

Современные методы лечения гипофосфатазии

К.м.н. А.В. Витебская, А.Л. Кунгурцева

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — орфанное наследственное заболевание, обусловленное дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ТНСЩФ) вследствие мутации гена *ALPL*, проявляющееся рахитоподобными костными деформациями, выпадением зубов, мышечной слабостью и младенческими судорогами. Тяжесть ГФФ варьируется, в зависимости от возраста манифестации различают перинатальную, инфантильную, детскую и взрослую формы. В предыдущие годы лечение было чисто симптоматическим, однако в настоящее время применяется метод патогенетической терапии — заместительная ферментная терапия асфотазой альфа (АА). Это единственный метод патогенетической терапии, ее эффективность и безопасность доказаны в клинических исследованиях. Альтернативные методы лечения включают применение терипаратида и моноклональных антител к склеростину, проводятся доклинические исследования генной терапии. Терапия бисфосфонатами при ГФФ противопоказана. Лечение АА может быть рекомендовано пациентам с подтвержденным диагнозом ГФФ при наличии скелетных проявлений и дебютом в детстве. Разработаны отдельные показания для назначения АА при взрослой форме ГФФ. Эффективность заместительной терапии АА оценивается по улучшению клинических и рентгенологических проявлений ГФФ. Наблюдение пациентов с ГФФ включает лабораторные и инструментальные исследования для оценки эффективности терапии и поиска эктопических кальцинатов. Пациенту с ГФФ требуются консультации врачей — членов мультидисциплинарной команды специалистов.

Ключевые слова: гипофосфатазия, щелочная фосфатаза, асфотаза альфа, заместительная терапия, патогенетическая терапия, мультидисциплинарный подход.

Для цитирования: Витебская А.В., Кунгурцева А.Л. Современные методы лечения гипофосфатазии. РМЖ. 2022;5:36–39.

ABSTRACT

Modern methods of hypophosphatasia treatment

A.V. Vitebskaya, A.L. Kungurtseva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Hypophosphatasia (HPP) is an orphan inherited disease caused by a deficiency of tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNAP) due to mutation in the *ALPL* gene, manifested by rickets-like bone deformities, tooth loss, muscle weakness and febrile seizures. The severity of HPP is variable: depending on the age of manifestation, there are perinatal, infantile, child and adult forms. In previous years, the treatment was purely symptomatic. However, currently, there is the only method of pathogenetic therapy — asfotase alfa (AA) enzyme replacement therapy, which efficacy and safety have been proven in clinical studies. There are also alternative treatment methods including the use of teriparatide and monoclonal antibodies to sclerostin, preclinical studies of gene therapy are being conducted. Bisphosphonate therapy in HPP is contraindicated. Treatment with AA may be recommended for patients with a confirmed diagnosis of HPP in the presence of skeletal manifestations and child onset. Individual indications have been developed for the administration of AA in the adult form of HPP. The efficacy of AA enzyme replacement therapy is assessed by improving the clinical and radiological manifestations of HPP. The follow-up of patients with HPP includes laboratory and instrumental studies to evaluate the efficacy of therapy and search for ectopic calcifications. A patient with HPP needs consultation by a multidisciplinary specialist.

Keywords: hypophosphatasia, alkaline phosphatase, asfotase alfa, replacement therapy, pathogenetic therapy, multidisciplinary approach.

For citation: Vitebskaya A.V., Kungurtseva A.L. Modern methods of hypophosphatasia treatment. RMJ. 2022;5:36–39.

ВВЕДЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — наследственное заболевание, обусловленное дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ТНСЩФ) вследствие мутации гена *ALPL* [1].

Впервые ГФФ была описана канадским врачом J.C. Rathbun в 1948 г. [2]. Заболевание относится к группе орфанных. Распространенность тяжелых форм, манифестирующих в детском возрасте, варьирует от 1:100 000 в Канаде [3] до 1:300 000 в Европе [4]. Наибольшая распространенность ГФФ зарегистрирована среди меннонитов, проживающих в канадской провинции Манитоба (летальная ГФФ у 1:25 000 новорожденных), в этой популяции каждый 25-й является носителем мутантного гена [5]. Счи-

тается, что менее тяжелая взрослая форма ГФФ встречается примерно в 50 раз чаще тяжелых форм — от 1:3100 до 1:508 в разных странах Европы [4, 6, 7].

