

# Клиническая характеристика российских детей с первичной гипероксалурией. Результаты пилотного исследования терапии люмазираном первичной гипероксалурии 1 типа

А.М. Милованова<sup>1</sup>, Т.В. Вашурина<sup>1</sup>, О.И. Зробок<sup>1</sup>, Р.А. Николаева<sup>1</sup>, Е.Н. Цыгина<sup>1</sup>,  
А.А. Пушкин<sup>1</sup>, К.В. Савостьянов<sup>1</sup>, А.Р. Монахов<sup>2</sup>, П.В. Ананьин<sup>1</sup>, А.Н. Цыгин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/1, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантации и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
123182, Москва, Щукинская улица, д. 1, Российская Федерация

Для цитирования: Милованова А.М., Вашурина Т.В., Зробок О.И. и соавт. Клиническая характеристика российских детей с первичной гипероксалурией. Результаты пилотного исследования терапии люмазираном первичной гипероксалурии 1 типа. Нефрология и диализ. 2025. 27(3):307-317. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-307-317

## Clinical characteristics of russian children with primary hyperoxaluria. Results of a pilot study of lumasiran therapy of primary hyperoxaluria type 1

А.М. Milovanova<sup>1</sup>, Т.В. Vashurina<sup>1</sup>, О.И. Zrobok<sup>1</sup>, Р.А. Nikolaeva<sup>1</sup>, Е.Н. Tsygina<sup>1</sup>, А.А. Pushkov<sup>1</sup>,  
К.В. Savostyanov<sup>1</sup>, А.Р. Monakhov<sup>2</sup>, П.В. Ananin<sup>1</sup>, А.Н. Tsygin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russian Federation,  
119991, Lomonosovsky pr. 2/1, Moscow

<sup>2</sup> V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs,  
Ministry of Health of Russian Federation, 123182, Schukinskaya st. 1, Moscow

For citation: Milovanova A.M., Vashurina T.V., Zrobok O.I. et al. Clinical characteristics of russian children with primary hyperoxaluria. Results of a pilot study of lumasiran therapy of primary hyperoxaluria type 1. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(3):307-317. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-307-317

### Резюме

Первичная гипероксалурия – тяжелая аутосомно-рецессивная болезнь, приводящая к хронической болезни почек, требующей заместительной почечной терапии в детском возрасте. Некоторые пациенты с первичной гипероксалурией 1 типа могут быть чувствительны к терапии пиридоксином, в то время как пациенты с первичной гипероксалурией 2 и 3 типа получают только малоэффективную терапию цитратами. В последние годы для лечения первичной гипероксалурии 1 типа появился таргетный препарат, действие которого основано на снижении выработки глиоксилата и образовании оксалата. На настоящий момент нет опубликованных данных об эффективности люмазирана у российских пациентов.

Адрес для переписки: Милованова Анастасия Михайловна  
e-mail: Milovanova.am@nczd.ru

Corresponding author: Anastasiia Milovanova  
e-mail: Milovanova.am@nczd.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1615-2044>

**Материалы и методы:** в нефрологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2014 года наблюдались 14 детей с первичной гипероксалурией, из них 12 – с первичной гипероксалурией 1 типа, 2 с первичной гипероксалурией 3 типа. Из 12 детей с первичной гипероксалурией 1 типа пятеро получали патогенетическую терапию люмазираном. Длительность терапии на момент написания статьи составила от 9 месяцев до 3 лет, средняя длительность 26 (SD 13) месяцев.

**Результаты:** на фоне 12 месяцев терапии ухудшения в отношении нефрокальциноза и стадии хронической болезни почек не отмечено ни у одного пациента. У четверых пациентов зафиксировано снижение оксалурии на фоне лечения в течение 1 года: с 13 норм до 1,23 нормы (на 90%), с 4,57 до 1 нормы (на 88%), с 3,3 до 1 нормы (на 89%) и с 2,7 до 1 нормы (на 74%). Один ребенок получает препарат менее 1 года.

**Выводы:** раннее начало терапии первичной гипероксалурии (особенно первичной гипероксалурии 1 типа в связи с имеющимися методами патогенетической терапии) существенно влияет не только на почечную, но и на общую выживаемость.

**Ключевые слова:** дети, первичная гипероксалурия, люмазиран, пиридоксин, скорость клубочковой фильтрации

### Abstract

Primary hyperoxaluria is a severe autosomal recessive disorder that leads to chronic kidney disease and often necessitates renal replacement therapy in childhood. Some patients with primary hyperoxaluria type 1 respond to pyridoxine therapy, whereas patients with types 2 and 3 receive only citrate therapy. In recent years, a targeted drug – lumasiran – has become available for treating 1 type primary hyperoxaluria. Its mechanism is based on reducing glyoxylate production and, consequently, oxalate formation. To date, no published data exist on the efficacy of lumasiran in Russian patients.

**Materials:** Since 2014, 14 children with primary hyperoxaluria have been followed in the Nephrology Department of the National Research Center for Children's Health: 12 with 1 type and 2 with type 3. Among the 12 children type 1 patients, 5 received pathogenetic therapy with lumasiran. The duration of treatment ranged from 9 months to 3 years, with a mean 26 months (SD 13 months).

**Results:** After 12 months of therapy, no patients showed worsening of nephrocalcinosis or decline in kidney function. Four patients achieved marked reduction in urinary oxalate excretion (90%, 88%, 89% and 74%). One child had been on treatment for less than one year.

**Conclusions:** Early treatment initiation of treatment for primary hyperoxaluria – particularly type 1 – significantly improve not only renal but also overall survival.

**Key words:** children, primary hyperoxaluria, lumasiran, pyridoxine, kidney function

Первичная гипероксалурия (ПГО) является тяжелым заболеванием, характеризующимся рецидивирующим конкрементообразованием или развитием нефрокальциноза и сопровождающимся неминуемым снижением функции почек. ПГО впервые была исследована и описана в 1925 году Lepoutre [1].

