. Минска в возрасте 7,7 лет. Из анамнеза: ребенок от второй физиологической беременности, неосложненных родов (кесарево сечение по причине миопии у матери). Родился на 39-й неделе гестации с массой 3200 граммов (50 перцентиль), длиной 51 см (75-й перцентиль), рос и развивался соответственно возрасту. В возрасте 5 лет при УЗИ почек впервые обнаружен маленький конкремент в одной почке. На момент настоящей госпитализации ребенок жалоб не предъявлял, физическое развитие ниже среднего (рост и масса тела соответствовали 25 перцентилю). При обследовании по данным УЗИ почек и обзорной рентгенограммы брюшной полости выявлен уролитиаз в обеих почках (рис. 1б); в общем анализе мочи определялись оксалаты 4+ (лейкоциты 8-10 в п/з, эритроциты 3-5 в п/з, белок – 0,033 г/л), суточная экскреция оксалатов с мочой превышала референсные значения и составляла 84,6 мг/1,73 м²/сутки при нормальной экскреции кальция и мочевой кислоты, фильтрационная функция почек снижена (креатинин крови – 56,1 мкмоль/л, рСКФ по Шварцу – 78 мл/мин/1,73 м²). В больнице отсутствовала возможность определения уровня оксалатов и глиоксилата в крови, экскреции глиоксилата мочи. Учитывая возраст дебюта мочекаменной болезни и наличие нефрокальциноза почек с исходом в ХБП С5 у родной сестры, у Александра К. заподозрена первичная гипероксалурия 1 типа, ювенильная форма. Рекомендовано проведение молекулярно-генетического обследования на ПГ; увеличить потребление жидкости до 2700 мл/сутки, добавить к лечению цитрат калий-натрий-водород по 0,5 г 3 раза в сутки с увеличением дозы и поддержанием рН мочи 6,2-6,7, магния лактата дигидрат 940 мг/сут, пиридоксина гидрохлорид 90 мг/сут (4,1 мг/кг/сут).

Множественное отхождение камней у Лизы К. впервые отмечалось за 1 неделю до начала программного гемодиализа, что могло привести к обструкции и развитию анурии, а у Александра К. отхождение камней наблюдалось через 2 недели после выше назначенного лечения в РЦДНиЗПТ. Химический состав камней у мальчика был представлен 100%-м вевелитом (моногидратом оксалата кальция).

У Лизы К. в возрасте 11,3 года проведено молекулярно-генетическое исследование методом мультиплексной лигат-зависимой амплификации зонда (MLPA), которое подтвердило диагноз первичной гипероксалурии 1 типа.

Выявлена гомозиготная мутация с.1-?_358+?del в экзонах 1_2 гена AGXT, кодирующего белок EX1_EX2del.

Учитывая молекулярно-генетическое подтверждение диагноза первичной гипероксалурии 1 типа, пациентке рекомендовано проведение трансплантации печени и почки. Для выполнения этой операции девочка переведена в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», где после дообследования была включена в лист ожидания печеночного и почечного трансплантата.

Хирургическое пособие. В возрасте 11,5 лет пациентке выполнена комбинированная трансплантация печени и почки от донора 15 лет, женского пола со смертью мозга вследствие открытой черепной мозговой травмы. Абсолютных противопоказаний для забора органов не было.

