



DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.4.2023.423>

Клінічні практичні рекомендації щодо первинної гіпероксалурії (ПГО): консенсусна заява експертів від ERKNet і OxalEurope

Groothoff J.W., Metry E., Deesker L., Garrelfs S., Acquaviva C., Almardini R., Beck B.B., Boyer O., Cerkauskienė R., Ferraro P.M., Groen L.A., Gupta A., Knebelmann B., Mandrile G., Mochhala S.S., Prytula A., Putnik J., Rumsby G., Soliman N.A., Bacchetta J.
Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: An expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. Nature Reviews Nephrology. 2023. 19(3). 194-211.
<https://doi.org/10.1038/s41581-022-00661-1>

Таблиця 1. Консенсусні твердження щодо ведення пацієнтів з ПГО або з підозрою на ПГО

№	Положення	Оцінка
1	2	3
Генетика		
1	Ми рекомендуємо генетичне тестування кожного пацієнта з високою клінічною і/або біохімічною підозрою на ПГО	A (наполеглива рекомендація)
2	Ми рекомендуємо пропонувати генетичне консультування пацієнтам із ПГО та їхнім родинам	A (наполеглива рекомендація)
Діагностика		
3	Ми рекомендуємо оцінювати екскрецію оксалатів із сечею разом із креатиніном за допомогою 24-годинного збору сечі	A (наполеглива рекомендація)
4	Ми пропонуємо, щоб разові збори сечі могли використовуватися замість 24-годинних зборів сечі, якщо це клінічно необхідно, за умови, що оцінка оксалату виражається як відношення оксалату до креатиніну	C (помірна рекомендація)
5	Ми рекомендуємо принаймні дві позитивні оцінки сечі (оксалат сечі вище від верхньої контрольної межі) для встановлення гіпероксалурії	B (сильна рекомендація)
6	Підкислення зразків сечі для оцінки рівня оксалату можна проводити в лабораторії протягом 24 годин за умови, що зразок зберігається при 4 °C після збору	B (помірна рекомендація)
7	Ми рекомендуємо використовувати референтні значення, пов'язані з віком, для інтерпретації відношення оксалату до креатиніну в сечі	B (сильна рекомендація)
8	Ми пропонуємо включити оцінку об'єму кристалів оксалату кальцію в сечі, якщо така є, у діагностичне обстеження ПГО ^a	D (слабка рекомендація)
9	Ми пропонуємо вимірювати ПГО метаболітів сечі (гліколят, L-гліцерат, HOG, DHG) у пацієнтів з гіпероксалурією	B (помірна рекомендація)
10	Ми рекомендуємо підтверджувати діагноз ПГО-1 за допомогою генетичного тестування в ситуаціях, коли підвищений вміст гліколяту в сечі виявляється за наявності гіпероксалурії, зазначаючи, що нормальні значення гліколяту в сечі не виключають ПГО-1	A (наполеглива рекомендація)
11	Ми рекомендуємо підтверджувати діагноз ПГО-2 за допомогою генетичного тестування в ситуаціях, коли в сечі виявляється підвищений L-гліцерат за наявності гіпероксалурії	A (наполеглива рекомендація)
12	Ми рекомендуємо підтверджувати діагноз ПГО-3 за допомогою генетичного тестування в ситуаціях, коли підвищені HOG і DHG виявляються за наявності гіпероксалурії, зазначаючи, що нормальні значення HOG у сечі не виключають діагноз ПГО-3	A (наполеглива рекомендація)
13	Ми рекомендуємо вимірювати рівень оксалатів у плазмі лише в пацієнтів із ХХН 4-ї стадії або вище	A (наполеглива рекомендація)