В основе патогенеза ГФФ лежит дефицит ТНСЩФ. Существует 4 изофермента щелочной фосфатазы (ЩФ) (кишечная, плацентарная, герминативных клеток и тканенеспецифическая). ТНСЩФ обнаруживается преимущественно в костях, печени и почках. Благодаря этому ферменту, расположенному на внешней поверхности клеточной мембраны, происходит гидролиз фосфатов. При ГФФ снижение активности ТНСЩФ приводит к накоплению во внеклеточной жидкости пирофосфата, пиридоксаль-5'-фосфата и фосфоэтанолamina. Повышение во внеклеточной жид-

кости соотношения пирофосфат / неорганический фосфат подавляет минерализацию костной ткани. Гипоминаерализация клинически проявляется рахитоподобными костными изменениями, выпадением зубов и мышечной слабостью. Еще одно проявление ГФФ — младенческие судороги, обусловленные нарушением дефосфорилирования внеклеточного пиридоксальфосфата (формы витамина В₆) [8, 9].

Тяжесть заболевания крайне вариабельна. У младенцев и детей младшего возраста клинические признаки включают скелетные, респираторные и неврологические осложнения, в то время как для взрослых типичны рецидивирующие, плохо заживающие переломы, мышечная слабость и артропатия [3, 7, 9].

Классификация ГФФ основана на возрасте появления первых симптомов заболевания. Выделяют 4 клинические формы ГФФ: перинатальную (летальную), инфантильную, детскую и взрослую. Перинатальная форма диагностируется внутриутробно (при ультразвуковом исследовании) или непосредственно при рождении, инфантильная форма — с первых дней после рождения до 6 мес. жизни, детская форма — от 6 мес. до 18 лет, взрослая форма — после 18 лет. Также выделяют одонтогипофосфатазию, для которой характерна преждевременная потеря молочных или постоянных зубов при отсутствии других симптомов заболевания [1, 10].

Тяжелые клинические формы (перинатальная и инфантильная) обычно имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, относительно легкие формы могут быть как аутосомно-рецессивными, так и доминантными. В последние годы основное направление исследований — выявление наиболее распространенных мутаций и изучение корреляции фенотип/генотип [7, 11]. Выявление такой связи, как считается, помогло бы в прогнозировании тяжести течения ГФФ. Однако при популяционных исследованиях была продемонстрирована выраженная вариабельность фенотипов при одинаковом генотипе, что предполагает наличие модифицирующих факторов [12].

В РФ на 2020 г. в медицинской литературе было описано 16 случаев гипофосфатазии у детей (3 случая — перинатальная форма, 4 — инфантильная, 9 — детская) [13].

Подходы к лечению ГФФ

Лечение до появления заместительной ферментной терапии

С момента описания ГФФ начался поиск оптимальной схемы лечения заболевания. До появления заместительной ферментной терапии лечение ГФФ было чисто симптоматическим. Некоторые из этих методов терапии сохранили свою актуальность. Например, новорожденным с ГФФ часто требуется респираторная поддержка, при необходимости проводится искусственная вентиляция легких. При развитии В₆-зависимых судорог могут назначаться противосудорожные препараты и пиридоксин [8, 9, 14].

При умеренной гиперкальциемии в прошлом рекомендовалось уменьшать потребление кальция с пищей, а при выраженной гиперкальциемии использовали диуретики, глюкокортикостероиды и кальцитонин [15]. При назначении заместительной терапии витамином D рекомендуется избегать больших доз, чтобы предотвратить чрезмерное всасывание кальция и фосфатов [10, 16].

В наиболее тяжелых случаях используется питание через зонд для улучшения набора веса. Для предотвращения

или минимизации потери зубов детей рекомендуется обучать строгой гигиене полости рта, а у взрослых при одонтогипофосфатазии используют зубные имплантаты [1, 9, 10, 16, 17].

При переломах, особенно длительно незаживающих, используют гипсование и интрамедуллярный остеосинтез. По результатам исследования, изучавшего исходы лечения переломов при ГФФ, в настоящее время рекомендуется при любых переломах и псевдопереломах, в том числе бессимптомных, применять внутрикостные конструкции, позволяющие распределять нагрузку, например интрамедуллярные штифты [9, 16, 17].

Наряду с симптоматическим лечением ГФФ проводился поиск патогенетической терапии этого заболевания. В обзоре литературы, опубликованном в 1957 г., упоминаются безуспешные попытки лечения ГФФ с использованием витамина С, экстракта щитовидной железы, тестостерона, гормона роста, тиамин, цитрата и бенемиды. Отдельное внимание уделено применению высоких доз витамина D, что первоначально давало хорошие результаты, но в дальнейшем у пациентов отмечалась выраженная гиперкальциемия. Также приводится клинический пример применения кортизона, на фоне чего отмечалась значимая, по мнению исследователей, минерализация костной ткани [3].