Длительность выполнения комбинированной трансплантации печени и почки составило 7 часов. В качестве доступа для проведения трансплантации печени использована J-образная лапаротомия. Выполнена мобилизация печени, выделены над- и подпеченочные отделы нижней полой вены, печеночная артерия, воротная вена, гепатикохолодох. Учитывая несоответствие по массе тела реципиента (23 кг) и донора (50 кг) и диаметру нижней полой вены (у донора на 50% больше) решено выполнить трансплантацию печени по методике Piggy Back. Особенностью данной техники является то, что гепатэктомия выполняется без пережатия и с сохранением нижней полой вены. Устья печеночных вен реципиента объединяются и формируется анастомоз с надпеченочным отделом нижней полой вены донорской печени. После формирования кавакавального анастомоза выполнена ретроградная реперфузия и сформирован анастомоз воротной вены, после чего проведена портальная реперфузия (длительность асептического периода составила 40 минут). Формирование кава-кава анастомоза выполнялось «конец в бок». После реперфузии и ревизии венозных анастомозов выявлено, что 1 сегмент препятствует нормальному кровотоку по воротной вене и вызывает её компрессию. Выполнена резекция 1-го сегмента донорской печени. Артериальный анастомоз выполнен на уровне донорской общей печеночной артерии и общей печеночной артерии реципиента. При интраоперационном УЗИ трансплантата печени – кровоток по печеночной артерии, воротной вене, печеночным венам, нижней полой вене адекватный.

Билиарная реконструкция выполнялась путем формирования билио-билиарного анастомоза «конец в конец». Операция закончена постановкой дренажных трубок в подпеченочное пространство справа и малый таз. Кровопотеря составила 300 мл, общая ишемия трансплантата печени 8 часов.

Трансплантация почки выполнена забрюшинным доступом – разрезом в левой половине живота. Для трансплантации использована левая почка донора. Наложены анастомозы: почечная вена и наружная подвздошная вена «конец в бок», почечная артерия и наружная подвздошная артерия «конец в бок». После рециркуляции почка розовая,

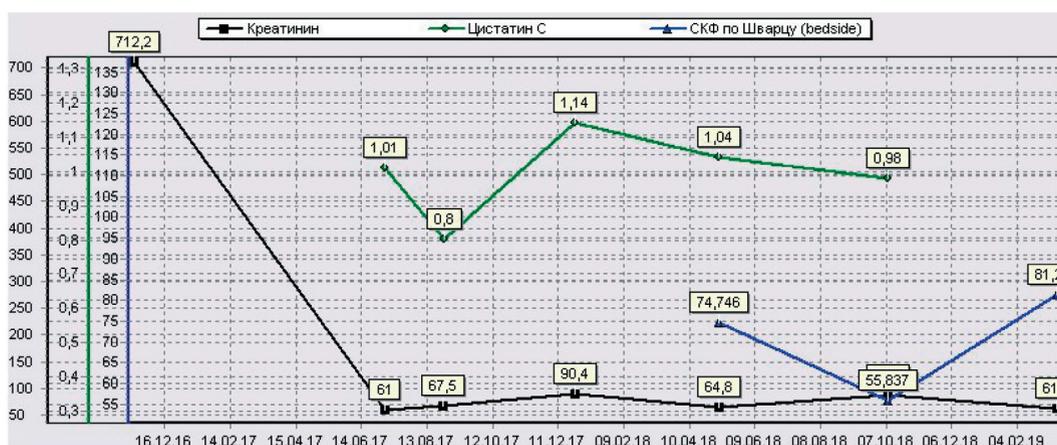


Рис. 2. Динамика изменений концентраций креатинина и цистатина С, рСКФ после комбинированной трансплантации печени и почки у Лизы К.

Fig. 2. Dynamics of serum creatinine and cystatin C levels, eGFR after simultaneous liver and kidney transplantation in Lisa K.

хорошего тургора. Мочеточник имплантирован в верхушку мочевого пузыря по Личу-Грегуару. Операция закончена постановкой дренажной трубки в забрюшинное пространство слева. Кровопотеря составила 50 мл. Общая ишемия трансплантата почки составила 17 часов.

Пред- и интраоперационная индукционная иммуносупрессивная терапия включала введение метилпреднизолона и базиликсимаба. В послеоперационном периоде ребенок получал стандартную трехкомпонентную иммуносупрес-

сивную терапию (метилпреднизолон, такролимус и микофенолата мофетил).

В послеоперационном периоде отмечалась отсроченная функция почечного трансплантата, что потребовало проведения гемодиализа. Согласно протоколу послеоперационного ведения на 7 сутки выполнена биопсия трансплантата почки под контролем УЗИ. При гистологическом исследовании почечной ткани выявлен острый канальцевый некроз.

