

Генерализованная артериальная кальцификация у младенцев вследствие мутации генов *ENPP1*, *ABCC6*: особенности фенотипа, терапия бисфосфонатами

Н.Д. Савенкова, Ж.Г. Левиашвили, В.Н. Барсукова, О.В. Любимова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Generalized arterial calcification of infancy due to mutations of the *ENPP1* and *ABCC6* genes: phenotype features, bisphosphonate therapy

N.D. Savenkova, Zh.G. Leviashvili, V.N. Barsukova, O.V. Lyubimova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

В обзоре литературы отражены современные представления о патогенезе, особенностях фенотипа, течения и прогноза редкой (орфанной) болезни — генерализованной артериальной кальцификации у младенцев 1-го типа вследствие мутации гена *ENPP1* и 2-го типа вследствие мутации гена *ABCC6*. Опубликованные результаты клинических наблюдений подтвердили эффективность терапии бисфосфонатами у педиатрических пациентов с генерализованной артериальной кальцификацией 2-го типа. Заместительная ферментная терапия рекомбинантным *ENPP1*, которая может предотвратить артериальную кальцификацию и пролиферацию интимы, снизить артериальную гипертензию и смертность в эксперименте на мышиных моделях дефицита *ENPP1*, является перспективной.

Ключевые слова: дети, генерализованная артериальная кальцификация, гены *ENPP1*, *ABCC6*, артериальная гипертензия, терапия бисфосфонатами.

Для цитирования: Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Барсукова В.Н., Любимова О.В. Генерализованная артериальная кальцификация у младенцев вследствие мутации генов *ENPP1*, *ABCC6*: особенности фенотипа, терапия бисфосфонатами. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 29–36. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-29-36

The literature review presents current concepts of the pathogenesis, features of phenotype, course, and prognosis of orphan disease — generalized arterial calcification of infancy, type 1 due to mutation of the *ENPP1* gene and type 2 due to mutation in the *ABCC6* gene. The published results of clinical observations confirmed the effectiveness of bisphosphonate therapy in pediatric patients with generalized arterial calcification of infancy type 2. The enzyme replacement therapy with recombinant *ENPP1*, which can prevent arterial calcification and intima proliferation, reduce hypertension and mortality in an experiment on mouse models of *ENPP1* deficiency, is promising.

Key words: children, generalized arterial calcification, arterial hypertension, *ENPP1*, *ABCC6* genes, bisphosphonate therapy.

For citations: Savenkova N.D., Leviashvili J.G., Barsukova V.N., Lyubimova O.V. Generalized arterial calcification of infants due to mutations of the *ENPP1* and *ABCC6* genes: phenotype features, bisphosphonate therapy. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(3): 29–36 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-29-36

Актуальность проблемы генерализованной артериальной кальцификации у младенцев вследствие мутаций в генах *ENPP1* и *ABCC6* обусловлена особенностями развития кальцификации и стеноза крупных и средних артерий, тяжелой артериальной гипертензии с высоким риском летального исхода от инфаркта миокарда, церебрального инсульта, сердечной, дыхательной недостаточности.

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9415-4785

e-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Левиашвили Жанна Гавриловна — д.м.н., проф., доц. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-588

Барсукова Вера Николаевна — врач-педиатр-нефролог нефрологического отделения клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5412-1594

Любимова Ольга Викторовна — зав. нефрологическим отделением клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0518-04

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Цель обзора литературы: обобщение имеющихся в литературе сведений о патогенезе, генотипе и фенотипе, эффективности терапии бисфосфонатами генерализованной артериальной кальцификации у детей.

Определение, этиология и патогенез генерализованной артериальной кальцификации у младенцев

Генерализованная артериальная кальцификация у младенцев (Generalized arterial calcification of infants, GACI) — редкая (орфанная) болезнь (ORPHA:51608), обусловленная мутациями генов *ENPP1* и *ABCC6*, с аутосомно-рецессивным типом наследования [1, 2]. В каталоге OMIM систематизированы гены, ответственные за развитие GACI [1].