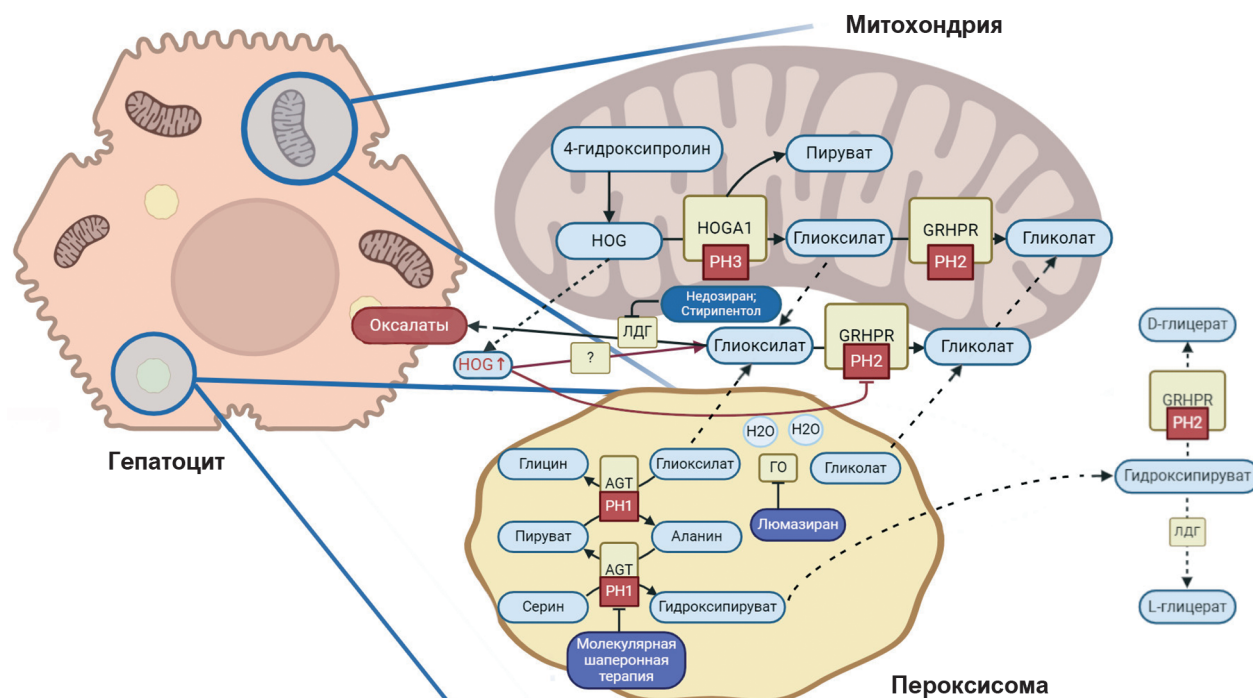
Многие производные щавелевой кислоты (в частности, оксалат кальция) являются малорастворимыми соединениями, выделяемым почками [2, 3], при чрезмерном накоплении которых может происходить развитие системного оксалоза – состояния, характеризующегося отложением оксалатов во внутренних органах и тканях [4]. Физиологическая экскреция оксалатов находится в диапазоне 10–40 мг/1,73 м<sup>2</sup>/сутки (0,1–0,45 ммоль/1,73 м<sup>2</sup>/сутки) [5]. Накопление оксалатов может приводить к снижению функций не только почек, но и сердца, легких, а также патологическим переломам костей.

В основе патогенеза болезни лежит сбой пути преобразования глиоксилата и гликолата в печени, что приводит к накоплению малорастворимых оксалатов. Синтез оксалатов в клетках включает три пути [6, 7] – см. рисунок 1.

На сегодняшний день выделяют три типа ПГО, которые дифференцируются на основании молекулярно-генетического исследования [8, 9]. Все типы наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

При ПГО к накоплению оксалатов приводит избыточная продукция глиоксилата. При ПГО 1 типа дефицит аланин-глиоксилатаминотрансферазы (АГТ) приводит к нарушению конверсии глиоксилата в глицин. При ПГО 2 типа к накоплению глиоксилата приводит дефицит глиоксилатредуктазы/гидроксипируватредуктазы (GRNPR), а при ПГО 3 типа – дефицит 4-гидрокси-2-оксоглутаратальдолазы (HOGA1) [9].

Наиболее распространенной и тяжелой формой ПГО является 1 тип, который встречается с частотой 1 случай на 1 миллион среди общего населения Европы и 1 случай на 120 000 живорожденных [13]. ПГО 1 типа возникает при наличии патогенных вариантов в гене *AGXT*, который кодирует фермент аланин-глиоксилат-аминотрансферазу. Этот фермент способствует превращению аланина и глиоксилата в пируват и глицин [14]. Ко-ферментом данной



**Рис. 1.** Пути метаболизма оксалатов и связанные с ними терапевтические цели в клетках печени. Первичная гипероксалурия 1 типа возникает из-за недостаточности печеночно-специфического фермента AGT вследствие транслокации AGT из пероксисом в митохондрии гепатоцитов, а также отсутствия его синтеза. Первичная гипероксалурия 2 типа возникает из-за нехватки фермента GRHPR, преимущественно локализованного в цитоплазме печеночных клеток с меньшим присутствием в митохондриях. Первичная гипероксалурия 3 типа возникает в результате функциональной потери HOGA1, что обычно приводит к гипероксалурии за счет ингибирования фермента GRHPR и разложения субстрата HOG неизвестным путем. Современная фармакотерапия обычно фокусируется на воздействии генно-инженерными препаратами на ферменты AGT, GO и LDH и связанные с ними кодирующие гены.

Перспективные подходы к снижению оксалурии – попытки терапии стирипентолом и шаперонами. Стирипентол способствует ингибированию нейронального изофермента лактатдегидрогеназы 5 (LDH5) в печени [10].

Шапероны представляют собой небольшие молекулы, которые специфически связывают целевой белок и стабилизируют пространственную структуру, тем самым увеличивая функциональную активность фермента. Молекулы, действующие как шапероны, обычно являются коферментами, аналогами субстратов, ведущими себя как конкурентные ингибиторы, или аллостерическими модуляторами [11, 12].

AGT: аланин-глиоксилатаминотрансфераза; GO: гликолатоксидаза; GRHPR: глиоксилатредуктаза/гидроксипируватредуктаза; LDH: лактатдегидрогеназа; HOG: 4-гидрокси-2-оксoglутарат; HOGA1: 4-гидрокси-2-оксoglутаратальдолаза.

Иллюстрация выполнена с помощью BioRender.com

**Fig. 1.** Oxalate metabolic pathways and therapeutic targets in liver cells. Primary hyperoxaluria type 1 results from a deficiency of the liver-specific enzyme AGT, caused by either translocation of AGT from peroxisomes to hepatocyte mitochondria or impaired synthesis. Type 2 arises from a deficiency of GRHPR enzyme, which is predominantly localized in the cytoplasm of liver cells with a smaller in the mitochondria. Type 3 results from functional loss of HOGA1, leading to hyperoxaluria through inhibition of GRHPR degradation of the substrate HOG via an yet unknown pathway. Current pharmacotherapy typically targets AGT, GO, and LDH enzymes, along their coding genes using genetically engineered drugs. Additional promising strategies for reducing oxaluria include stiripentol and chaperone therapy.

Stiripentol inhibits the neuronal isoenzyme lactate dehydrogenase 5 (LDH5) in the liver [10].

Chaperones are small molecules that bind specifically to target protein and stabilize their spatial conformation, thereby enhancing enzymatic activity. Such molecules are often, substrate analogs acting as competitive inhibitors, or allosteric modulators [11, 12].

AGT: alanine-glyoxylate aminotransferase; GO: glycolate oxidase; GRHPR: glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase; LDH: lactate dehydrogenase; HOG: 4-hydroxy-2-oxoglutarate; HOGA1: 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase.

Illustration is made by BioRender.com

реакции выступает пиридоксин [15], на чем основан один из методов лечения ПГО 1 типа. По результатам исследований с использованием полногеномного секвенирования распространенность ПГО 1 типа должна составлять 1 случай на 121 499, ПГО 2 типа – 1 на 196 952 и ПГО 3 типа – 1 из 79 499 [16]. В регионах с высоким уровнем кровнородственных браков, таких как Северная Африка и Ближний Восток, распространенность ПГО среди педиатрических случаев хронической болезни почек (ХБП) 5 стадии может достигать 10% [13]. Клинически ПГО 1 типа

подразделяется на инфантильную форму, приводящую к ХБП 5 стадии на первом году жизни, и ювенильную форму, характеризующуюся более мягким фенотипом.

