

Литература

1. Unger S, Böhm D, Kaiser F.J, Kaulfuss S, Borozdin W, Buiting K, Burfeind P, Böhm J, Barrionuevo F, Craig A, Borowski K, Keppler-Noreuil K, Schmitt-Mechelke T, Steiner B, Bartholdi D, Lemke J, Mortier G, Sandford R, Zabel B, Superti-Furga A, Kohlhase J. Mutations in the cyclin family member *FAM58A* cause an X-linked dominant disorder characterized by syndactyly, telecanthus and anogenital and renal malformations. *Nature Genetics*. 2008; 40: 287–289. doi:10.1038/ng.86
2. Green AJ, Sandford RN, Davison BC. An autosomal dominant syndrome of renal and anogenital malformations with syndactyly. *J. Med. Genet.* 1996; 33 (7): 594–596. PMID: 8818947 PMID: PMC1050669
3. Kaijser K, Malmstrom-Groth A. Ano-rectal abnormalities as a congenital familial incidence. *Acta Paediatr.* 1957; 46 (2): 199–200. PMID: 13424267
4. Blackburn C. STAR Syndrome. *Advances in Neonatal Care.* 2015; 15 (4): 269–273. DOI: 10.1097/ANC.0000000000000207
5. Orge FH, Dar SA, Blackburn CN, Grimes-Hodges SJ, Mitchell AL. Ocular manifestations of X-linked dominant *FAM58A* mutation into syndactyly, telecanthus, anogenital, and renal malformations ('STAR') syndrome. *Ophthalmic Genetics.* 2016; 37 (3): 323–327. DOI: 10.3109/13816810.2015.1071407
6. Orge FH, Dar SA, Blackburn CN, Grimes-Hodges SJ, Mitchell AL. CDK10/cyclin M is a protein kinase that controls ETS2 degradation and is deficient in STAR syndrome. *PNAS.* 2013; 110 (48): 19525–19530. PMID 24218572

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-268-271
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-268-271>

А.М. Нугманова¹, С.А. Диканбаева², Г.Н. Чингаева², З.Е. Жумагулова²,
Х.С. Эшанкулов², Б.М. Ауезханов²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРОКСАЛУРИИ 1-го ТИПА

¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
²Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы, Казахстан



Статья посвящена наследственной патологии обмена глиоксиловой кислоты, характеризующейся рецидивирующим оксалатным, кальциевым нефролитиазом, приводящим к терминальной хронической почечной недостаточности. В представленной работе обсуждаются течение и прогноз первичной гипероксалурии с демонстрацией клинического наблюдения, необходимость ранней диагностики заболевания с целью решения вопроса о виде и сроках проведения трансплантации органов.

Ключевые слова: гипероксалурия, нефрокальциноз, трансплантация печени и почек.

Цит.: А.М. Нугманова, С.А. Диканбаева, Г.Н. Чингаева, З.Е. Жумагулова, Х.С. Эшанкулов, Б.М. Ауезханов. Клинический случай первичной гипероксалурии 1-го типа. *Педиатрия.* 2019; 98 (2): 268–271.

А.М. Nugmanova¹, S.A. Dikanbaeva², G.N. Chingaeva², Z.E. Zhumagulova²,
Eh.S. Eshankulov², B.M. Auyezkhanov²

CLINICAL CASE OF PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University; ²Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

Контактная информация:

Нугманова Айгуль Маратовна – д.м.н., доц.
каф. педиатрических дисциплин Казахстанско-
Российского медицинского университета
Адрес: Республика Казахстан, 050004,
г. Алматы, ул. Торекулова, 71
Тел.: (7701) 577-84-93,
E-mail: aigulmaratovna@mail.ru
Статья поступила 26.09.18,
принята к печати 30.01.19.