С учетом фенотипа и генотипа выделяют генерализованную артериальную кальцификацию у младенцев 1-го типа (OMIM 208000) вследствие мутации гена *ENPP1* (OMIM 173335) и генерализованную артериальную кальцификацию у младенцев 2-го типа (OMIM 614473) вследствие мутации гена *ABCC6* (OMIM 603234) [1]. На портале редких болезней

представлена генерализованная артериальная кальцификация у младенцев (ORPHA:51608) [2]. В современной литературе часто используется следующая терминология: генерализованная артериальная кальцификация у младенцев 1-го типа/generalized arterial calcification of infancy 1 type (GACI 1 type); генерализованная артериальная кальцификация у младенцев 2-го типа/generalized arterial calcification of infancy 2 type (GACI 2 type) [3–6].

Мутации гена *ENPP1* выявляют в 70–75% и гена *ABCC6* в 9–10% всех случаев генерализованной артериальной кальцификации у младенцев [1–6]. Ген *ENPP1*, локализованный на хромосоме 6q23.2, кодирует эктонуклеотид-пирофосфатазу-фосфодиэстеразу-1 (ectonucleotid eryrophosphatase/phosphodiesterase 1, ENPP1), которая в норме гидролизует внеклеточный аденозинтрифосфат (АТФ) до неорганического пирофосфата (inorganic pyrophosphate, PPi) и аденозинмонофосфата (adenosinemonophosphate, АМФ) — ингибиторов отложения кристаллов гидроксиапатита кальция в стенке артерий и эктопической кальцификации мягких тканей. Неорганический пирофосфат — белок, ингибирующий формирование кристаллов гидроксиапатита в гладкомышечном слое сосудов [1–7].

K. Zimmerman и соавт. (2022) [5] подчеркивают, что ENPP1 — единственный фермент, который генерирует неорганический пирофосфат, ингибирующий как костную, так и гетеротропную минерализацию. Кальцификация артерий при дефиците ENPP1 обусловлена снижением содержания неорганического пирофосфата в плазме [6, 7]. Патогенные мутации гена *ENPP1* ответственны за кальцификацию и стеноз артерий в результате снижения концентрации PPi и АМФ [1, 3–6]. C.R. Ferreira и соавт. (2021) [4] считают, что патогенетическая роль *ABCC6* в генерализованной артериальной кальцификации у младенцев до конца не изучена, но снижение уровня неорганического пирофосфата в сыворотке крови и эктопические кальцификации наблюдаются как на мышиных моделях, так и у пациентов с мутациями гена *ABCC6* [4]. Это служит веским аргументом в пользу общего патогенетического пути снижения содержания неорганического пирофосфата в плазме у пациентов с мутациями в генах *ENPP1* и *ABCC6*.

Ген *ABCC6*, локализованный на хромосоме 16, в регионе 16p13.11, принадлежит к подсемейству С аденозинтрифосфатзависимых трансмембранных транспортеров, кодирует АТФ-связывающие кассетные транспортные белки, экспрессирован преимущественно в печени и почках [1–7]. B.K. Shimada и соавт. (2022) [6] объясняют патогенез генерализованной артериальной кальцификации у младенцев вследствие мутации гена *ABCC6* следующим образом: АТФ-связывающая кассетные транспортные белки облегчают клеточный отток АТФ, который быстро

превращается в неорганический пирофосфат и аденозинмонофосфат под действием эктонуклеотидаз *NPPI* и *CD73*. Неорганический пирофосфат служит мощным эндогенным ингибитором кальцификации, тогда как аденозинмонофосфат косвенно способствует ингибированию кальцификации путем подавления синтеза тканевой неспецифической щелочной фосфатазы.

A.M. Bouce и соавт. (2020) [7] указывают на родственное аутосомно-рецессивное заболевание — кальцификацию суставов и артерий (OMIM 211800) вследствие мутаций гена *NT5E*, локализованного на хромосоме 6 в регионе 6q14.3 и кодирующего *CD73* [1, 7]. Известно, что *CD73* представляет собой эктонуклеотидазу, превращающую аденозинмонофосфат в аденозин. Дефицит *CD73* приводит к прогрессирующей кальцификации сосудов только во взрослом возрасте, а также к ишемии нижних конечностей и кальцификации суставов [7].