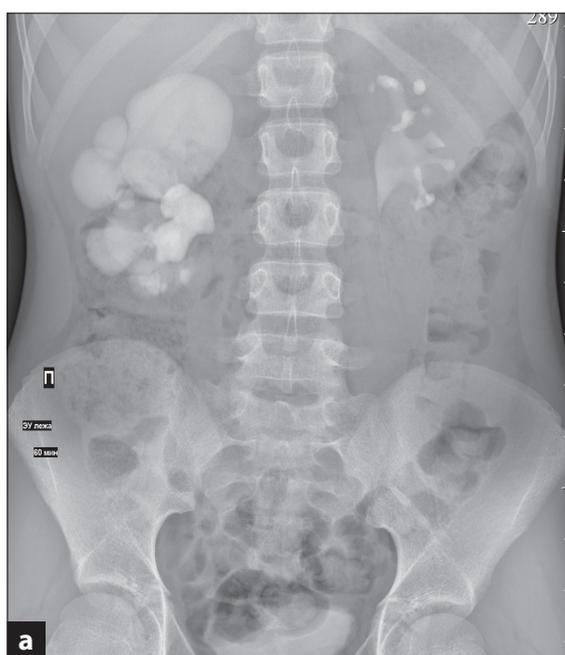


Рис. 3. Экскреторная урография на 60 минуте у Александра К. Блок правой почки коралловидным камнем в области пиелoureтерального сегмента с выраженной дилатацией и задержкой контраста во всех группах чашечек (а). Обзорная рентгенография брюшной полости после 3 этапов эндоскопической лазерной нефролитотрипсии – камень лоханки правой почки раздроблен на мелкие фрагменты (б).

Fig. 3. Excretory urography at 60 minutes in Alexander K. Block of the right kidney with a coral calculus in the area of the pyeloureteral segment with pronounced dilatation and delayed contrast in all groups of calyces (a). Abdominal X-ray after 3 stages of endoscopic laser nephrolithotripsy – the pelvis stone of the right kidney is crushed into small fragments (b).

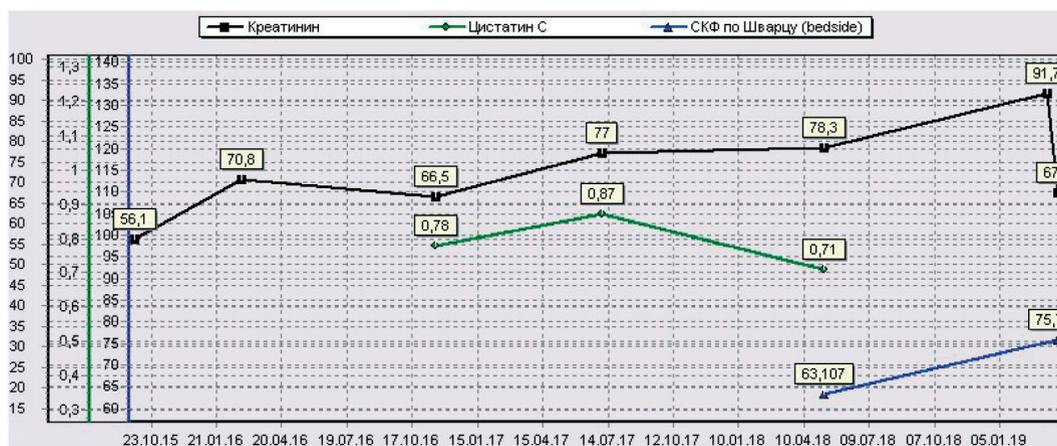


Рис. 4. Динамика изменений концентраций креатинина и цистатина С, рСКФ у Александра К. на фоне консервативной терапии.

Fig. 4. Dynamics of the creatinine and cystatin C levels, eGFR in Alexander K. on conservative therapy.