ПГО 2 типа обусловлена патогенными вариантами в гене *GRHPR*, который кодирует фермент глиоксилатредуктазу/гидроксипируватредуктазу. Этот фермент катализирует превращение гидроксипирувата в D-глицерат, а глиоксилата – в гликолат. ПГО 2 типа чаще проявляется изолированным конкрементобразованием, снижение функции почек

в детском возрасте не характерно, однако описаны случаи ХБП 5 стадии [17].

ПГО 3 типа вызывается вариантами в гене *HOGA1*, кодирующем 4-гидрокси-2-оксоглутаратальдолазу 1 типа, преимущественно экспрессирующуюся в печени и почках [18]. Для ПГО 3 типа характерен рецидивирующий уролитиаз с раннего детского возраста при сохранной функции почек [19, 20].

Диагноз может быть установлен клинически на основании наличия нефрокальциноза и/или рецидивирующего чаще билатерального конкрементообразования в сочетании с повышенной экскрецией оксалатов (более 0,5 ммоль/моль креатинина или 45 мг/1,73 м<sup>2</sup>/24 ч или более 0,46 ммоль/1,73 м<sup>2</sup>/24 ч) [5]. Чаще всего в составе конкремента превалирует кальция оксалат моногидрат (вевеллит). В Европе также используется определение концентрации оксалата в плазме (норма менее 20 мкмоль/л) [7], однако в России рутинно данное исследование пока не проводится. Для верификации диагноза требуется молекулярно-генетическая диагностика, преимущественно применяются технологии высокопроизводительного секвенирования (секвенирование панелей генов, клинического либо полного экзема).

До появления специфической патогенетической терапии единственным методом эффективной коррекции биохимических нарушений была трансплантация печени, которая проводится у пациентов с почечной недостаточностью одновременно или перед трансплантацией почки. Изолированная трансплантация почки у пациента с сохраняющейся гиперпродукцией оксалатов нецелесообразна в связи с высокими рисками быстрой потери функции на фоне возврата болезни в трансплантат. На сегодняшний день с учетом наличия таргетной терапии изолированная трансплантация печени с целью сохранения функции почек не рекомендована [21, 22].

С целью снижения уровня экскреции оксалатов и замедления прогрессирования ХБП проводились попытки терапии пиридоксином, являющегося кофактором AGT. Показано, что при определенных генетических вариантах *AGXT* (*G170R*, *G41A*, *F152I*, *I244T*, *P11L*) пиридоксин может приводить к частичному восстановлению активности фермента и приводить к снижению выработки оксалатов приблизительно на 30% [18, 23–25]. Пиридоксин не оказывает подобного эффекта при ПГО 2 и 3 типа.

Начальная суточная доза пиридоксина составляет 5 мг/кг, но не более 10 мг/кг, максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг [26]. При превышении дозы может отмечаться клиника периферической полинейропатии. Попытки терапии пиридоксином рекомендуются всем пациентам с клинически и лабораторно схожей симптоматикой до получения результатов молекулярно-генетического исследования. Кроме того, пиридоксин назначается всем па-

циентам с подтвержденной ПГО 1 типа, кроме тех, кто является заведомо не отвечающими на подобное лечение, до инициации терапии люмазираном.

На данный момент патогенетическая терапия, основанная на снижении выработки глиоксилата, разработана лишь для ПГО 1 типа.

Люмазиран – первый препарат для лечения ПГО 1 типа, относящийся к группе малых интерферирующих РНК и приводящий к снижению экспрессии гена гидроксикислотной оксидазы (*HAOI*), кодирующего глиоксилатоксидазу. Данный фермент отвечает за образование предшественника оксалата – глиоксилата из гликолата – см. рисунок 1.

На территории Российской Федерации на сегодняшний день не зарегистрированы препараты патогенетической терапии ПГО, их назначение возможно off label. Показанием к назначению является наличие генетически верифицированной ПГО 1 типа. Обеспечение всех российских детей с ПГО 1 типа с СКФ более 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> препаратом люмазиран осуществляется благотворительным фондом Круг добра.

К неспецифической терапии нефрокальциноза и оксалатно-кальциевого уролитиаза относится защелачивание мочи препаратами цитрата (целевые уровни рН мочи 6,8–7,2) [27], а также повышенная гидратация (2–3 л/м<sup>2</sup>/сутки [28]).

**Цель исследования** – описание одноцентровой выборки российских детей с ПГО и оценка эффективности терапии люмазираном при ПГО 1 типа.

## Материалы и методы Дизайн исследования

Одноцентровое ретроспективное обсервационное когортное исследование, включившее 14 детей с ПГО, из них 12 – с ПГО 1 типа и 2 – с ПГО 3 типа, наблюдавшихся в нефрологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2014 по 2025 годы. Диагноз был подтвержден по результатам молекулярно-генетического исследования, проведенного в лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (высокопроизводительное секвенирование панели таргетных областей генов, мутации в которых приводят к развитию наследственных болезней почек, разработанной ранее [29], или секвенирование клинического экзема). Случаев с ПГО 2 типа среди наблюдаемых в нефрологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России не выявлено.

Проведена оценка эффективности консервативной терапии (цитратная смесь и повышенная гидратация для всех типов, пиридоксин – для ПГО 1 типа), направленной на предотвращение повторного конкрементообразования или прогрессирования нефрокальциноза, а также в отношении снижения клубоч-



ковой фильтрации в динамике. Таргетная терапия люмазираном проводилась всем детям с генетически подтвержденной ПГО 1 типа и функцией почек, соответствующей ХБП 1-3 стадий, с 2022 года. Расчет скорости клубочковой фильтрации осуществлялся с учетом сывороточного уровня креатинина с использованием формулы Шварца [30]. Оценка оксалурии проведена по данным биохимического исследования суточной мочи, в качестве верхней границы референсных значений принято  $0,46 \text{ ммоль}/1,73 \text{ м}^2$  [5].

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26, вычисления проведены с использованием непараметрических методов. Качественные данные представлены в виде абсолютных, относительных значений. Для оценки распределения количественных показателей применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Показатели, распределение которых не отличалось от нормального, представлены в виде средней и стандартного отклонения (SD), а отличные – в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Для сравнения количественных показателей применялся U критерий Манна-Уитни для двух независимых выборок, для связанных выборок применялся критерий Вилкоксона. Для сравнения медиан использован непараметрический медианный критерий. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Критерии соответствия

В исследование вошли пациенты с рецидивирующим оксалатно-кальциевым уролитиазом и/или нефрокальцинозом и имеющие подтвержденную по результатам молекулярно-генетического исследования причину заболевания (биаллельные патогенные варианты в генах *AGXT*, *HOGA1*).

### Результаты

За период 2014-2025 годов в отделении нефрологии наблюдалось 14 детей с ПГО: 12 – ПГО 1 типа (6 мальчиков – 50%), 2 – ПГО 3 типа (1 мальчик).

Возраст на момент первого описания изменений по УЗИ почек (нефрокальциноз и/или уролитиаз) составил 1 год 7 месяцев [2; 30 месяцев]. Возраст начала заболевания (первого визита к нефрологу) у большинства детей совпадает с обнаружением первых изменений по УЗИ, однако у двоих сибсов поводом для обращения послужили жалобы на полиурию/полидипсию (в 1 и 12 месяцев), не подтвердившиеся при обследовании.

Возраст детей на момент первого обращения к нефрологу НМИЦ здоровья детей составил 3 года 4 месяцев [15; 77 месяцев], на момент последнего наблюдения – 10 лет 3 месяца [80; 155 месяцев].