Contact Information:

Nugmanova Aigul Maratovna – MD., associate prof.
of Pediatric Disciplines Department, Kazakh-Russian
Medical University
Address: Republic of Kazakhstan, 050004,
Almaty, Torekulova str., 71
Tel.: (7701) 577-84-93,
E-mail: aigulmaratovna@mail.ru
Received on Sep. 26, 2018,
submitted for publication on Jan. 30, 2019.

The article describes the hereditary pathology of glyoxylic acid metabolism, characterized by recurrent oxalate, calcium nephrolithiasis, leading to terminal chronic renal failure. Authors discuss the course and prognosis of primary hyperoxaluria with demonstration of clinical observation, requiring early diagnosis of the disease in order to decide on the type and timing of organ transplantation.

Keywords: hyperoxaluria, nephrocalcinosis, liver and kidney transplantation.

Quote: A.M. Nugmanova, S.A. Dikanbaeva, G.N. Chingaeva, Z.E. Zhmagulova, E.h.S. Eshankulov, B.M. Auyezkhanov. Clinical case of primary hyperoxaluria type 1. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 268–271.

Гипероксалурия – редкое ауtosомно-рецессивное заболевание, в основе развития которого лежит врожденное нарушение метаболизма оксалатов. Так, в структуре различных причин терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) у детей гипероксалурия 1-го типа, по данным национальных регистров США, Европы, Японии, составляет менее 1% [1–3].

Приводим клиническое наблюдение пациента, находившегося под наблюдением в Центре нефрологии и экстракорпоральной детоксикации университетской клиники № 1 г. Алматы, с первичной гипероксалурией 1-го типа.

Мальчик А.А., 14 лет, от близкородственного брака, V беременности, III родов. Масса тела при рождении 4000 г (75-й перцентиль), длина 57 см (75-й перцентиль). В раннем периоде и в последующем отмечается отставание в росте. В анамнезе – со стороны матери и отца случаи мочекаменной болезни с терминальным исходом. Со слов мамы, с мая 2012 г. в возрасте 11 лет мальчик стал жаловаться на периодические головные боли, слабость, быструю утомляемость, снижение аппетита. Не обследовался. Через 3 года после появления вышеуказанных жалоб был госпитализирован в УК № 1 в связи с появлением отеков на нижних конечностях и уменьшением количества мочи.

Первые результаты обследования установили терминальную стадию хронической болезни почек, требующей заместительной почечной терапии (ХБП, стадия 5D).

Общий анализ крови: Нв 91 г/л, эритроциты $3 \cdot 10^{12}$ /л, Ht 28–32%, СОЭ 43 мм/ч.

Биохимическое исследование крови: гиперазотемия (креатинин 680–820 мкмоль/л, мочевины 17–40,4 ммоль/л), калий 3,6–5,1 ммоль/л, кальций 2–1,4–2,1 ммоль/л, натрий 135–138–125–132 ммоль/л, фосфор 1,61–2,4–1,31 ммоль/л, паратгормон 699–1116 пг/мл. Признаки белково-энергетической недостаточности: отстает в физическом развитии: рост 138 см, масса тела 38,5 кг, индекс массы тела 20,2 кг/м², общий белок плазмы 67,9→48 г/л. Артериальная гипертензия – АД 150/90 мм рт. ст.

УЗИ и компьютерная томография: почки расположены типично, контуры неровные, бугристые. Правая почка 6,6x3 см, уменьшена в размере, паренхима 0,7 см, истончена, уплотнена. В просвете множественные конкременты: максимально диаметр 0,9 см с акустической дорожкой, которая выявляется позади очень плотных структур. Левая почка 6,4x2,7 см, уменьшена в размере, паренхима 0,7 см, истончена, уплотнена. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) 1,6 см. Эхогенность с двух сторон повышена.

ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС 103 удара в мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Признаки гипертрофии левого желудочка.