На 11 сутки после операции у пациентки отмечалась клиническая картина внутри-брюшного кровотечения. Выполнена релапаротомия, установлено кровотечение из зоны гастродуоденальной артерии – гемостаз прошиванием. Дополнительно выявлено несколько источников кровотечения в гепатодуоденальной связке и в зоне резекции первого сегмента печени – гемостаз прошиванием и электрокоагуляцией.

На 12 сутки послеоперационного периода в зоне анастомоза печеночной артерии выявлено стенозирование до 80-90%. В рентгенэндоваскулярной операционной произведена селективная катетеризация чревного ствола направляющим катетером, коронарный проводник проведен через зону стеноза и позиционирован в общую печеночную артерию. Выполнена преддилатация баллоном, в зону остаточного стеноза имплантирован стент. При контрольной ангиографии – стеноз устранен.

К 14 суткам отмечалось восстановление диуреза, а в последующем и азотовыделительной функции почки.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 30 сутки после оперативного вмешательства. После выписки из стационара у девочки в течение года отмечалось повышенное выделение оксалатов с мочой с эпизодами макрогематурии. Через 3,5 года после комбинированной трансплантации печени и почки функция пересаженных органов удовлетворительная, что подтверждается нормальными уровнями креатинина и цистатина С в крови и стабильными значениями рСКФ (рис. 2), а также отсутствием повышенной экскреции оксалатов с мочой.

У Александра К. в возрасте 8,8 лет методом MLPA выявлена идентичная гомозиготная мутация гена AGXT, как и у его старшей сестры (NM_000030.2:c.1-?_358+?del в экзонах 1_2 гена AGXT, кодирующего белок NP_000021.1: EX1_EX2del).

В возрасте 11,2 года Александр поступил в РЦДНиЗПТ по причине обструкции коралловидным камнем пиелoureтерального сегмента правой почки

(рис. 1б, 3а). Трижды ему была проведена эндоскопическая лазерная нефролитотрипсия с успешным восстановлением проходимости правого мочеточника (рис. 3б).

Последние 5 лет наблюдения фильтрационная функция почек у Александра К. остается стабильной на фоне консервативной терапии (рСКФ 78,0-75,7 мл/мин/1,73 м²), с улучшением после нефролитотрипсии (снижение креатинина с 91,7 мкмоль/л до 67,5 мкмоль/л, рис. 4). Сохраняется проблема постоянного отхождения конкрементов, которые сопровождаются почечной коликой и эпизодами обструкции мочевых путей.

Заключение

На примере 2-х детей из одной семьи, имеющих идентичную гомозиготную мутацию гена AGXT, продемонстрирована фенотипическая вариабельность проявлений первичной гипероксалурии 1-го типа в виде нефрокальциноза почек с исходом в ХБП С5 у первого ребенка и возвратного уролитиаза с ответом на консервативную терапию и длительным сохранением фильтрационной функции почек у второго.

По данным литературы, оптимальным вариантом трансплантации для Лизы К., учитывая у нее ХБП С5, представлялась последовательная пересадка печени, а затем почки [41-43]. Однако отсутствие возможности определения уровня оксалатов и гликолата в крови, возможно, не насторожили в отношении почечного повреждения после операции, отсутствие проявлений системного оксалоза, желание минимизации HLA сенсibilизации в случае использования одного донора [55] склонило чашу весов в сторону проведения комбинированной трансплантации печени и почки. В статье E. Preka и соавт. (2019) описан успешный случай одновременной трансплантации печени и почки ребенку с первичной

гипероксалурией 1-го типа и ХБП С5, у которого для предотвращения повреждения почечного аллографта было достаточно 48-часовой вено-венозной гемофильтрации после операции [56].