Нефрокальциноз отмечен лишь у детей с ПГО 1 типа – в 92% случаев (у 11 из 12 детей), из которых

27% приходится на нефрокальциноз УЗ-стадии 1, 27% – стадии 2, 45% – стадии 3. Лишь один ребенок с ПГО 1 типа (№4) не имел нефрокальциноза, однако отмечался рецидивирующий уролитиаз. Сочетание уролитиаза и нефрокальциноза отмечено у 7 детей (58%).

Мочекаменная болезнь отмечена у всех детей с ПГО 3 типа, а при ПГО 1 типа – в 67% случаев (у 8 из 12 пациентов). Монолатеральный уролитиаз отмечался у двоих детей (25%), билатеральный – у шестерых (75%). У всех детей он носил рецидивирующий характер, а конкременты состояли преимущественно из оксалата кальция моногидрата (вевеллит от 90 до 100% по результатам рентгенофазного анализа конкремента).

При первом обследовании рН мочи составляла 6 [5,5; 6].

Непостоянная кальциурия отмечена лишь у одного ребенка – у девочки, страдающей ПГО 3 типа, соотношение кальция к креатинину в разовой порции мочи максимально достигало  $0,95 \text{ ммоль}/\text{ммоль}$  (при норме  $0,04\text{--}0,7$ ). Суточная экскреция кальция с мочой у этого ребенка не превышала нормальные значения.

Оксалурия при первом измерении по данным анамнеза составляла  $0,93 [0,28; 1,29] \text{ ммоль}/1,73 \text{ м}^2/\text{сут.}$ , при этом в группе ПГО 1 типа –  $1,09 [0,18; 1,33] \text{ ммоль}/1,73 \text{ м}^2/\text{сут.}$ , 3 типа –  $0,65 [0,37; 0,65] \text{ ммоль}/1,73 \text{ м}^2/\text{сут.}$ ,  $p=0,4$ .

На момент написания статьи средний возраст пациентов составил 10 лет 8 месяцев (SD 54 месяца), сохранившую функцию почек по клубочковой фильтрации имеют 6 детей (43%, дети №7, 8, 9, 10, 13 и 14), функция почек соответствует ХБП 2 стадии у 3 детей (21%, №4, 5, 11), ХБП 3 стадии у одного ребенка (7%, №1), ХБП 5 стадии достигли четыре ребенка (29%) – в возрасте 9 месяцев (№6, перитонеальный диализ), 9 лет 8 месяцев (№12, перитонеальный диализ), 12 лет (№2, гемодиализ) и 15 лет (№3, гемодиализ), из них один ребенок был диагностирован уже в ХБП 5 стадии (№12). Все дети со сниженной функцией почек (ХБП 5 стадии) не получали терапию люмазираном. Средний возраст начала заместительной почечной терапии составил 112 месяцев (SD 74 месяцев).

Двое детей трансплантированы (№6 и 12), в обоих случаях проведена последовательная трансплантация печени и почки. Пересадка почки выполнена в возрасте 2 года 11 месяцев (от посмертного донора) и 13 лет 7 месяцев (от живого родственного донора), соответственно.

За время наблюдения летальный исход наступил у двоих детей: ребенок №2 – в возрасте 12 лет 2 месяцев на фоне гиперкалиемии в рамках ХБП 5 стадии, ребенок №12 – в возрасте 15 лет 11 месяцев (через 2 года 4 месяца после трансплантации почки) вследствие полиорганной недостаточности на фоне COVID-19.

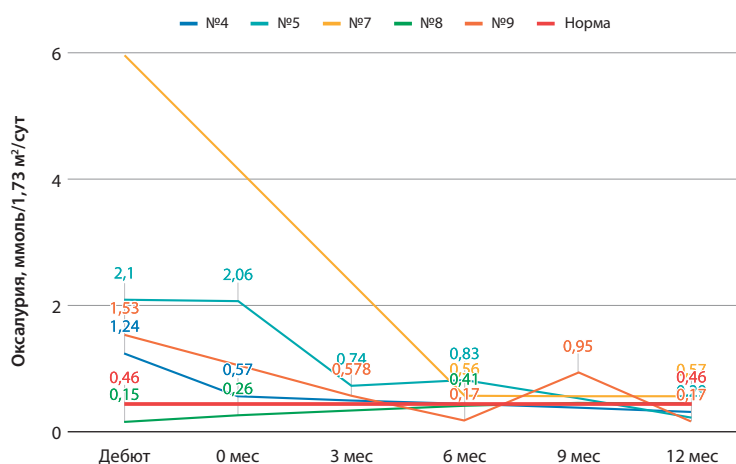


Рис. 2. Динамика оксалурии (ммоль/1,73 м<sup>2</sup>/сут.) у детей, получающих люмазиран, 0 месяцев – начало терапии люмазираном.

Ребенок №7 в дебюте и до начала терапии люмазираном имел гипероксалурию (в разовой порции мочи соотношение оксалатов к креатинину 2,17-0,9 ммоль/ммоль), терапию люмазираном получал непостоянно в связи со сменой места жительства.

Ребенку №8 инициирована терапия пиридоксином по месту жительства до госпитализации в Федеральный центр (все исследования оксалурии выполнены на фоне терапии пиридоксином).

Fig. 2. Dynamics of oxaluria (mmol/1.73 m<sup>2</sup>/day) in children receiving lumasiran, Time point 0 months indicates the initiation of lumasiran therapy. Child no. 7 presented with hyperoxaluria at baseline prior to starting lumasiran therapy (oxalate-to-creatinine ratio in a single urine portion was 2.17-0.9 mmol/mmol). Lumasiran therapy was administrated inconstantly due to a change of residence.

Child no. 8 has been started on pyridoxine therapy at the local prior to admission to the Federal center; all oxaluria assessments were performed on pyridoxine therapy.

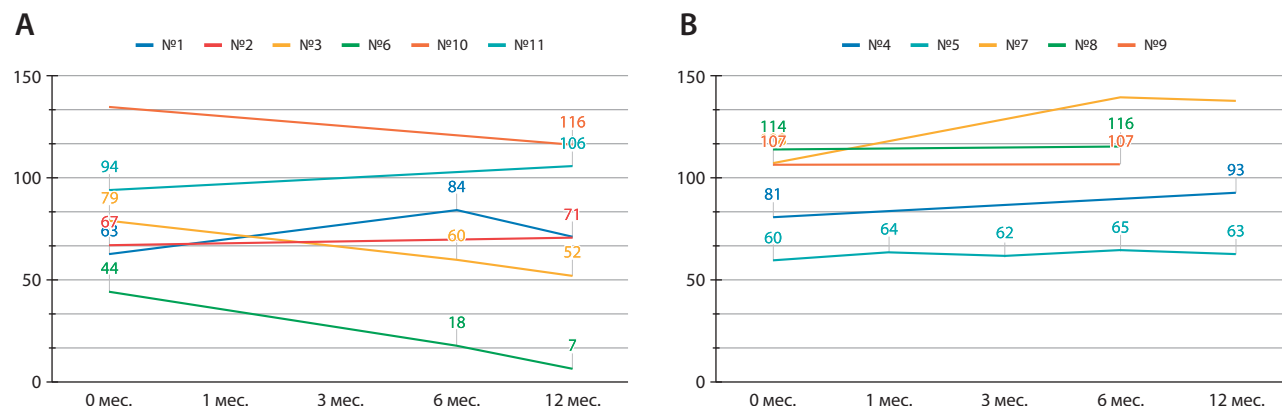


Рис. 3. Слева – динамика расчетной СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) у детей, не получающих терапию люмазираном. Все пациенты получали терапию пиридоксином, ребенок №6, имевший наиболее значимое снижение СКФ в течение года, получал пиридоксин в крайне низкой дозировке – 3,5 мг/кг/сут. Ребенок №12 обратился к нефрологу уже в ХБП 5 стадии.