Продовження табл. 1

1	2	3
14	Ми рекомендуємо інтерпретувати рівні оксалату в плазмі на основі контрольних значень, беручи до уваги вплив ниркової недостатності	В (сильна рекомендація)
Консервативне лікування		
15	Ми рекомендуємо негайно розпочати консервативну терапію всім пацієнтам із підозрою на ПГО	В (сильна рекомендація)
16	Ми рекомендуємо почати гіпергідратацію (3,5–4 л/добу в дорослих; 2–3 л/м ² ППТ у дітей, споживати протягом 24 годин) у всіх пацієнтів з підозрою на ПГО та збереженою функцією нирок	А-В (сильна рекомендація)
17	Ми рекомендуємо контролювати гіпергідратацію на основі сечових маркерів; частота моніторингу залежить від тяжкості захворювання	В (помірна рекомендація)
18	Ми рекомендуємо пероральний прийом цитрату калію (0,1–0,15 г/кг) пацієнтам зі збереженою функцією нирок	С (помірна рекомендація)
19	Ми рекомендуємо, щоб пацієнти з ПГО отримували збалансовану дієту, уникаючи лише продуктів, які містять надзвичайно високий рівень оксалату	Д (слабка рекомендація)
20	Ми рекомендуємо перевірити реакцію на піридоксин у всіх пацієнтів з ПГО-1 і титрувати його дозу залежно від екскреції оксалату із сечею	А (наполеглива рекомендація)
Лікування діалізом		
21	Ми пропонуємо розглянути можливість замісної ниркової терапії до того, як розвинеться ниркова недостатність у пацієнтів із ПГО-1, які мають високий ризик системного оксалозу через високі значення оксалату в плазмі крові, або тих, хто вже страждає від супутніх захворювань	Х (помірна рекомендація)
22	У ситуаціях відсутності доступу або відповіді на оксалат-знижувальну терапію ми рекомендуємо інтенсивний гемодіаліз, дозу якого титрують відповідно до клінічного стану й рівнів оксалатів у плазмі, а також відповідно до рівня переносимості пацієнта та сім'ї	Х (сильна рекомендація)
23	Ми рекомендуємо використовувати високопоточний гемодіалізатор (поверхня капілярів > 1 м ² на 1 м ² ППТ) з максимальним кровотоком (> 150–200 см ³ /хв/м ² ППТ) під час проведення гемодіалізу	С (помірна рекомендація)
24	Ми рекомендуємо персоналізувати режим діалізу на основі клінічних спостережень за оксалозом і рівнями оксалату в плазмі, щоб підтримувати значення оксалату в плазмі в діапазоні значень для пацієнтів з нирковою недостатністю без ПГО	Х (сильна рекомендація)
Трансплантація		
25	Трансплантація печінки при ПГО завжди повинна проводитися з повним видаленням нативної печінки	А (наполеглива рекомендація)
26	Стратегію послідовної або одночасної трансплантації печінки й нирки слід вибирати на основі клінічної ситуації та вподобань місцевого хірурга	В (помірна рекомендація)
27	Ми рекомендуємо поєднувати трансплантацію печінки з трансплантацією нирки в пацієнтів з ПГО-1 і прогресуючою формою захворювання (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м ²), які не реагують на піридоксин і не мають доступу до терапії RNAi	Х (сильна рекомендація)
28	Трансплантацію печінки можна запропонувати пацієнтам з ПГО-2 і прогресуючою формою захворювання (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м ²)	С (помірна рекомендація)
29	Ізольовану трансплантацію нирки слід розглядати в пацієнтів із ХХН стадії 5D і ПГО-1, які є гомозиготними щодо мутацій, що реагують на піридоксин	В (сильна рекомендація)
30	Ми рекомендуємо контролювати рівень оксалату в сечі й плазмі принаймні кожні 6 місяців після трансплантації печінки, доки нормальні значення (тобто нижче від верхньої межі норми) не будуть отримані принаймні три рази	С (помірна рекомендація)
31	Ми рекомендуємо контролювати рівні оксалату в сечі й плазмі принаймні кожні 6 місяців після трансплантації нирки для пацієнтів, які отримують терапію піридоксином і/або RNAi, до нормалізації рівня, а потім принаймні раз на рік	С (слабка рекомендація)
Урологія		
32	Ми рекомендуємо дотримуватися рекомендацій EAU щодо хірургічного лікування	Х (сильна рекомендація)
33	Ми пропонуємо PCNL та уретроскопію замість ESWL як втручання для видалення каменів при ПГО	С (помірна рекомендація)