На этапе ожидания трансплантации печени и почки ребенку по месту жительства проводился стандартный 4-х часовой гемодиализ 3 раза в неделю, а не интенсивный, как это рекомендовано. Несмотря на то, что до проведения операции девочка 2 года получала гемодиализ, у нее не было выявлено признаков системного оксалоза, и складывалось впечатление, что избыток оксалатов в организме депонируется в собственных почках в виде нефрокальциноза. После трансплантации происходит постепенная мобилизация депозитов оксалатов из тканей и повышается их экскреция с мочой, которая может сохраняться в течение двух или даже более лет, до удаления всех запасов из организма [36]. Двухстороннее удаление нативных почек во время трансплантации уменьшает запасы оксалатов [57]. В нашем случае нефрэктомия не проводилась ни до, ни во время трансплантации.

У пациентов, перенесших комбинированную трансплантацию печени и почек, несмотря на прием большого количества лекарственных средств после операции, необходимо продолжать терапию по снижению кристаллообразования оксалатов в моче – повышенное потребление жидкости, прием цитрата калия, оксида магния и пиридоксина у пациентов с пиридоксин-чувствительными *AGXT* мутациями. Медикаментозное лечение прекращается, когда экскреция оксалатов с мочой возвращается к нормальным значениям.

Таким образом, несмотря на ряд ограничений, успешное проведение одновременной трансплантации печени и почки ребенку с первичной гипероксалурией 1-го типа и ХБП С5 возможно.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declares no conflict of interest

Список литературы

1. *Cochat P., Rumsby G. Primary hyperoxaluria. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 649-658.*
2. *Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. Nat. Rev. Nephrol. 2012; 8(8): 467-475.*
3. *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.*
4. *Milliner D.S., Harris P.C., Cogal A.G. et al. Primary Hyperoxaluria Type 1. GeneReviews® [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283/> (дата обращения: 09.05.2020).*
5. *Байко С.В. Первичная гипероксалурия: диагностика, лечение, исходы. Практическая медицина. 2020; 18(6): 49-57.*

Baiko S.V. Primary hyperoxaluria: diagnostics, treatment, outcomes. Practical Medicine. 2020; 18(6): 49-57. (Transl. from Russian)

6. *Tang X., Bergstralb E.J., Mehta R.A. et al. Nephrocalcinosis is a risk factor for kidney failure in primary hyperoxaluria. Kidney Int. 2015; 87(3): 623-631.*

7. *Milliner D.S., Wilson D.M., Smith L.H. Phenotypic expression of primary hyperoxaluria: comparative features of types I and II. Kidney Int. 2001; 59(1): 31-36.*

8. *Fang X., He L., Xu G. et al. Nine novel HOGA1 gene mutations identified in primary hyperoxaluria type 3 and distinct clinical and biochemical characteristics in Chinese children. Pediatr. Nephrol. 2019; 34:1785-1790.*

9. *Hopp K., Cogal A.G., Bergstralb E.J. et al. Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. JASN. 2015; 26(10): 2559-2570.*

10. *Williams E.L., 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.*

11. *Stenson P.D., Mort M., Ball E.V. et al. The human gene mutation database: Towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next generation sequencing studies. Hum. Genet. 2017; 136(6): 665-677.*

12. *Паниж С.В., Приходина А.С., Захарова Е.Ю. и др. Клинико-генетическая гетерогенность первичной гипероксалурии 1-го типа. Клиническая нефрология. 2011; 4: 63-69.*

Papij S.V., Prikhodina L.S., Zaharov E.Yu. et al. Clinical and genetic heterogeneity of primary hyperoxaluria type 1. Klinicheskaya nefrologiya. 2011; 4: 63-69. (Transl. from Russian)

13. *Байко С.В., Сукало А.В. Заместительная почечная терапия (ЗПТ) у детей в Республике Беларусь 2007-2016 гг. Анализ антропометрических данных пациентов на диализе и после трансплантации почки (Отчет по данным национального детского регистра ЗПТ). Нефрология и диализ. 2018; 20(1): 25-40. DOI: 10.28996/1680-4422-2018-1-25-40*