Справа – динамика расчетной СКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) у детей, получающих люмазиран, 0 месяцев – начало терапии люмазираном.

Fig. 3. Left panel: dynamics of estimated GFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) in children not receiving lumasiran therapy. All patients were treated with pyridoxine; child no. 6, who had the most significant decline in GFR over one year, received pyridoxine at a very low dose of 3.5 mg/kg/day. Child no. 12 was first evaluated by a nephrologist at CKD stage 5.

Right panel: dynamics of estimated GFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) in children receiving lumasiran. Time point 0 months indicates initiation of lumasiran therapy.

Пиридоксин в анамнезе получали 9 детей с ПГО 1 типа в дозе 10 [6,9; 10] мг/кг/сут. Цитратную смесь получали 11 детей из 14, доза цитратов составила 0,65 [0,6; 0,9] ммоль/кг/сут.

Из 12 детей с ПГО 1 типа лишь пятеро получали патогенетическую терапию люмазираном. Дозы и режим введений рассчитывались согласно инструкции.

Группы детей, получавших люмазиран и находившихся на традиционной терапии (гидратация в сочетании с цитратной смесью), имели достоверно не отличающиеся медианы оксалурии при первом измерении и перед терапией,  $p=0,109$ . На фоне терапии люмазираном через 12 месяцев у троих пациентов отмечено снижение оксалурии на фоне лечения: с 13 норм до 1,23 нормы (на 90%), с 4,57

до 1 нормы (на 88%), с 3,3 до 1 нормы (на 89%) и с 2,7 до 1 нормы (на 74%). Один ребенок получает препарат менее 1 года (см. рисунок 2). Длительность терапии люмазираном в настоящий момент составляет 3 года (ребенок №4), 3 года (ребенок №5), 2 года 9 месяцев (ребенок №7), 9 месяцев (ребенок №8), 1 год 3 месяца (ребенок №9). Средняя длительность терапии люмазираном составила 26 (SD 13) месяцев.

Все дети, получающие люмазиран, имеют стабильную функцию почек по клубочковой фильтрации на фоне проводимой терапии (рисунок 3). Для сравнения приведена динамика скорости клубочковой фильтрации за 1 год пациентов, не получавших терапию люмазираном. Динамика скорости клубочковой фильтрации (СКФ) за год у детей, получавших и не получавших люмазиран, значимо не отличалась (медиана динамики СКФ 3 [2; 12] против -7 [-27; 8] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год,  $p=0,329$ , что можно объяснить малым количеством наблюдений).

### Обсуждение

ПГО является причиной нефрокальциноза у детей в 7-14% и причиной развития ХБП 5 стадии в детском возрасте в 1-2 % случаев [31]. Среди пациентов с ПГО, достигших ХБП 5 стадии, на 1 тип приходится 57-64%, на 2 тип – 18-34%, 3 тип – менее 4% [16, 19, 32, 33]. Среди пациентов, описанных в настоящей статье, ПГО 1 типа составила 86%, ПГО 3 типа – 14%, пациентов с ПГО 2 типа не было диагностировано вовсе. Вероятно, отличие от мировых данных в нашем наблюдении обусловлено низкой настороженностью в отношении наследственных форм мочекаменной болезни и невысоким уровнем диагностики среди пациентов с более легким течением заболевания.

По мировым данным, у пациентов с ПГО 3 типа 50-89% первые проявления болезни фиксируются в виде конкрементов почек в возрасте младше 5 лет [18, 33], 14-29% имели снижение функции почек по клубочковой фильтрации в детском возрасте [19, 33, 34]. Оба пациента, наблюдающихся в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с ПГО 3 типа, направлены к нефрологу на первом месяце жизни, при этом никто не достиг ХБП 5 стадии к возрасту последнего визита (6 лет 8 месяцев и 10 лет 9 месяцев, соответственно).

В настоящее время известно по крайней мере 285 патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене AGXT (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>). Harambat J. et al. [35] провели анализ ДНК 140 пациентов из 116 семей и обнаружили три наиболее распространенных аллели AGXT: *p.G170R* (26%), *p.I244T* (20%) и *p.K12QfsX156* (12%). Среди них пациенты с первыми двумя вариантами встречаются по большей части в Западной Европе и Северной Африке. В Египте наиболее распространенным нуклеотидным вариантом является *p.G41R*, а мутации в экзонах

1 и 7 составляют >75% всех патогенных вариантов у египетских пациентов с ПГО 1 типа [36]. В ретроспективном исследовании [37] было обнаружено, что у пациентов с вариантами *p.G170R* и *p.F152I* был самый низкий риск почечной недостаточности. Эти же варианты считаются пиридоксин-чувствительными, что отчасти объясняет позитивный прогноз.

У 12 детей, наблюдающихся в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с ПГО 1 типа, обнаружено 11 патогенных вариантов в гене AGXT (См. таблицу 1), из них вариант *p.G170R* выявлен у 4 детей (33%), причем у 2 – в гомозиготном состоянии (поаллельно – 6/24 – 25%). У обоих детей на момент написания статьи функция почек по клубочковой фильтрации сохранна, однако в связи с относительно малым возрастом (3 года 8 месяцев и 5 лет 4 месяца), делать заключение о благоприятности варианта преждевременно. Оба ребенка получают терапию люмазираном, что также позволяет выразить надежду на стабильность функции почек.

Известно, что терапия пиридоксином в высоких дозах (5-10 мг/кг/сут.) может способствовать снижению оксалурии и, соответственно, замедлению прогрессирования нефрокальциноза и конкрементообразования. Выявлено, что чувствительным к данной терапии является вариант *c.508G>A*, *p.G170R* (пиридоксин увеличивает экспрессию, каталитическую активность и пероксисомальный транспорт). Частичный эффект пиридоксина также наблюдается у пациентов со следующими вариантами: *p.F152I* и *p.I244T* [25]. Все наши пациенты получали терапию пиридоксином (часть – до начала патогенетического лечения люмазираном), что также может объяснять относительную стабильность СКФ в течение года у части детей, представленную на рисунке 3.