При генерализованной артериальной кальцификации у младенцев 1-го или 2-го типа с инактивирующей мутацией генов *ABCC6* или *ENPP1* происходит отложение кальция вдоль внутренней эластичной пластинки артерий. Это приводит к их обширной кальцификации, сопровождающейся фиброзным утолщением интимы и стенозом артерий крупного и среднего калибра: аорты, коронарных, легочных, сонных, селезеночных, печеночных, брыжеечных, почечных, позвоночных, поджелудочной и надпочечниковых желез артерий [4–11]. Кальцификация мозговых артерий у детей при этом заболевании встречается редко, клинические проявления характеризуются судорогами, транзиторным нарушением мозгового кровообращения, кистозной энцефалопатией [1–7].

Клинический фенотип и генотип генерализованной артериальной кальцификации у младенцев, терапия бисфосфонатами

Клинический фенотип тяжелой генерализованной артериальной кальцификации, обусловленный патогенными мутациями в генах *ABCC6* или *ENPP1*, характеризуется кальцификацией и стенозом крупных и средних артерий, стабильно тяжелой артериальной гипертензией с высокой смертностью новорожденных и детей раннего возраста [1–11]. Описаны случаи внутриутробной смерти или летальных исходов у новорожденных и грудных детей вследствие криза артериальной гипертензии, церебрального инсульта, инфаркта миокарда, сердечной, дыхательной и полиорганной недостаточности, острого повреждения почек [4–11]. Артериальную кальцификацию обнаруживают во внутриутробном и неонатальном периоде, у детей грудного возраста.

Диагноз генерализованной артериальной кальцификации у младенцев устанавливают по клиниче-

скому фенотипу, тяжелой артериальной гипертензии, рефрактерной к антигипертензивной терапии несколькими препаратами, обнаружению при эхокардиографии, ультразвуковом исследовании с доплерографией, компьютерной томографии и ангиографии кальцификации и стеноза крупных и средних артерий у новорожденных и детей раннего возраста, на основании результатов молекулярно-генетического исследования, а также по данным патологоанатомического исследования плодов и мертворожденных [4 — 14].

В случае генерализованной артериальной кальцификации у младенцев кальцификацию артерий диагностируют при ультразвуковом исследовании в перинатальном периоде (чаще в III триместре беременности). L. Pu и соавт. (2022) сообщили о 3 случаях пренатальной диагностики GACI: при ультразвуковом исследовании плодов во II триместре визуализировался гиперэхогенный сигнал от колец и створок сердечных клапанов, а в III триместре отмечалось прогрессирование процесса в виде кальцификации аорты и артерий легких с сопутствующей водянкой [8]. Всем трем пациентам было проведено экзомное секвенирование, и у двух пациентов были идентифицированы компаунд-гетерозиготные варианты неясной значимости гена *ENPP1*, при этом три из них описаны впервые: в одном случае — *c.26dupG + c.1454A > G* и во втором случае — *c.263C > G*. Идентифицированные в двух случаях новые варианты мутации гена *ENPP1* обуславливают манифестацию кальцификации артерий легких и аорты в III триместре беременности с быстрым прогрессированием.

S.S. Nailu и соавт. (2023) [9] описали случай генерализованной артериальной кальцификации у новорожденной девочки 7 дней, манифестировавшей с острого повреждения почек. Ультразвуковое исследование показало обширную кальцификацию стенок брюшной аорты, общих и наружных подвздошных артерий; кальцификации выявлены также в чревном стволе, печеночной, верхней и нижней брыжеечных, обеих почечных артериях. Кроме того, кальцификация обнаружена в наружных сонных, дистальных экстракраниальных отделах внутренних сонных и в позвоночных артериях. Все артерии имели сужение просвета. Дуга аорты и три ее основные ветви были сохранены. При ультразвуковом исследовании почек выявлена значительная кальцификация коркового и мозгового слоев почек. Острое повреждение почек диагностировано на основании повышения уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, снижения почасового объема мочи, электролитных нарушений (гипонатриемия, гиперкалиемия и гипокальциемия), что потребовало применения заместительной терапии диализом. В возрасте 6 нед девочка умерла вследствие полиорганной недостаточности [9].