Baiko S.V., Sukalo A.V. Renal replacement therapy (RRT) for children in Belarus 2007-2016. Analysis of anthropometric data of patients on dialysis and after kidney transplantation (Report of National Pediatric RRT Registry). Nephrology and Dialysis. 2018; 20(1): 25-40. (Transl. from Russian) DOI: 10.28996/1680-4422-2018-1-25-40

14. *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.*

15. *Hoppe B. Evidence of true genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1. Kidney Int. 2010; 77(5):383-385.*

16. *Cochat P., Liutkus A., Fargue S. et al. Primary hyperoxaluria type 1: still challenging! Pediatr. Nephrol. 2006; 21(8): 1075-1081.*

17. *Millan M.T., Berquist W.E., So S.K. et al. One hundred percent patient and kidney allograft survival with simultaneous liver and kidney transplantation in infants with primary hyperoxaluria: a single-center experience. Transplantation. 2003; 76(10): 1458-1463.*

18. *Cochat P, Koch Nogueira P.C., Mahmoud M.A. et al.* Primary hyperoxaluria in infants: medical, ethical, and economic issues. *J. Pediatr.* 1999; 135(6): 746-750.
19. *Hoppe B., Langman C.B.* A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18(10): 986-991.
20. *van Woerden C.S., Grootboff J.W., Wanders R.J. et al.* Primary hyperoxaluria type 1 in The Netherlands: prevalence and outcome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18(2): 273-279.
21. *Harambat J., van Stralen K.J., Espinosa L. et al.* Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7(3): 458-465.
22. *Bhasin B., Ürekli H.M., Atta M.G.* Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World J. Nephrol.* 2015; 4(2):235-244.
23. *Hoppe B., Kemper M.J., Bökenkamp A. et al.* Plasma calcium-oxalate saturation in children with renal insufficiency and in children with primary hyperoxaluria. *Kidney Int.* 1998; 54(3): 921-925.
24. *Приходина А.С.* Первичная гипероксалурия, 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.youtube.com/watch?v=xT-ViiRjvEE> (дата обращения: 14.05.2020).
25. *Prihodina L.S.* Pervichnaya giperoksaluriya, 2020. [Elektronnyj resurs]. URL: <https://www.youtube.com/watch?v=xT-ViiRjvEE> (14.05.2020).
25. *Hoppe B., Beck B.B., Milliner D.S.* The primary hyperoxalurias. *Kidney Int.* 2009; 75(12): 1264-1271.
26. *Williams E.L., Bagg E.A., Mueller M. et al.* Performance evaluation of Sanger sequencing for the diagnosis of primary hyperoxaluria and comparison with targeted next generation sequencing. *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2015; 3(1): 69-78.
27. *Hoppe B., Latta K., von Schnakenburg C. et al.* Primary hyperoxaluria: the German experience. *Am. J. Nephrol.* 2005; 25(3): 276-281.
28. *Milliner D.S., Eickholt J.T., Bergstralb E.J. et al.* Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331(23): 1553-1558.
29. *Danpure C.J.* Primary hyperoxaluria: from gene defects to designer drugs? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20(8): 1525-1529.
30. *Monico C.G., Rossetti S., Olson J.B. et al.* Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele. *Kidney Int.* 2005; 67(5): 1704-1709.
31. *Hoyer-Kuhn H., Kobbroek 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(3): 468-477.
32. *Fargue S., Rumsby G., Danpure C.J.* Multiple mechanisms of action of pyridoxine in primary hyperoxaluria type 1. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1832(10): 1776-1783.
33. *Grateau G., Grünfeld J.P., Beurton D. et al.* Post-surgical deterioration of renal function in primary hyperoxaluria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1987; 1(4): 261-264.
34. *Al-Abadi E., Hulton S.A.* Extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of stones in children with oxalosis: still the first choice? *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28(7): 1085-1089.
35. *Gambaro G., Favaro S., D'Angelo A.* Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37(2): 233-243.
36. *Bergstralb E.J., Monico C.G., Lieske J.C. et al.* Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. *Am. J. Transplant.* 2010; 10(11): 2493-2501.