На фоне терапии люмазираном по результатам III фазы клинического исследования [38] в группе люмазиран/люмазиран (36 месяцев терапии) и группе плацебо/люмазиран (30 месяцев терапии) среднее снижение оксалатов в суточном анализе мочи на поверхность тела по сравнению с исходным уровнем составило 63% и 58% соответственно. По полученным нами данным в течение 12 месяцев у пациентов, получавших люмазиран, оксалурия снизилась на 79%. Функция почек по клубочковой фильтрации остается стабильной у всех пациентов, как и по результатам III фазы международных клинических исследований. Дети, не получавшие специфическую терапию, снизили функцию почек до ХБП 3 стадии (1 ребенок) и 5 стадии (4 ребенка), еще двое пациентов были утрачены для наблюдения при сохранной СКФ. Следует отметить, что на фоне терапии люмазираном описана регрессия нефрокальциноза [39], что мы наблюдали у одного из наших детей спустя 1,5 года терапии люмазираном. Однако выявленный феномен дискуссионен в связи с отсутствием четких критериев диагностики

Таблица 1 | Table 1

Пациенты с первичной гипероксалурией, наблюдающиеся в нефрологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России  
Patients with primary hyperoxaluria observed in the nephrology department of the Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation

| №  | Пол | Регион                | Возраст дебюта | Возраст на конец наблюдения | Возраст изменений на УЗИ | УЗ-стадия нефрокальциноза | рСКФ на начало наблюдения | рСКФ на конец наблюдения       | Ген   | Нуклеотидный вариант, аллель 1 | Нуклеотидный вариант, аллель 2 | Описание     | Частота минорного аллеля, gnomAD v.4 | Аминокислотный вариант, аллель 1 | Аминокислотный вариант, аллель 2 | Описание     | Частота минорного аллеля, gnomAD v.4 |         |
|----|-----|-----------------------|----------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------|--------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------|--------------------------------------|---------|
| 1* | ж   | Нижегородская область | 1 г.           | 18 л.                       | 2 г. 6 мес.              | 3                         | 63                        | 52                             | AGXT  | c.33dup                        | p.K12QfsX156                   | c.959_960del | 0,02%                                | p.K12QfsX11                      | p.T320fsX11                      | PMID34082749 | 0,00006% PMID24385516                |         |
| 2* | м   | Нижегородская область | 1 мес.         | 12 л. 2 мес.                | 2 г.                     | 2                         | 67                        | Диализ, смерть                 | AGXT  | c.33dup                        | p.K12QfsX156                   | c.959_960del | 0,02%                                | p.T320fsX11                      | p.T320fsX11                      | PMID34082749 | 0,00006% PMID24385516                |         |
| 3  | м   | Краснодарский край    | 4 г. 3 мес.    | 18 л.                       | 4 г. 3 мес.              | 3                         | 79                        | Диализ                         | AGXT  | ex.01-05del                    | -                              | -            | -                                    | -                                | p.D201E                          | c.603C>A     | PMID34082749                         | 0,0007% |
| 4  | м   | Воронежская область   | 5 л.           | 12 л. 11 мес.               | 5 л.                     | 0                         | 81                        | 89                             | AGXT  | c.508G>A                       | p.G170R                        | c.33dup      | 0,1%                                 | p.K12QfsX156                     | p.K12QfsX156                     | PMID34082749 | 0,02%                                |         |
| 5  | м   | Москва                | 3 мес.         | 11 л. 5 мес.                | 3 мес.                   | 3                         | 60                        | 70                             | AGXT  | c.346G>A                       | p.G116 R                       | c.603C>A     | 0,0009%                              | p.D201E                          | p.D201E                          | PMID34082749 | 0,0007%                              |         |
| 6  | ж   | Кировская область     | 1 мес.         | 9 л. 3 мес.                 | 1 мес.                   | 3                         | 44                        | Транс-плантация                | AGXT  | c.331C>T                       | p.R111X                        | c.508G>A     | 0,0001%                              | p.G170R                          | p.G170R                          | PMID38025235 | 0,1%                                 |         |
| 7  | м   | Камчатский край       | 1 мес.         | 6 л. 1 мес.                 | 1 мес.                   | 1                         | 108                       | 128                            | AGXT  | c.547G>A                       | p.D183N                        | c.547G>A     | 0,00006%                             | p.D183N                          | p.D183N                          | PMID10862087 | 0,00006% PMID10862087                |         |
| 8  | м   | Удмуртская республика | 3 мес.         | 5 л. 4 мес.                 | 3 мес.                   | 2                         | 114                       | 116                            | AGXT  | c.508G>A                       | p.G170R                        | c.508G>A     | 0,1%                                 | p.G170R                          | p.G170R                          | PMID38025235 | 0,1%                                 |         |
| 9  | ж   | Удмуртская республика | 0 мес.         | 3 г. 8 мес.                 | 1 мес.                   | 1                         | 107                       | 117                            | AGXT  | c.508G>A                       | p.G170R                        | c.508G>A     | 0,1%                                 | p.G170R                          | p.G170R                          | PMID38025235 | 0,1%                                 |         |
| 10 | ж   | Московская область    | 2 мес.         | 9 л.                        | 2 мес.                   | 2                         | 135                       | 96, утрачена из-под наблюдения | AGXT  | c.1020A>G                      | p.I340M                        | c.1020A>G    | 18,9%                                | p.I340M                          | p.I340M                          | PMID31142973 | 18,9% PMID31142973                   |         |
| 11 | ж   | Московская область    | 1 г. 7 мес.    | 9 л. 9 мес.                 | 1 г. 7 мес.              | 1                         | 94                        | 83, утрачена из-под наблюдения | AGXT  | c.1020A>G                      | p.I340M                        | c.1020A>G    | 18,9%                                | p.I340M                          | p.I340M                          | PMID31142973 | 18,9% PMID31142973                   |         |
| 12 | ж   | Москва                | 1 г. 7 мес.    | 15 л. 11 мес.               | 1 г. 7 мес.              | 3                         | Потребность в ЗПТ         | Транс-плантация, смерть        | AGXT  | c.364C>T                       | p.R122*                        | c.364C>T     | 0,0003%                              | p.R122*                          | p.R122*                          | PMID29244539 | 0,0003% PMID29244539                 |         |
| 13 | ж   | Ставропольский край   | 2 г. 5 мес.    | 10 л. 9 мес.                | 2 г. 5 мес.              | 0                         | 80                        | 103                            | HOGA1 | c.266G>A                       | p.R89H                         | c.944_946del | 0,001%                               | p.E315del                        | p.E315del                        | PMID38602143 | 0,03% PMID38602143                   |         |
| 14 | м   | Московская область    | 6 л. 8 мес.    | 6 л. 8 мес.                 | 6 л. 8 мес.              | 0                         | 101                       | 125                            | HOGA1 | c.208C>T                       | p.R70X                         | c.700+5G>T   | 0,004%                               | -                                | -                                | PMID38737343 | 0,2% PMID38737343                    |         |

\* – сибсы; Л. – лет; мес. – месяцев. Серым обозначены дети, получающие терапию левомиранином.



нефрокальциноза и вариабельностью интерпретации ультразвуковых исследований.

Стоит отметить, что со снижением функции почек по клубочковой фильтрации выраженность кальциурии и оксалурии снижается [40], в связи с чем имеет смысл оценивать соотношение оксалатов к креатинину в разовой порции мочи, а при сравнении пациентов учитывать функцию почек, что было выполнено в нашем исследовании. У детей с ранним снижением СКФ (младше 5 лет) с ПГО 1 типа наблюдается относительно более высокая экскреция оксалатов с мочой [41].

При высоких концентрациях оксалата в крови (более 35-50 ммоль/л) возможна его кристаллизация и системное отложение в тканях. Системный оксалоз может развиваться у детей с ХБП 5 стадии в связи со снижением экскреции солей. Отложения оксалатов в таких случаях наблюдаются в коже, костях, сетчатке и сердце, также может быть затронута центральная нервная система [13, 42]. Системный оксалоз является причиной ранней смерти при ПГО 1 типа приблизительно в 5% случаев [13, 43]. Среди описываемых детей системный оксалоз наблюдался лишь у 1 ребенка (№3).