В многоцентровом ретроспективном, в том числе генетическом исследовании с участием 55 детей с генерализованной артериальной кальцификацией продемонстрированы особенности клинического фенотипа мутаций гена *ENPP1* и эффективность терапии бисфосфонатами [10]. По данным генетического исследования, у 41 (75%) из 55 пациентов идентифицировано 40 различных гомозиготных или сложных гетерозиготных мутаций гена *ENPP1*, включая 30 миссенс-мутаций, 7 нонсенс-мутаций и 3 мутации сайта сплайсинга (*c.430+2T>C*, *c.565—2A>G*, *c.1164+2T>A*); 16 из выявленных мутаций были описаны впервые. В 14 (25%) случаях мутации в кодирующей области *ENPP1* не обнаружены. Из 55 детей пережили критический период младенчества 19 (34%). У 8 из 19 выживших детей развилась гипофосфатемия из-за снижения канальцевой реабсорбции фосфатов в почках. В младенчестве умерли 29 (71%) пациентов из 41 генетически позитивного (медиана выживаемости 30 дней). У 7 (50%) из 14 генетически негативных детей констатирован летальный исход в младенчестве (медиана выживаемости 9 дней). Биаллельная мутация в 8-м экзоне гена *ENPP1* *c.913C>A*, *p.P305T* выявлена у 5 младенцев с летальным исходом. Четкой корреляции между генотипом и фенотипом у детей с генерализованной артериальной кальцификацией 1-го типа не отмечено. Исследование авторов показало высокую летальность младенцев с генерализованной артериальной кальцификацией [10]. Из 17 пациентов, получавших бисфосфонаты, выжили 11 (65%). Из 26 пациентов, которые не получали лечение бисфосфонатами, только 8 (31%) пережили младенческий период.

B. Lorenz-Depiereux и соавт. (2010) [11] подтвердили, что мутации в гене *ENPP1* у детей приводят к развитию генерализованной артериальной кальцификации и аутосомно-рецессивного гипофосфатемического рахита с фосфатурией, прогрессирующими костными деформациями в раннем детском возрасте. Авторы сообщили о мутациях в гене *ENPP1* у членов четырех семей, страдающих гипофосфатемическим рахитом. Авторы сделали вывод, что ген *ENPP1* является четвертым геном помимо *PHEX*, *FGF23* и *DMP1*, мутации которого вызывают гипофосфатемический рахит с фосфатурией и генерализованную артериальную кальцификацию у младенцев [11]. Мутации только гена *ENPP1* ответственны за развитие генерализованной артериальной кальцификации и гипофосфатемического рахита с фосфатурией в изолированном и в сочетанном варианте.

P. Lu и соавт. (2023) [12] сообщили о случае генерализованной артериальной кальцификации, вызванной гомозиготной мутацией гена *ENPP1*, у младенца с артериальной гипертензией. У пробанда-мальчика с выявленной внутриутробно кальцификацией трикуспидального клапана при рождении обнаружена

артериальная гипертензия. Обширная артериальная кальцификация по данным компьютерной томографии выявлена у младенца в возрасте 8 мес. Генетическое тестирование обнаружило гомозиготную мутацию гена *ENPP1* (с.783C>G, р.Y261X), у ребенка диагностирована генерализованная артериальная кальцификация. Авторы обращают внимание на то, что эта мутация была зарегистрирована у 3 китайских пациентов с клиническими проявлениями гипофосфатемического рахита, а не генерализованной артериальной кальцификации. Приведенный авторами случай дополняет сведения о клиническом фенотипе и спектре мутаций гена *ENPP1*, указывает на важность генетического тестирования у младенцев с артериальной гипертензией [12].

C. Grosyeux и соавт. (2023) [13] сообщили о первом случае генерализованной артериальной кальцификации у новорожденного мальчика с гомозиготной стоп-лосс-мутацией гена *ENPP1*. В результате секвенирования экзона была идентифицирована делеция одного нуклеотида (с.2746del, р.Thr916Hisfs*23), приведшая к сдвигу рамки и стоп-лоссу. Клиническая картина у пробанда характеризовалась неонатальной артериальной гипертензией, гипертрофической кардиомиопатией, тремя кардиогенными шоками и неонатальным глубоким правосторонним сильвиевым инсультом. Заболевание у новорожденного привело к летальному исходу.