ЭХОКГ: митральный клапан – створки тонкие, движение их разнонаправленные, регургитация I степени. Основание аорты 2,4 см. Аортальный клапан – створки тонкие, подвижность не ограничена, регургитация I степени. Трикуспидальный клапан не изменен. Легочная артерия (ЛА) 2 см. Клапан ЛА не изменен. Левое предсердие – размер в диастолу 2,1 см. Левый желудочек – конечный диастолический размер полости (КДРП) 5,1 см, конечный систолический размер полости (КСРП) 3,3 см. Диастолический объем 125 мл. Систолический объем 44,8 мл. Ударный объем 80 мл. Фракция изгнания 64%. Перикардиального выпота нет. Заключение: гипертрофия миокарда левого желудочка, относительная недостаточность аортального клапана, митрального клапана, регургитация I степени.

Начаты сеансы программного гемодиализа по 4 ч 3 раза в неделю. Через 6 месяцев по настоянию родителей проведена операция – аллотрансплантация родственной донорской почки (донор сестра пациента). Ранний послеоперационный период протекал стабильно, креатинин снизился до 0,09 мкмоль/л. Получал иммуносупрессивную терапию: Такролимус (Програф) 5 мг/сут→(Адваграф) 5 мг/сут глюкокортикостероиды (ГКС) (ПЗ) – 5 мг/сут. С целью профилактики ЦМВ-инфекции Валганцикловир (Вальцит) в дозе 100 мг/сут, пневмоцистной инфекции – Бисептол в дозе 480 мг/сут.

Однако через месяц после трансплантации диагностировано ухудшение функции трансплантата с нарастанием азотемии (креатинин 280–360 мкмоль/л, мочевины 12–18 ммоль/л) и гиперкалиемии (6,7 ммоль/л). Проведена коррекция криза отторжения: пульс-терапия Метилпреднизолоном (Солу-Медрол-500 мг/сут № 5), сеансы гемодиализа.

В феврале 2013 г. по настоянию родителей пациент выписался для лечения в г. Урумчи, КНР. Судя по представленной выписке, у пациента отмечались активация ЦМВ-инфекции и грибковая флора в посевах кала. Проведена антифунгальная и противовирусная терапия. В связи с отсутствием значимого эффекта от проводимой терапии, сохранением азотемии, необходимостью проведения гемодиализа, пациент вновь вылетел в РК и поступил в нашу клинику в экстренном порядке для решения вопроса о проведении заместительной почечной терапии.

Учитывая близкородственный брак родителей, этиологический фактор т-ХПН – мочекаменная болезнь, ранние сроки развития ХБП 5D стадии, ран-

нее отторжение аллотрансплантата, возникла необходимость в специфическом генетическом исследовании на гипероксалурию, которое проведено 21.08.2013. в Mayo Clinic Hyperoxaluria Center (США). Результат: выявлены мутация 1: с.33_34insC, р.Р11fs33X, мутация 2: с.33_34insC, р.Р11fs33X гена *AGXT*, что соответствует I типу гипероксалурии.

Весной 2014 г. пациент находился на лечении в клинике Fortis Memorial Research Institute (Gurugram, Индия), и 20.08.2014, несмотря на указание о данных молекулярно-генетического исследования и необходимость трансплантации почки и печени, в госпитале Индии была проведена вторая трансплантация почки (донор отец ребенка). Послеоперационный период протекал с осложнениями: криз отторжения трансплантата (повышение креатинина до 500–300 мкмоль/л, снижение диуреза). 2.09.2014 проведена биопсия трансплантата: опосредованный отказ AT с4d– отрицательный, повторный анализ на совместимость с донором (отцом пациента) результат отрицательный. Проведено 5 курсов плазмафереза по 4 дозы внутривенного иммуноглобулина. Уровень креатинина стабилизировать не удалось, пациенту были назначены: Rituximab, 2 инъекции Vortezomib, на фоне терапии была подавлена активность костного мозга: лейкопения, тромбоцитопения. ММФ и Валганцикловир были временно отменены. Уровень креатинина снизился до 160 мкмоль/л. 16.10.2014 — биопсия трансплантата, результат: опосредованный отказ AT, признаки острого тубулярного некроза, наличие кристаллов оксалатов в почке. Пациент был выписан из клиники Индии для продолжения лечения по месту жительства. При выписке креатинин крови составлял 390 мкмоль/л.