1	2	3
34	Ми рекомендуємо дотримуватися вказівок EAU щодо візуалізації	X (помірна рекомендація)
35	Ми пропонуємо, щоб пацієнти з ПГО підлягали довічному спостереженню з візуалізацією	B (сильна рекомендація)
36	Ми пропонуємо, щоб пацієнти з ПГО підлягали щорічному спостереженню з візуалізацією	D (слабка рекомендація)
Дитячий оксалоз		
37	Інфантильний оксалоз визначається як стадія 5D ХХН через ПГО у віці до 1 року	X (сильна рекомендація)
38	Ми рекомендуємо виконувати рентгенографію кісток лише у випадку кісткових симптомів	C (помірна рекомендація)
39	Ми рекомендуємо проводити огляд очей під час встановлення діагнозу і повторювати його за показаннями	B (сильна рекомендація)
40	Ми рекомендуємо проводити УЗД серця під час діагностики й повторювати його принаймні раз на рік	C (помірна рекомендація)
RNAi-терапія		
41	Ми припускаємо, що переваги терапії RNAi завжди слід зважувати проти потенційних довгострокових ризиків у пацієнтів з ПГО-1	X (сильна рекомендація)
42	Ми рекомендуємо лікування за допомогою RNAi-терапії за таких умов: 1) ПГО-1 генетично закладена у пацієнтів будь-якого віку, I 2) пацієнти біохімічно не реагують на піридоксин АБО мають мутацію, що відповідає нечутливості до піридоксину, I 3) екскреція оксалатів із сечею перевищує верхню референтну межу в 1,5 раза, I 4) пацієнти демонструють клінічний фенотип ПГО-1, що характеризується активною семенною хворобою, I/АБО нефрокальцинозом, I/АБО порушенням функції нирок	B (сильна рекомендація)
43	Ми рекомендуємо лікування за допомогою RNAi-терапії за таких умов: 1) ПГО-1 є генетично встановленим у пацієнтів будь-якого віку з мутацією, що відповідає відсутності реакції на піридоксин, і рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м ² , АБО 2) у пацієнтів є підозра на ПГО-1 на підставі виявлення підвищених рівнів оксалатів і гліколятів у плазмі крові зі стадією 5D ХХН, але вони очікують генетичного підтвердження	B (сильна рекомендація)
44	Ми пропонуємо лікування за допомогою RNAi-терапії за таких умов: 1) ПГО-1 генетично закладений у пацієнтів будь-якого віку, I 2) біохімічно встановлено часткову реакцію на піридоксин до рівня оксалату в сечі, що в 1,5 рази перевищує верхню межу норми, I 3) пацієнти демонструють клінічний фенотип ПГО-1, що характеризується активною семенною хворобою, I/АБО нефрокальцинозом, I/АБО порушенням функції нирок	B (помірна рекомендація)
45	Ми пропонуємо лікування за допомогою RNAi-терапії за таких умов: 1) ПГО-1 є генетично закладеною, I 2) відсутність реакції на піридоксин встановлено біохімічно АБО пацієнти мають мутацію, що відповідає відсутності реакції на піридоксин, I 3) екскреція оксалатів із сечею перевищує верхню референтну межу в 1,5 раза, I 4) у пацієнтів немає поточної клінічної картини захворювання	C (слабка рекомендація)
46	Якщо терапія RNAi недоступна, ми пропонуємо перевірити інші ліки, які зараз досліджуються (наприклад, стирипентол)	D (слабка рекомендація)
47	Ми не рекомендуємо застосовувати терапію RNAi пацієнтам з ПГО, які реагують на піридоксин і мають нормалізовану екскрецію оксалату із сечею	C (помірна рекомендація)
48	Ми припускаємо, що продовження RNAi та інших специфічних нових методів лікування має базуватися на щорічній переоцінці біохімічної та клінічної ефективності	X (сильна рекомендація)

Примітки: 5D — 5-та стадія, залежна від діалізу; ППТ — площа поверхні тіла; ХХН — хронічна хвороба нирок; DHG — 2,4-дигідроксиглутарат; EAU — Європейська асоціація урології; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ESWL — зовнішня ударно-хвильова літотрипсія; HOG — 4-гідрокси-2-оксиглутарат; PCNL — черезшкірна нефролітомія; ПГО — первинна гіпероксалурія; RNAi — РНК-інтерференція; ^a — оцінка кристалурії недостатня для підтвердження діагнозу ПГО і повинна бути підтверджена генетичним тестуванням або оцінкою оксалату в сечі та специфічних метаболітів.