Множество пациентов с ПГО остаются недиагностированными вплоть до наступления выраженного снижения функции почек. Так, по данным Mandrile G et al. у 43% пациентов с ПГО 1 типа на момент постановки диагноза расчетная скорость клубочковой фильтрации была снижена до значений, соответствующих ХБП 5 стадии, 14% пациентов умерли в течение периода наблюдения [24]. Среди наших детей одному ребенку диагноз поставлен уже после выхода в ХБП 5 стадии. К моменту написания статьи все пациенты с длительным сроком наблюдения, не получавшие терапию люмазираном, снизили функцию почек по клубочковой фильтрации до ХБП 5 стадии, из них один – во взрослом возрасте (в возрасте 18 лет СКФ соответствовала ХБП 3 стадии).

Таким образом, ранний скрининг и диагностика ПГО (особенно ПГО 1 типа в связи с имеющимися методами патогенетической терапии) существенно влияют не только на почечную, но и на общую выживаемость. Раннее проведение молекулярно-генетического исследования позволяет раньше начать терапию, сохранить функцию почек и избежать потенциально летального системного оксалоза.

Исследование обсуждено и одобрено на заседании локального этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ №12.05.12.2024.

The study was approved by the local independent ethical committee in the National Medical Research Center of Children's Health, protocol №12.05.12.2024.

#### Источник финансирования:

Авторы заявляют об отсутствии сторонней финансовой поддержки.

#### Funding source:

The authors declare no additional funding.

#### Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests.

#### Вклад авторов:

Концепция работы – АММ, КВС, АНЦ, сбор данных – АММ, ПВА, ТВВ, ОИЗ, РАН, АРМ, ЕНЦ, ААП, анализ и интерпретация данных – АММ, ПВА, ТВВ, ААП, КВС, АНЦ, составление статьи – АММ, ПВА, итоговая переработка статьи – ТВВ, ОИЗ, окончательное утверждение версии для публикации – АНЦ, КВС.

#### Author's contribution:

Study concept and design – АММ (Milovanova), KVS, ANT's, data collection – АММ, PVA, TVV, OIZ, RAN, ARM, ENT's, AAP, statistical analysis and data interpretation – АММ, PVA, TVV, AAP, KVS, ANT's, manuscript writing – АММ, PVA, manuscript editing – TVV, OIZ, final editing and approving the manuscript – ANT's, KVS.

#### Информация об авторах:

**Милованова Анастасия Михайловна** – канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0003-1615-2044>, e-mail: [milovanova.am@nczd.ru](mailto:milovanova.am@nczd.ru)

**Вашурина Татьяна Валериевна** – канд. мед. наук., врач-нефролог нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0002-3308-3039>, e-mail: [tvv-09@mail.ru](mailto:tvv-09@mail.ru)

**Зробок Ольга Исофатовна** – канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0001-5010-0956>, e-mail: [zrobochek@mail.ru](mailto:zrobochek@mail.ru)

**Николаева Расита Александровна** – врач-нефролог консультативного отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0002-5739-574X>, e-mail: nikolaevarasita@mail.ru

**Цыгина Елена Николаевна** – д-р мед. наук, зав. Рентгеновского отделения с ангиографическим кабинетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, e-mail: tsygina@nczd.ru

**Пушков Александр Алексеевич** – канд. биол. наук, ст.н.с. лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>, [pushkovgenetika@gmail.com](mailto:pushkovgenetika@gmail.com)

**Савостьянов Кирилл Викторович** – д-р биол. наук, начальник медико-генетического центра, зав. лабораторией медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>, e-mail: 7443333@gmail.com

**Монахов Артем Рашидович** – канд. мед. наук, зав. Хирургическим отделением №2 ФГАУ «НМИЦ трансплантации и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0002-3537-6601>, e-mail: a.r.monakhov@gmail.com

**Ананьин Петр Владимирович** – канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0003-3131-331X>, e-mail: ananin.pv@gmail.com

**Цыгин Алексей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., зав. Нефрологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313>, e-mail: a\_tsygin@mail.ru

#### Author's information:

**Anastasiia M Milovanova**, <https://orcid.org/0000-0003-1615-2044>, e-mail: milovanova.am@nczd.ru

**Tatiana V. Vashurina**, <https://orcid.org/0000-0002-3308-3039>, e-mail: tvv-09@mail.ru

**Olga I. Zrobok**, <https://orcid.org/0000-0001-5010-0956>, e-mail: zrobochek@mail.ru

**Rasita A. Nikolaeva**, <https://orcid.org/0000-0002-5739-574X>, e-mail: nikolaevarasita@mail.ru

**Elena N. Tsygina**, <https://orcid.org/0000-0002-0336-5449>, e-mail: tsygina@nczd.ru,

**Alexandr A. Pushkov**, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>, e-mail: pushkovgenetika@gmail.com

**Kirill V. Savostyanov**, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>, e-mail: 7443333@gmail.com

**Artem R. Monakhov**, <https://orcid.org/0000-0002-3537-6601>, e-mail: a.r.monakhov@gmail.com

**Petr V. Ananin**, <https://orcid.org/0000-0003-3131-331X>, e-mail: ananin.pv@gmail.com

**Alexey N. Tsygin**, <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313>, e-mail: a\_tsygin@mail.ru

#### Список литературы

1. *Lepoutre C.* Calculs Multiples Chez Un Enfant: Infiltration Du Parenchyme Rénal Par Des Dépôts Cristallins. *J Urol* 1925;20:424
2. *Elder TD, Wyngaarden JB.* The Biosynthesis and Turnover of Oxalate in Normal and Hyperoxaluric Subjects. *J Clin Invest* 1960;39:1337-1344 DOI: 10.1172/JCI104151
3. *Hautmann R, Osswald H.* Pharmacokinetic Studies of Oxalate in Man. *Investig Urol* 1979;16:395-398.
4. *Ermer T, Nazgöl L, Tio MC et al.* Oxalate homeostasis. *Nat Rev Nephrol* 2023;19:123-138. DOI: 10.1038/s41581-022-00643-3
5. *Hoppe B, Beck BB, Milliner DS.* The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 2009;75:1264-1271. DOI: 10.1038/ki.2009.32
6. *Shee K, Stoller ML.* Perspectives in primary hyperoxaluria – historical, current and future clinical interventions. *Nat Rev Urol* 2022;19:137-146. DOI: 10.1038/s41585-021-00543-4
7. *Groothoff JW, Metry E, Deesker L et al.* Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol* 2023;19:194-211. DOI: 10.1038/s41581-022-00661-1
8. *Fargue S, Acquaviva Bourdain C.* Primary hyperoxaluria type 1: pathophysiology and genetics. *Clin Kidney J* 2022;15:4-8. DOI: 10.1093/cjk/sfab217
9. *Demoulin N, Aydin S, Gillion V et al.* Pathophysiology and Management of Hyperoxaluria and Oxalate Nephropathy: A Review. *American Journal of Kidney Diseases* 2022;79:717-727. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.07.018
10. *Wyatt CM, Driieke TB.* Stiripentol for the treatment of primary hyperoxaluria and calcium oxalate nephropathy. *Kidney Int* 2020;97:17-19. DOI: 10.1016/j.kint.2019.06.011
11. *Pampalone G, Grottelli S, Gatticchi L et al.* Role of misfolding in rare enzymatic deficits and use of pharmacological chaperones as therapeutic approach. *Frontiers in Bioscience-Landmark* 2021;26. DOI: 10.52586/5056
12. *Grottelli S, Annunziato G, Pampalone G et al.* Identification of Human Alanine-Glyoxylate Aminotransferase Ligands as Pharmacological Chaperones for Variants Associated with Primary Hyperoxaluria Type 1. *J Med Chem* 2022;65:9718-9734. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c00142
13. *Cochat P, Rumsby G.* Primary Hyperoxaluria. *New England Journal of Medicine* 2013;369:649-658. DOI: 10.1056/NEJMra1301564
14. *Danpure CJ, Jennings PR.* Peroxisomal alanine:glyoxylate aminotransferase deficiency in primary hyperoxaluria type I. *FEBS Lett* 1986;201:20-34. DOI: 10.1016/0014-5793(86)80563-4
15. *Danpure CJ.* Advances in the enzymology and molecular genetics of primary hyperoxaluria type 1. Prospects for gene therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1995;10:24-29. DOI: 10.1093/ndt/10.suppl8.24
16. *Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ et al.* Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015;26:2559-2570. DOI: 10.1681/ASN.2014070698
17. *Webster KE, Ferree PM, Holmes RP, Cramer SD.* Identification of missense, nonsense, and deletion mutations in the GRHPR gene in patients with primary hyperoxaluria type II (PH2). *Hum Genet* 2000;107:176-185. DOI: 10.1007/s004390000351
18. *Monico CG, Rossetti S, Belostotsky R et al.* Primary Hy-