В Казахстане амбулаторно по месту жительства получал лечение: Такролимус 5 мг/сут, ММФ 720 мг/сут, ПЗ 20 мг/сут, Валганцикловир 900 мг/48 ч, Амлодипин (Амлопрес) 10 мг/сут, Пансек 1 таб х 2 р/сут, Levetiracetam 1 таб х 2 р/сут. Концентрация такролимуса в крови C_0 9.12.2014 – 4,2 нг/мл, креатинин 330–420 мкмоль/л, мочевины 26 ммоль/л.

По тяжести состояния ребенок вновь поступает в нашу клинику. Состояние ребенка расценено как очень тяжелое за счет одышки экспираторного характера, уремической интоксикации, криза отторжения трансплантата. Трансплантат доступен на ощупь, плотный, болезненный.

Общий анализ крови: анемия тяжелой степени (Hb 54–82 г/л, эр. $2,5-3,2 \cdot 10^{12}$ /л, ЦП 0,74–0,79), нейтрофилез 82–87%, СОЭ 25–40–84 мм/ч, лейкопения $3,3-3,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитопения $105 \cdot 10^9$ /л, лимфопения 0%. Биохимический анализ крови: гипопроteinемия 45,5–49 г/л, гиперазотемия (креатинин 363–696,8 мкмоль/л, мочевины 28,6–41,8 ммоль/л), гипонатриемия 127–129,6 ммоль/л, гипокальциемия 2,82 ммоль/л, гипокальциемия 1,45–1,92 ммоль/л, гиперфосфатемия 2,85 ммоль/л, гипергликемия 24,38–8,5 ммоль/л. КОС: признаки декомпенсированного метаболического ацидоза: рН 7,03, BE –19,5 ммоль/л, HCO_3^- – 9,5 ммоль/л.

Коагулограмма: гипокоагуляция (ПТИ 29,7%, АЧТВ 83,4 с).

Мочевой осадок: рН менее 5, протеинурия от следовой до 0,693 г/л, эритроциты от б/к до 6–7 в п/зр, бактерии+++ , ацетон ++, глюкоза +.

Рентгенография органов грудной клетки: легкие и сердце без патологических изменений.

ЭКГ: синусовая тахикардия 107–100 в минуту. Выраженная гипертрофия левого желудочка с перегрузкой миокарда.

УЗИ органов брюшной полости: трансплантат – контур неровный, размером 14,0x4,0 см. Паренхима 1,8 см, дифференцировка снижена. Эхогенность повышена, ЧЛС 4,9 см, деформирована, отмечается синдром выделяющихся пирамидок. По нижнему полюсу трансплантата определяется эхонегативное дополнительное образование размером 6,0x4,4 см. Кровоток снижен – индекс резистентности (Ri) 0,8. Заключение: диффузные изменения паренхимы печени, гепатомегалия; хронический холецистопанкреатит; вторичное сморщивание почек на фоне гипоплазии; трансплантат: признаки криза отторжения.