В литературе описаны 2 случая пересадки костного мозга детям с инфантильной формой ГФФ, отмечено улучшение состояния пациентов, в том числе при оценке через несколько лет [18, 19].

ЗАПРЕТ ПРИМЕНЕНИЯ БИСФОСФОНАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ГФФ

В 2012 г. была опубликована статья, в которой было представлено описание пациента с ГФФ и атипичными переломами, развившимися на фоне терапии бисфосфонатами. Это положило конец применению данной группы препаратов при ГФФ, так как бисфосфонаты являются синтетическими аналогами неорганического пирофосфата, ингибирующего минерализацию костной ткани. Помимо прямого подавления минерализации бисфосфонаты также связывают кальций и магний, тем самым подавляя остаточную активность ТНСЦФ [20].

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Попытки заместительной терапии ТНСЦФ предпринимались с 1980-х годов. В первом описанном клиническом примере введение 6-месячному ребенку сыворотки с высокой концентрацией ТНСЦФ, полученной от пациента с болезнью Педжета, привело к нормализации уровня ЩФ, улучшению контроля концентрации кальция в крови и моче и тенденции к нормализации минерализации трубчатых костей [21]. Однако при еженедельном введении аналогичного препарата в следующих 3 клинических наблюдениях, несмотря на нормализацию уровней ЩФ в крови, улучшения минерализации отмечено не было [22].

Результаты первых успешных исследований заместительной терапии рекомбинантной ТНСЦФ на мышинной модели инфантильной формы ГФФ были опубликованы в 2008 г. Мыши, получавшие подкожные инъекции препарата с рождения, не имели признаков заболевания — поражения костей, зубов и судорожного синдрома не отмечалось [23].

В первом клиническом исследовании человеческой рекомбинантной ТНСЦФ — асфотазы альфа (АА), опубликованном в 2012 г., приняли участие 11 пациентов с перинатальной и инфантильной формами ГФФ. Согласно

протоколу первая инъекция АА вводилась внутривенно, а затем подкожно 3 раза в неделю. Два пациента выбыли из исследования — один в связи с реакцией на введение препарата, второй умер от сепсиса, что не было связано с терапией. У 9 пациентов, продолживших применение препарата до 6 мес., отмечались повышение мышечного тонуса, нормализация минерализации скелета, функции дыхания, психомоторного развития [24].

В 2016 г. опубликованы результаты исследования с участием 12 пациентов 6–12 лет, которые получали лечение АА на протяжении 5 лет. По окончании первых 6 мес. отмечалось значительное улучшение минерализации костей. Продемонстрированы нормализация роста, силы, двигательных функций, ловкости и повышение показателей качества жизни. Все эти эффекты сохранялись на протяжении 5 лет терапии. У большинства также уменьшился болевой синдром. Определялись местные реакции легкой и умеренной степени тяжести, иногда — липогипертрофия. У всех пациентов был низкий титр антител к АА. Не отмечено ни одного случая появления эктопических кальциатов или резистентности к терапии [25].

В 2016 г. были также опубликованы обобщенные результаты лечения (в среднем 2,7 года) 37 пациентов в рамках двух продолжавшихся на тот момент исследований II фазы по применению АА в сравнении с результатами ретроспективного исследования 48 пациентов с ГФФ, не получавших терапии (исторического контроля). Пациентам подкожно вводили АА в дозе 1 мг/кг в сутки 6 раз в неделю или 2 мг/кг в сутки 3 раза в неделю. Применение АА было ассоциировано с большей выживаемостью пациентов по сравнению с историческим контролем: 95% против 42% в возрасте 1 года и 84% против 27% в возрасте 5 лет соответственно. Среди пациентов, которым требовалась вентиляционная поддержка, в исторической контрольной группе выжило 5% (1/20), а среди получавших АА — 76% (16/21), более того, 75% из них (12/16) не нуждались в респираторной поддержке. Это сопровождалось положительной рентгенологической динамикой, отражавшей улучшение минерализации костной ткани. По результатам исследования были сделаны выводы, что АА способствует минерализации скелета, включая ребра, улучшает дыхательную функцию и повышает выживаемость при перинатальной и инфантильной формах ГФФ [26].

В 2019 г. опубликованы аналогичные положительные результаты исследования с участием 69 пациентов с перинатальной и инфантильной формами ГФФ. Отмечено значительное улучшение рентгенологических и клинических проявлений заболевания у большинства. Эффект сохранялся на протяжении всего 6-летнего периода исследования. Интересно, что у некоторых пациентов оставались рентгенологические изменения, типичные для ГФФ. У этих пациентов отмечались большая тяжесть заболевания и более высокий уровень нейтрализующих антител [27].