Таблиця 2. Рекомендоване ведення і моніторинг пацієнтів із ПГО-1 на терапії РНК-інтерференцією

Група	Старт	Критерії припинення після 6 місяців терапії	Піврокові аналізи протягом 5 років і критерії припинення
Група А (VB6 ⁻ , рШКФ > 30)	Рекомендуємо почати терапію	Uox > 1,5 UL, або зниження Uox < 30 %, або погіршення клінічного стану, або ознаки серйозних небажаних явищ (СНЯ)	СНЯ або погіршення клінічного стану, пов'язане з терапією RNAi
Група В (VB6 ⁺ , рШКФ > 30)	Ми пропонуємо почати терапію, виходячи з характеристик пацієнта (неповна реакція на VB6, тяжке захворювання)	Uox > 1,5 UL, або зниження Uox < 30 %, або погіршення клінічного стану, або ознаки СНЯ	СНЯ або погіршення клінічного стану, пов'язане з терапією RNAi
Група С (VB6 ⁻ , рШКФ < 30)	Рекомендуємо почати терапію	Зниження Rox < 20 % від вихідного рівня, або погіршення клінічного стану, або ознаки СНЯ	Зупинити, якщо зниження Rox становить < 20 % від базового рівня: обговоріть варіанти, якщо зниження Rox становить < 30 % від вихідного рівня. Також припиніть лікування, якщо є докази СНЯ або погіршення клінічного стану, пов'язаного з терапією RNAi
Група D (VB6 ⁺ , рШКФ < 30)	Ми пропонуємо починати терапію на основі характеристик пацієнта (не повністю чутливий до VB6, функція нирок швидко погіршується у випадку рШКФ 20–30)	Зниження Rox < 20 % від вихідного рівня, або погіршення клінічного стану за оцінкою комісії, або підтвердження СНЯ	Припиніть терапію, якщо зниження Rox < 20 % [2, 4]; обговоріть варіанти, якщо Rox становить < 30 %. Також припинити лікування, якщо є ознаки СНЯ або погіршення клінічного стану, пов'язаного з терапією RNAi
Група Е (без генетичного діагнозу, рШКФ < 30)	Ми рекомендуємо починати терапію з щомісячного моніторингу рівня Rox	Зниження Rox < 20 % від вихідного рівня, або погіршення клінічного стану за оцінкою комісії, або підтвердження СНЯ. Також припиніть терапію, якщо підозрюваний діагноз ЛГ не підтверджений генетично	Не застосовуються
Група F (відсутність клінічної картини захворювання)	Ми пропонуємо починати терапію в дорослих і рекомендуємо починати терапію в дітей	Uox > 1,5 UL, або зниження Uox < 30 % від базового рівня, або погіршення клінічного стану за оцінкою комісії, або підтвердження СНЯ	СНЯ або погіршення клінічного стану, пов'язане з терапією RNAi
Група G (повний VB6 ⁺)	Ми не рекомендуємо починати терапію	Не застосовуються	Не застосовуються

Рекомендоване планове спостереження за пацієнтами з ПГО-1 на традиційній терапії

Подальше спостереження за біомаркерами ПГО-1

- Вимірюйте рівень оксалату в плазмі лише у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) 4-го ступеня або вище; вимірювання слід проводити кожні 3–12 місяців залежно від клінічного статусу, стадії ХХН і типу лікування.
- Оцінка рівня оксалату і креатиніну в сечі кожні 3–12 місяців залежно від клінічного статусу, стадії ХХН і типу лікування.
- Ми пропонуємо контролювати рівень гліколяту в плазмі та сечі, якщо є показання (наприклад, для визначення реакції на піридоксин).