37. *Jejarajah D.R., McBride M., Klintmalm G.B. et al.* Combined liver-kidney transplantation: what are the indications? *Transplantation.* 1997; 64(8):1091-1096.
38. *Brinkert F., Ganschow R., Helmke K. et al.* Transplantation procedures in children with primary hyperoxaluria type 1: outcome and longitudinal growth. *Transplantation.* 2009; 87(9): 1415-1421.
39. *Compagnon P., Metzler P., Samuel D. et al.* Long-term results of combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1: the French experience. *Liver Transpl.* 2014; 20(12): 1475-1485.
40. *Niyadet P.* Primary hyperoxaluria. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/primary-hyperoxaluria> (дата обращения: 16.03.2020).
41. *Malla I., Ljisy P.A., Godefroid N. et al.* Two-step transplantation for primary hyperoxaluria: cadaveric liver followed by living donor related kidney transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2009; 13(6): 782-784.
42. *Cochat P., Fargue S., Harambat J.* Primary hyperoxaluria type 1: strategy for organ transplantation. *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2010; 15(5): 590-593.
43. *Sasaki K., Sakamoto S., Uchida H. et al.* Two-step transplantation for primary hyperoxaluria: a winning strategy to prevent progression of systemic oxalosis in early onset renal insufficiency cases. *Pediatr. Transplant.* 2015; 19(1): E1-6.
44. *Kemper M.J.* Concurrent or sequential liver and kidney transplantation in children with primary hyperoxaluria type 1? *Pediatr. Transplant.* 2005; 9(6): 693-696.
45. *Xiang J., Chen Z., Xu F. et al.* Outcomes of liver-kidney transplantation in patients with primary hyperoxaluria: an analysis of the scientific registry of transplant recipients data-base. *BMC Gastroenterol.* 2020; 20(1): 208.
46. *Gruessner R.W.* Preemptive liver transplantation from a living related donor for primary hyperoxaluria type I. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338(26): 1924.
47. *Galanti M., Contreras A.* Excellent renal function and reversal of nephrocalcinosis 8 years after isolated liver transplantation in an infant with primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25(11): 2359-2362.
48. *Cochat P., Schärer K.* Should liver transplantation be performed before advanced renal insufficiency in primary hyperoxaluria type 1? *Pediatr. Nephrol.* 1993; 7(2): 212-218.
49. *Kemper M.J.* The role of preemptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Urol. Res.* 2005; 33(5): 376-379.
50. *Scheinman J.I.* Liver transplantation in oxalosis prior to advanced chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25(11): 2217-2222.
51. *Cochat P., Grootboff J.* Primary hyperoxaluria type 1: practical and ethical issues. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28(12): 2273-2281.
52. *Squires J., Nguyen C.* Complexity of pre-emptive liver transplantation in children with primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr. Transplant.* 2016; 20(5): 604-606.
53. *Knoll G., Cockfield S., Blydt-Hansen T. et al.* Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for

kidney transplantation. *CMAJ*. 2005; 173(10):1181-1184.

54. *Lorenz E.C., Lieske J.C., Seide B.M. et al.* Sustained pyridoxine response in primary hyperoxaluria type 1 recipients of kidney alone transplant. *Am. J. Transplant*. 2014; 14(6): 1433-1438.

55. *Grenda R., Kaliciński P.* Combined and sequential liver-kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33(12): 2227-2237.

56. *Preka E., Samyn M., Mamode N. et al.* Combined liver and kidney transplant for primary hyperoxaluria – another way to do it. *Arch. Dis. Child*. 2019; 104: A96–A97.

57. *Lee E., Ramos-Gonzalez G., Rodig N. et al.* Bilateral native nephrectomy to reduce oxalate stores in children at the time of combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr. Nephrol*. 2018; 33(5): 881-887.

Дата получения статьи: 28.01.2021

Дата принятия к печати: 15.04.2021

Submitted: 28.01.2021

Accepted: 15.04.2021