При поступлении в УК № 1 состояние было расценено как очень тяжелое, в связи с чем пациент был госпитализирован в отделение реанимации. В клинике – симптомы полиорганной недостаточности (уремическое поражение органов и систем, сердечно-сосудистая недостаточность II степени, тахипное, анемический синдром, остеодистрофия, явления отторжения трансплантата, проводимая иммуносупрессивная терапия, симптомы интоксикации). В дальнейшем состояние ребенка с ухудшением, развились тонико-клонические судороги. В крови гипонатриемия 129 ммоль/л, гипокальциемия 2,5 ммоль/л, метаболический ацидоз, Hb 65 г/л, сахар крови 16,2 ммоль/л, сознание спутанное, дыхание увлажненным кислородом через аппарат Боброва. В связи с прогрессированием дыхательного ацидоза ребенок переведен на ИВЛ. В динамике нарастает дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, сохраняются судорожный и гипертензивный синдромы, дисфункция трансплантата, гипергликемия, гипертермия, почечная недостаточность. Кома III ст. Сердечная деятельность поддерживается медикаментозно, аппаратное дыхание. Печень +4+5 см, парез кишечника, макрогематурия. По зонду желудочное содержимое с примесью кофейной гущи. Заключение консилиума: декомпенсация всех витальных функций вследствие прогрессирования гипероксалурии 1-го типа. Проводили посиндромную терапию. Несмотря на проводимые терапевтические меры, ребенок умер.

Заключительный диагноз: основной – хроническая болезнь почек, 5D стадия (по K/DOQI) на фоне врожденных аномалий развития мочевыводящей системы – гипоплазии обеих почек. Мочекаменная болезнь почек. Гипероксалурия 1-го типа (21.08.2013). Хронический диализ с 12.06.2012. Перитонеальный диализ с 25.11.2012. Состояние после двух аллотрансплантаций почки от живых родственных доноров (21.12.2012 и 20.08.2014) с развитием криза отторжения, потерей функции трансплантата. Осложнения основного заболевания: Ренальная анемия. Ренальная остеодистрофия. Осумкованный выпот гомогенного характера у нижнего полюса трансплантата № 2. Последствия острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу в бассейне передней мозговой артерии справа. Левосторонний гемипарез легкой степени. Двусторонняя корковая слепота. Симптоматическая артериальная гипертензия, III сте-

пени, ФР4. Гипертонический криз. Сопутствующий: гепатит С низкая степень активности.

Причина смерти: прогрессирующая полиорганная недостаточность – сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, почечная недостаточность.

Таким образом, данные анамнеза (близкородственный брак, в семье – случаи мочекаменной болезни с терминальным исходом), клинико-лабораторные данные нашего пациента: проявления тХПН в возрасте 14 лет (олигурия, гиперазотемия, анемия, артериальная гипертензия, тенденция к гиперкалиемии, гипокальциемия, гиперфосфатемия и увеличение уровня паратгормона) с данными ультразвукового исследования почек и компьютерной томографии (размеры почек уменьшены, контуры неровные, бугристые, паренхима истончена, уплотнена, в просвете ЧЛС множественные конкременты: максимально диаметр 0,9 см с акустической дорожкой, которая выявляется позади очень плотных структур) позволили выставить диагноз первичной гипероксалурии.

В дальнейшем неэффективность первой попытки трансплантации почек и данные молекулярно-генетического исследования, проведенного в клинике Mayo (при обследовании родителей и ребенка выявлена мутация 1:c.33_34insC, p.P11fs33X, мутация 2:c.33_34insC, p.P11fs33X гена AGXT), подтвердили наличие первичной гипероксалурии 1-го типа. Мы воздержались от проведения нефробиопсии, учитывая тХПН с высоким риском кровотечения и наличие доказательных критериев нефрокальциноза.

Данный случай представляет собой редкий вариант генетически опосредованного врожденного нарушения обмена оксалатов. В большинстве случаев первые проявления заболевания имеют место в раннем возрасте. Как правило, дети начинают отставать в физическом развитии, в анализах мочи нередким симптомом является кристаллурия оксалатами. Суточная экскреция оксалатов с мочой превышает 100 мг/сут.

Редкость данной патологии объясняет отсутствие настороженности врачей первичной медико-санитарной помощи и нефрологов. В отличие от инфантильной формы гипероксалурии, при которой в 80% случаев тХБП развивается до 4 лет [4, 5], у нашего пациента ХБП 5 стадия имела место в возрасте 14 лет,

что характерно для ювенильной формы первичной гипероксалурии [6, 7].