Нирковий літіаз або нефрокальциноз

- Виконуйте ультразвукове дослідження нирок принаймні раз на рік у пацієнтів, які ще не досягли стадії 5D ХХН, щоб оцінити наявність каменів і нефрокальциноз.
- Залежно від УЗД нирок на початковому етапі може знадобитися більш часте спостереження.
- Наскільки це можливо, уникайте опромінювальних обстежень і за потреби використовуйте сканування з низькою дозою.

Оцінка зростання

- Побудуйте зріст (або довжину) і вагу на діаграмах росту немовлят (за місяць), дітей дошкільного віку (3 місяці) і дітей старшого віку (6 місяців).
- Обчисліть річну швидкість зростання.

— Вимірюйте окружність голови кожні 3 місяці в немовлят і маленьких дітей.

Метаболізм кісток і здоров'я скелета

— Вимірюйте сироваткові рівні інтактного паратиреоїдного гормону (іPTH), кальцію, фосфору, лужної фосфатази (ALP) і бікарбонатів кожні 1–12 місяців залежно від клінічного статусу та стадії ХХН.

— Перевірте кісткову остеопатію шляхом фізичного огляду.

— Виконайте рентгенографію в разі кісткових симптомів.

Оцінка очей і сітківки

— Виконуйте огляд очного дна принаймні раз на рік при інфантильних формах ПГО-1 перед трансплантацією.

— Розгляньте можливість обстеження очного дна принаймні раз на рік у пацієнтів із ПГО-1 та оцінюваною швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м² або на діалізі.

— При неінфантильних формах ПГО-1 або після трансплантації в пацієнтів з інфантильною ПГО-1 виконайте огляд очного дна на початковому етапі й адаптуйте частоту спостереження до початкових результатів і глобального розвитку захворювання.

Серце

— Виконуйте ультразвукове дослідження серця (бажано за допомогою спекл-трекінг-ультразвуку) принаймні раз на рік пацієнтам із ПГО-1 із рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² або на діалізі.

— При неінфантильних формах ПГО-1 або після трансплантації в пацієнтів з інфантильною ПГО-1 виконайте ультразвукове дослідження серця (бажано за допомогою спекл-трекінг-ультразвуку) на початку й адаптуйте частоту спостереження до початкових результатів і глобального розвитку захворювання.

— У разі порушення серцевої діяльності на УЗД серця може бути проведена МРТ серця.

Ендокринні функції

— Перевіряйте рівень тиреотропного гормону і тироксину принаймні раз на рік; частіше, якщо після лікування.

— Перевіряйте рівень 25-гідроксिवітаміну D принаймні раз на рік.

— Майте на увазі ризик розвитку гіпогонадізму в підлітків і дорослих.

Рекомендовані біохімічні аналізи у пацієнтів, які отримують терапію RNAi.

Пацієнти з ЛГ і ШКФ > 30 мл/хв/1,73 м²

— Необхідно перевіряти кожні 3–6 місяців протягом першого року або терапії, а потім кожні 6 місяців протягом 5 років, а потім раз на рік.

— Аналізи повинні включати оцінку рівня оксалатів, гліколатів, цитратів, кальцію та креатиніну в сечі (2×24 години), а також оцінку функції нирок, електrolітів, рівня вітаміну B₆ (за показаннями), ферментів печінки, ультразвукове дослідження кісток і серця (включаючи спекл-трекінг) і огляд очей.

Пацієнти з ПГО і рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² або стадією 5D хронічної хвороби нирок

— Аналізи, які слід проводити кожні 3 місяці, включають оцінку рівня оксалатів у плазмі крові, функції нирок, електrolітів, рівня вітаміну B₆ (за показаннями), печінкових ферментів.

— Щороку слід проводити УЗД кісток і серця (включно із спекл-трекінгом) і огляд очей.

Реципієнти трансплантованої нирки з ПГО

— Припускаючи, що розрахункова швидкість клубочкової фільтрації трансплантованої нирки становить > 30 мл/хв/1,73 м², дотримуйтеся вказівок, викладених для пацієнтів з первинною гіпероксалурією і рШКФ > 30 мл/хв/1,73 м² з додаванням вимірювання рівня оксалатів у плазмі до нормалізації параметрів. ■