S.A. Mercurio и соавт. (2022) [14] провели анализ клинических и генетических данных о дефиците *ENPP1*, зарегистрированном у пациентов с фенотипом генерализованной артериальной кальцификации или аутосомно-рецессивного гипофосфатемического рахита, в сравнении с базой данных известных вариантов гена *ENPP1* и клинических фенотипов. Всего у 154 пациентов выявлено 108 генотипов по гену *ENPP1*. Из 109 рассмотренных вариантов гена *ENPP1* в 72,5% установлена связь с заболеванием, что в 3 раза превышает количество патогенных/вероятно патогенных вариантов по сравнению с другими базами данных по гену *ENPP1*. Выявлены различия тяжести клинического фенотипа среди пациентов с одним и тем же вариантом мутации гена *ENPP1*. Авторы считают, что создание постоянно обновляемой базы данных мутаций гена *ENPP1*, доступной для клиницистов, необходимо для диагностики генерализованной артериальной кальцификации у младенцев или аутосомно-рецессивного гипофосфатемического рахита 2-го типа [14].

L.M. Chunn и соавт. (2022) [15] подчеркивают, что дефицит *ENPP1*, вызванный биаллельными вариантами мутаций гена *ENPP1*, приводит к распространенной в раннем возрасте генерализованной артериальной кальцификации или в более позднем возрасте к аутосомно-рецессивному гипофосфатемическому рахиту 2-го типа. Предыдущее исследование с использованием Консорциума базы данных экзотов,

полученных от 60 тыс. человек, оценило распространенность генетических вариантов, ассоциированных с дефицитом *ENPP1*, примерно в 1 на 200 тыс. беременностей. По оценке L.M. Chunn и соавт. [15], распространенность дефицита *ENPP1* на основании генетических тестов составляет примерно 1 на 64 тыс. беременностей. Полученные результаты указывают на то, что у значительного числа пациентов дефицит *ENPP1* остается невыявленным, что диктует необходимость генетического тестирования при манифестации клинического фенотипа генерализованной артериальной кальцификации или аутосомно-рецессивного гипофосфатемического рахита 2-го типа [14].

В литературе представлено мало публикаций о вариантах мутаций в гене *ABCC6* и особенностях фенотипа генерализованной артериальной кальцификации у младенцев 2-го типа в связи низкой распространенностью этой формы заболевания, составляющей 9–10% от всех случаев генерализованной артериальной кальцификации [15–20].

Y. Nitschke и соавт. (2012) [16] описали мальчика 5 лет с генерализованной артериальной кальцификации 2-го типа с гомозиготной мутацией гена *ABCC6* (р. R1314W), выраженной кальцификацией аорты, легочных, коронарных и почечных артерий. Обнаружены кальцификаты проксимальных эпифизов плечевых и бедренных костей, тазовых хрящей, гортани и нижней челюсти. У ребенка были диагностированы выраженная кардиомегалия и тяжелая митральная недостаточность, артериальная гипертензия и дыхательная недостаточность. У пробанда — мальчика 3 лет с манифестацией тяжелой артериальной гипертензии, кальцификации артерий селезенки, почек, поджелудочной железы авторы идентифицировали 2 компаунд-гетерозиготные мутации R1141X и R518X в 12-м экзоне гена *ABCC6* и установили диагноз генерализованная артериальная кальцификация 2-го типа [1, 16].

A. Făgărășan и соавт. (2023) [17] представлен клинический случай генерализованной артериальной кальцификации 2-го типа у новорожденного мальчика, рожденного от близкородственного брака, на 38-й неделе гестации путем кесарева сечения с оценкой по шкале Апгар 10 баллов. У пробанда на 3-й день жизни диагностированы сердечная недостаточность и тяжелая артериальная гипертензия. При эхокардиографии и компьютерной томографии у новорожденного выявили тяжелую форму коарктации аорты. Из-за нестабильности гемодинамики было принято решение о хирургическом устранении коарктации аорты, кальцификаций дуги аорты, левой подключичной и сонной артерии. Кальцифицированная масса извлечена интраоперационно из левой подключичной артерии, дуги аорты и левой общей сонной артерии. Сочетание тяжелой кальцификации аорты с критической обструкцией дуги аорты, имитирующей коарктацию аорты, и артериальной гипер-

тензии у младенца указывало на генерализованную артериальную кальцификацию в качестве основного диагноза. Полное секвенирование экзона идентифицировало гомозиготную мутацию с.1896C>A, p.His632Gln в 15-м экзоне гена *ABCC6*. Кроме того, молекулярный скрининг на тромбофилию выявил варианты в генах метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) — гетерозиготный генотип с.1298A>C и ингибитора активатора плазминогена-1 (*PAI-1*) — гетерозиготный полиморфизм 4G/5G. У ребенка успешно проведена терапия бисфосфонатом (внутривенно капельно золедроновая кислота) [17]. Проведенное авторами хирургическое устранение тяжелой кальцификации аорты, левой подключичной, сонной артерий в сочетании с терапией бисфосфонатом спасли жизнь, казалось бы, обреченного младенца с генерализованной артериальной кальцификацией 2-го типа с системной артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью.