Также в 2019 г. опубликованы результаты наблюдения 10 пациентов с перинатальной или инфантильной формой ГФФ, получавших АА на протяжении 7 лет. Было продемонстрировано стойкое улучшение костной минерализации, респираторной функции, роста и психомоторного развития. Терапия в целом хорошо переносилась [28].

Таким образом, к настоящему моменту имеется большой клинический опыт применения АА для лечения перинатальной и инфантильной форм ГФФ. Согласно недавно опубликованным исследованиям лечение подростков

и взрослых также является эффективным и безопасным. Применение АА в старшем возрасте изучалось на примере 19 пациентов с ГФФ 13–66 лет (до 18 лет — 6 человек, 18 лет и старше — 13 человек), 15 из них завершили 5-летний период. Лечение было ассоциировано с большей подвижностью, увеличением мышечной силы и, по мнению пациентов, способствовало большей выносливости. АА в целом хорошо переносилась, наиболее частыми нежелательными явлениями были легкие и умеренные местные реакции [29].

Еще одно из значимых клинических исследований было проведено в Японии, его результаты опубликованы в 2017 г. В исследовании участвовало 13 пациентов: с перинатальной (n=6), инфантильной (n=5), детской (n=1) и взрослой (n=1) формами ГФФ. В период лечения АА наблюдался регресс клинических симптомов ГФФ: ускорение роста и улучшение ростового прогноза, облегчение боли, снижение утомляемости, прекращение или уменьшение преждевременной потери молочных зубов и регресс дыхательной недостаточности [30].

В настоящее время в Российской Федерации, так же как и в Японии, США, Канаде, странах Евросоюза, заместительная ферментная терапия АА успешно используется для лечения ГФФ. Рекомендованная схема применения — 2 мг/кг подкожно 3 раза в неделю либо 1 мг/кг подкожно 6 раз в неделю [1, 10].

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Несмотря на высокую эффективность заместительной терапии АА, продолжается поиск альтернативных вариантов лечения ГФФ [31–34]. Опубликованы статьи, в которых представлены клинические примеры и результаты малочисленных исследований применения у взрослых с ГФФ препаратов рекомбинантного человеческого паратиреоидного гормона и моноклональных антител к склеростину [35].

На фоне применения аналога паратиреоидного гормона терипаратида отмечалось уменьшение болей в костях, повышение уровня маркеров костеобразования, ускорение заживления переломов и увеличение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [31, 32]. В одном из случаев продемонстрирована нестандартная схема введения препарата — через день в дозе 20 мкг на протяжении 4 лет [32]. В другом клиническом наблюдении у пациентки со взрослой формой заболевания в течение 4 лет применения деносумаба диагностированы атипичные переломы бедер, характерные для ГФФ. После установки диагноза ГФФ была назначена терапия терипаратидом, на фоне которой удалось добиться заживления переломов [33].

Интересный случай применения терипаратида был описан у пациента с хронической почечной недостаточностью. Так как до снижения функции почек у пациента не было никаких признаков костного заболевания, ему был назначен алендронат. На фоне терапии препаратом группы бисфосфонатов развилась остеопороз, из-за чего было проведено обследование, молекулярно-генетически подтверждена мутация в гене *ALPL*, прием бисфосфонатов был прекращен. Терапия терипаратидом позволила добиться существенного клинического улучшения, а после пересадки почки отмечено полное излечение костных дефектов [34].

В качестве альтернативного метода лечения ГФФ в настоящее время также исследуется возможность приме-

нения препаратов моноклональных антител к склеростину. Склеростин — белок, продуцируемый остеобlastами. Связываясь с рецепторами на поверхности остеобlastов, он запускает каскад внутриклеточных реакций, приводящий к подавлению остеогенеза. Учитывая его взаимодействие с хондроцитами, также предполагают его роль в патогенезе остеоартрита. Низкий уровень склеростина типичен для такого заболевания, как склеростеоз, наоборот, характеризующегося высокой МПКТ и низким риском переломов. На основании этих фактов было выдвинуто предположение, что подавление активности склеростина может быть полезно при лечении заболеваний с низкой МПКТ [36]. Опубликованы результаты II фазы исследований препаратов моноклональных антител к склеростину при постменопаузальном остеопорозе [37], несовершенном остеогенезе [38] и ГФФ [35]. В рамках исследования 8 взрослых пациентов с ГФФ получали 3 дозы препарата: 5, 10 и 20 мг/кг вводились внутривенно на 1, 15 и 29-й дни соответственно. На фоне терапии отмечалось повышение концентрации в крови маркеров остеосинтеза и снижение уровня маркеров костной резорбции, а к 85-му дню исследования — повышение МПКТ в поясничном отделе [35].