peroxaluria Type III Gene HOGA1 (Formerly DHGPSL) as a Possible Risk Factor for Idiopathic Calcium Oxalate Urolithiasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011;6:2289-2295. DOI: 10.2215/CJN.02760311

19. *Martin-Higueras C, Garrelfs SF, Groothoff JW et al.* A report from the European Hyperoxaluria Consortium (OxalEurope) Registry on a large cohort of patients with primary hyperoxaluria type 3. *Kidney Int* 2021;100:621-635. DOI: 10.1016/j.kint.2021.03.031

20. *Beck BB, Baasner A, Buescher A et al.* Novel findings in patients with primary hyperoxaluria type III and implications for advanced molecular testing strategies. *European Journal of Human Genetics* 2013;21:162-172. DOI: 10.1038/ejhg.2012.139

21. *Sellier-Leclerc A-L, Metry E, Clave S et al.* Isolated kidney transplantation under lumasiran therapy in primary hyperoxaluria type 1: a report of five cases. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2023;38:517-521. DOI: 10.1093/ndt/gfac295

22. *Breggmann MC, Gluck SL, Stoller ML, Lee MM.* A Case Report of Kidney-Only Transplantation in Primary Hyperoxaluria Type 1: A Novel Approach with the Use of Nedosiran. *Case Rep Nephrol Dial* 2023;13:63-69. DOI: 10.1159/000531053

23. *Singh P, Chebib FT, Cogal AG et al.* Pyridoxine Responsiveness in a Type 1 Primary Hyperoxaluria Patient With a Rare (Atypical) AGXT Gene Mutation. *Kidney Int Rep* 2020;5:955-958. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.04.004

24. *Mandril G, van Woerden CS, Berchiolla P et al.* Data from a large European study indicate that the outcome of primary hyperoxaluria type 1 correlates with the AGXT mutation type. *Kidney Int* 2014;86:1197-1204. DOI: 10.1038/ki.2014.222

25. *Fargue S, Rumsby G, Danpure CJ.* Multiple mechanisms of action of pyridoxine in primary hyperoxaluria type 1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease* 2013;1832:1776-1783. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.04.010

26. *Michael M, Harvey E, Milliner DS et al.* Diagnosis and management of primary hyperoxalurias: best practices. *Pediatric Nephrology* 2024;39:3143-3155. DOI: 10.1007/s00467-024-06328-2

27. *Weigert A, Martin-Higueras C, Hoppe B.* Novel therapeutic approaches in primary hyperoxaluria. *Expert Opin Emerg Drugs* 2018;23:349-357. DOI: 10.1080/14728214.2018.1552940

28. *Zhu X, Cheung WW, Zhang A, Ding G.* Mutation Characteristics of Primary Hyperoxaluria in the Chinese Population and Current International Diagnosis and Treatment Status. *Kidney Diseases* 2024;10:313-326. DOI: 10.1159/000539516

29. *Савостьянов КВ.* Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов. 452 стр. Москва: ООО "Полнграфист и издатель"; 2022.

*Savostyanov KV.* Temporal algorithms for genetic diagnostics of rare hereditary diseases in Russian patients. 452 pp. Moscow: ООО "Poligrafist i izdatel"; 2022.

30. *Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF et al.* New equations

to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009. DOI: 10.1681/ASN.2008030287

31. *Hulton S-A.* The primary hyperoxalurias: A practical approach to diagnosis and treatment. *International Journal of Surgery* 2016;36:649-654. DOI: 10.1016/j.ijssu.2016.10.039

32. *Garrelfs SF, Rumsby G, Peters-Sengers H et al.* Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and require careful follow-up. *Kidney Int* 2019;96:1389-1399. DOI: 10.1016/j.kint.2019.08.018

33. *Singh P, Viehman JK, Mehta RA et al.* Clinical characterization of primary hyperoxaluria type 3 in comparison with types 1 and 2. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2022;37:869-875. DOI: 10.1093/ndt/gfab027

34. *Allard L, Cochat P, Leclerc A-L et al.* Renal function can be impaired in children with primary hyperoxaluria type 3. *Pediatric Nephrology* 2015;30:1807-1813. DOI: 10.1007/s00467-015-3090-x

35. *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;77:443-449. DOI: 10.1038/ki.2009.435

36. *Naguib S, Mansour LA, Soliman NA et al.* Expanding the Genetic Spectrum of AGXT Gene Variants in Egyptian Patients with Primary Hyperoxaluria Type I. *Genet Test Mol Biomarkers* 2024;28:151-158. DOI: 10.1089/gtmb.2023.0525

37. *Metry EL, Garrelfs SF, Deesker LJ et al.* Determinants of Kidney Failure in Primary Hyperoxaluria Type 1: Findings of the European Hyperoxaluria Consortium. *Kidney Int Rep* 2023;8:2029-2042. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.07.025

38. *Saland JM, Lieske JC, Groothoff JW et al.* Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1: Results from a Phase III Clinical Trial. *Kidney Int Rep* 2024;9:2037-2046. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.04.048

39. *Kayal D, Sellier-Leclerc A-L, Acquaviva-Bourdain C et al.* Nephrocalcinosis can disappear in infants receiving early lumasiran therapy. *Pediatric Nephrology* 2024;39:2079-2082. DOI: 10.1007/s00467-023-06268-3

40. *Milliner DS, McGregor TL, Thompson A et al.* End Points for Clinical Trials in Primary Hyperoxaluria. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2020;15:1056-1065. DOI: 10.2215/CJN.13821119

41. *Sas DJ, Mara K, Mehta RA et al.* Natural history of urine and plasma oxalate in children with primary hyperoxaluria type 1. *Pediatric Nephrology* 2024;39:141-148. DOI: 10.1007/s00467-023-06074-x

42. *Harambat J, Fargue S, Bacchetta J et al.* Primary Hyperoxaluria. *Int J Nephrol* 2011;2011:1-11. DOI: 10.4061/2011/864580

43. *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;27:1729-1736. DOI: 10.1093/ndt/gfs078

Дата получения статьи: 06.05.2025

Дата принятия к печати: 30.07.2025

Submitted: 06.05.2025

Accepted: 30.07.2025