A. Springman et al. и соавт. (2023) [18] описали генерализованную артериальную кальцификацию 2-го типа у близнеца-реципиента при фето-фетальном трансфузионном синдроме. У реципиента после успешной внутриутробной лазерной терапии выявлена прогрессирующая кальцификация легочных артерий и аорты. В постнатальном периоде у обоих близнецов идентифицирована гетерозиготная мутация гена *ABCC6*. Близнец-реципиент имел прогрессирующий надклапанный легочный и аортальный стеноз, получал терапию бисфосфонатами и успешно перенес кардиохирургическую операцию в возрасте 4 мес. Близнец-донор в возрасте 15 мес с той же мутацией гена *ABCC6* оставался здоровым без признаков артериальной кальцификации. Этот случай демонстрирует фенотипические различия у монозиготных близнецов с гетерозиготной мутацией гена *ABCC6*.

В крупном исследовании C.R. Ferreira и соавт. (2021) [4] проанализировано 247 индивидуальных историй болезней пациентов с генерализованной артериальной кальцификацией (от рождения до 58,3 года) из 19 стран. Смертность при этом заболевании составила 54,7% (13,4% внутриутробно или мертворождение), при этом 50,4% летальных исходов имелись у младенцев в возрасте до 6 мес (критический период). В сравнительном исследовании фенотипа генерализованной артериальной кальцификации при мутациях генов *ENPP1* и *ABCC6* у пациентов установлена следующая патология: артериальная кальцификация (77,2 и 89,5% соответственно), кальцификация органов (65,8 и 84,2% соответственно), сердечно-сосудистые осложнения (58,4 и 78,9% соответственно). Летальность у пациентов с мутацией гена *ENPP1* оказалась выше, чем у имеющих мутацию гена *ABCC6* (40,5 и 10,5% соответственно; $p=0,0157$). Более высокая частота развития рахита зарегистрирована у выживших пациентов: в 70,8% случаев с мутацией гена *ENPP1* и в 11,8% —

с мутацией гена *ABCC6* ($p=0,0001$). У всех 11 пациентов с фенотипом рахита и диагнозом, трактуемым как аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит 2-го типа, идентифицированы мутации гена *ENPP1*. В 70% у этих пациентов наблюдались признаки эктопической кальцификации или осложнений, аналогичных тем, которые наблюдаются у пациентов с генерализованной артериальной кальцификацией. Полученные у 11 пациентов результаты подтверждают, что аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит — не отдельное от генерализованной артериальной кальцификации состояние, а служит клиническим проявлением мутаций гена *ENPP1*.

Сравнительное исследование C.R. Ferreira и соавт. (2021) [4] демонстрирует новые данные о гетерогенности клинического фенотипа генерализованной артериальной кальцификации у детей с мутациями генов *ENPP1* и *ABCC6*. Был выявлен высокий риск смерти у детей с генерализованной артериальной кальцификацией, несмотря на попытки лечения бисфосфонатами, распространенность рахита, связанного с инактивирующей мутацией гена *ENPP1*, гетерогенный спектр артериальной кальцификации и полиорганных осложнений при различных мутациях генов *ENPP1* и *ABCC6* [4].

Терапию бисфосфонатами применяют для лечения детей с генерализованной артериальной кальцификацией с 1978 г. По результатам исследований, лечение бисфосфонатами приводит к уменьшению либо к полному или частичному разрешению артериальной кальцификации и увеличению эластичности сосудистой стенки у детей с генерализованной артериальной кальцификацией [4–7, 10, 17, 19–22].