На сегодняшний день наиболее перспективным направлением считается генная терапия. В 2021 г. были опубликованы результаты работ, в рамках которых на примере мышинной модели тяжелой инфантильной формы ГФФ изучалась эффективность однократного внутримышечного введения адено-ассоциированного вируса, кодирующего ТНСЦФ. Лечение способствовало увеличению продолжительности жизни мышей, нормализации формы и структуры костной ткани без формирования эктопических кальцинатов в почках, аорте, коронарных артериях или головном мозге. Отмечено также улучшение структуры тканей моляров и резцов, сохранность цемента и нормальное прикрепление периодонтальной связки [39, 40].

Показания для назначения заместительной ферментной терапии

Терапия АА одобрена в большинстве стран для пациентов с перинатальной, инфантильной и детской формами ГФФ, так как для этих форм были получены убедительные данные по эффективности и безопасности лечения [1, 10, 41, 42]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям лечение АА может быть рекомендовано пациентам с подтвержденным диагнозом ГФФ при наличии скелетных проявлений и дебютом в детском возрасте [1]. Довольно интересно показания для назначения АА сформулированы в японских клинических рекомендациях: заместительная терапия АА показана пациентам с диагнозом ГФФ и плохим прогнозом; формы заболевания с неплохим прогнозом также имеют относительные показания для назначения АА, так как основные симптомы, например костные изменения и мышечная слабость, могут быть купированы на фоне заместительной терапии [42].

Так как при манифестации ГФФ во взрослом возрасте клинические проявления заболевания обычно значительно легче, в 2017 г. была предпринята попытка сформулировать показания для назначения АА при взрослой форме ГФФ. Предлагается рассматривать вопрос о терапии АА при костно-мышечной боли, инвалидизирующей артропатии или хондрокальцинозе, больших низкотравматических переломах, длительно незаживающих переломах,

необходимости повторных ортопедических хирургических вмешательств, инвалидизирующих функциональных нарушениях (например, невозможность самостоятельного передвижения, нарушение походки), низком уровне МПКТ и нефрокальцинозе. Решение о продолжении терапии пациентов со взрослой формой ГФФ, по мнению экспертов, следует пересматривать с интервалами 6–12 мес. с соответствующей оценкой преимуществ и рисков, достижения целей терапии [43].

Наблюдение пациентов, получающих заместительную ферментную терапию

Эффективность заместительной терапии АА оценивается по улучшению клинических и рентгенологических проявлений ГФФ [1, 10]. В 2017 г. были разработаны специальные рекомендации по мониторингу пациентов на фоне терапии АА, включающие перечень лабораторных и инструментальных методов исследования в зависимости от возраста пациента и формы заболевания [44]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям мониторинг должен включать:

- ♦ лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови, исследование показателей кальций-фосфорного обмена);
- ♦ рентгенографию черепа, грудной клетки, метафизов длинных трубчатых костей;
- ♦ ультразвуковое исследование почек;
- ♦ электроэнцефалографию (при наличии неврологической симптоматики);
- ♦ компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга;
- ♦ определение функции внешнего дыхания (при наличии медицинских показаний);
- ♦ проведение 6-минутного теста с ходьбой [1, 10].

Пациенту с ГФФ требуются консультации клинического генетика (при установлении диагноза), а также наблюдение стоматолога, детского эндокринолога, отоларинголога или сурдолога, невролога, травматолога-ортопеда, нефролога, офтальмолога, пульмонолога [1, 10].

Заключение

Поражение сразу нескольких органов и систем при ГФФ требует мультидисциплинарного подхода к лечению. Благодаря такому подходу пациент получает высококвалифицированную помощь, а его семья обеспечивается поддержкой. Так как заболевание редкое, более качественная помощь может быть оказана в специализированных медицинских центрах, где имеется опыт лечения подобных пациентов. Если это невозможно из-за удаленности места проживания пациента, рекомендуется рассмотреть возможность дистанционного консультирования членами мультидисциплинарной команды врачей, занимающихся лечением пациента на месте [8].

Современные методы лечения позволяют уменьшить проявления или полностью купировать респираторные нарушения, хронический болевой синдром, костные изменения, мышечную слабость, функциональные ограничения и другие проявления ГФФ, что способствует повышению качества жизни пациентов.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>