Результаты молекулярно-генетического исследования нашего больного позволили выявить мутации 1:c.33_34insC, p.P11fs33X; 2:c.33_34insC, p.P11fs33X гена AGXT, что характерно для первичной гипероксалурии 1-го типа. Ген AGXT состоит из 11 экзонов и кодирует фермент аланин-глиоксилат аминотрансферазу, катализирующую переаминирование глиоксилата в глицин, представленного 392 аминокислотами с молекулярной массой около 43 kDa [8–11].

У нашего пациента неэффективность как первой, так и второй трансплантации почки от родственного донора связана с поздней диагностикой заболевания и отсутствием в дальнейшем комплаенса с родственниками пациента.

Важность представленного наблюдения заключается в проведении медико-генетического консультирования семей с подобными заболеваниями для предотвращения рождения больных детей не только в данной семье, но и у ближайших родственников. Клиническое наблюдение пациента с гипероксалурией 1-го типа подчеркивает необходимость ранней диагностики заболевания для решения вопроса о проведении терапии, направленной на замедление процессов камнеобразования и дифференцированного подхода к нефропротективной терапии ХБП, а также определения вида и сроков проведения трансплантации почки.

Источник финансирования: источник финансирования отсутствует.

Конфликт интересов: работа выполнена сотрудниками Центра нефрологии и экстракорпоральной детоксикации университетской клиники № 1. Все авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Выражение признательности: сотрудники, участвовавшие в научно-исследовательской работе, все вошли в авторский список.

Nugmanova A.M.  0000-0002-9167-5892

Dikanbaeva S.A.  0000-0001-9326-3915

Chingaeva G.N.  0000-0001-8581-5126

Zhumagulova Z.E.  0000-0002-5501-8713

Eshankulov Eh.S.  0000-0001-6438-9180

Auezkhanov B.M.  0000-0003-3302-4191

Литература

1. Lewis M, Shaw J, Reid C, Evans J, Webb N, Verrier-Jones K. Demography and management of childhood established renal failure in the UK. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (7): 65–75.

2. Hattori S, Yosioka K, Honda M, Ito H. Japanese Society for Pediatric Nephrology. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. *Pediatr. Nephrol.* 2002; 6: 4561–4564.

3. Cochat P, Nogueeria P, Mahmoud M, Jamieson N, Scheinman J, Rolland M. Primary hyperoxaluria in infants: Medical, ethical, and economic issues. *J. Pediatr.* 1999; 135: 746–750

4. Millan MT, Berquist W, So SK, Wayman KI, Cox K, Filler G, Salvatierra O, Esquivel C. 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: 1458–1463.

5. Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, Gagnadoux M-F, Janssen F, Liutkus A, Mouran C. 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.

6. Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Rohlinger AL, Olson JB, Milliner DS. International registry for primary hyperoxaluria. *Am. J. Nephrol.* 2005; 25: 290–296.

7. Leumann EP, Diel A, Matasovic A. Urinary oxalate and glycolate excretion in healthy infants and children. *Pediatr. Nephrol.* 1990; 4 (5): 493–497.

8. Takada Y, Kaneko N, Esumi H, Purdue P, Danpure J. Human peroxisomal L-alanine: glyoxylate aminotransferase. Evolutionary loss of a mitochondrial targeting signal by point mutation of the initiation codon. *Biochem. J.* 1990; 268: 517–520.

9. Illies F, Bonzel KE, Wingen AM, Latta K, Hoyer PF. Clearance and removal of oxalate in children on intensified dialysis for primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* 2006; 70: 1642–1648.

10. Diaz C, Catalinas FG, de Alvaro F, Torre A, Sanchez C, Costero O. Long daily hemodialysis sessions correct systemic complications of oxalosis prior to combined liver-kidney transplantation: case report. *Ther. Apher. Dial.* 2004; 8 (1): 52–55.

11. Hoppe B, Langman CA. United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18: 98–91.