Бисфосфонаты, используемые при генерализованной артериальной кальцификации, являются структурными аналогами пирофосфата с высоким сродством к гидроксиапатиту. Они преимущественно включаются в участки активного ремоделирования кости, где потенциально могут ингибировать как кальцификацию, так и распад гидроксиапатита. Обоснование использования бисфосфонатов при генерализованной артериальной кальцификации первоначально возникло после того, как электронографические исследования показали, что отложения кальция состоят из гидроксиапатита. Дефицит пирофосфата играет роль в патогенезе генерализованной артериальной кальцификации, что обосновывает использование бисфосфонатов [7].

К.А. Ramjan и соавт. (2009) [19] опубликовали опыт лечения бисфосфонатами новорожденной с генерализованной артериальной кальцификацией 1-го типа. Пробанд — девочка, гестационный возраст при рождении 38 нед, роды срочные посредством кесарева сечения. Ультразвуковое исследование при беременности в сроках гестации 18 и 32 нед не выявило артериальную кальцификацию.

При рождении у девочки пульс не пальпировался, однако артериальное давление оставалось нормальным и отклонений не обнаружено. Ультрасонография выявила обширную кальцификацию артерий. На основании данных генетического исследования, при котором выявлены три варианта в гене *ENPP1* в гетерозиготном состоянии (р. L661V и р. E668K на отцовской хромосоме и р. N792S на материнской хромосоме), диагностирована генерализованная артериальная кальцификация 1-го типа. Новорожденной на 7-й день после рождения назначены внутривенные инфузии памидроната (низкие дозы 0,1 мг/кг в неделю в течение 4 нед), в дальнейшем препарат заменен на ризедронат натрия (1 мг/кг в неделю в виде однократной дозы). Полное разрешение артериальной кальцификации наблюдалось у ребенка в возрасте 3 мес, но терапия бисфосфонатами продолжалась. Через 12 мес терапии бисфосфонатами пациентке добавлен эргокальциферол в дозе 5000 ед/сут в течение 6 нед, а затем по 200 ед/сут. в связи с дефицитом витамина D и повышенным уровнем паратиреоидного гормона. Терапию бисфосфонатами планировалось прекратить в возрасте 3 лет. В этом клиническом случае продемонстрировано полное разрешение кальцификации артерий в результате терапии бисфосфонатами у ребенка 3 мес с генерализованной артериальной кальцификацией 1-го типа.

В публикации C.R. Ferreira и соавт. (2016) [20] сделано заключение, что у детей с генерализованной артериальной кальцификацией лечение фосфатами гипофосфатемического рахита не приводит к прогрессированию кальцификации артерий. У младенцев с генерализованной артериальной кальцификацией отмечается высокий риск летального исхода в течение первых 6 мес, несмотря на оптимальную медицинскую помощь. У отдельных выживших детей в итоге развивается гипофосфатемический рахит. Поскольку гипофосфатемию и гиперфосфатурию ранее связывали с увеличением выживаемости пациентов с генерализованной артериальной кальцификацией, врачи часто избегали восполнения фосфатов с целью лечения рахита. Как следствие, у пациентов с генерализованной артериальной кальцификацией развивались тяжелые рахитические осложнения, такие как низкий рост и деформации скелета. Авторы представили наблюдения за ребенком с генерализованной артериальной кальцификацией и гипофосфатемическим рахитом длительностью более 7 лет, у которого терапия фосфатами не привела к прогрессированию кальцификации артерий [20].

A.S. Akhtar и соавт. (2018) [21] в клиническом наблюдении подтвердили эффективность терапии бисфосфонатами у пробанда-девочки 3 лет с генерализованной артериальной кальцификацией 2-го типа, близнеца-реципиента при фето-фетальном синдроме. Пациентка получала памидронат

внутривенно (0,1–0,3 мг/кг/нед) на 8-й день жизни, затем ее перевели на пероральный этидронат (15–20 мг/кг/сут), энтеральную терапию бисфосфонатами без побочных эффектов [21].

Нами опубликовано клиническое наблюдение пробанда-девочки, у которой в возрасте 2 лет 3 мес диагностированы стабильно тяжелая артериальная гипертензия, рефрактерная к терапии антигипертензивными препаратами, артериальные кальцификации и гемодинамически значимый (>85% диаметра) стеноз сегментарных артерий обеих почек, артериальные кальцификации селезенки, печени, внесосудистые кальцификаты поджелудочной железы. При генетическом исследовании обнаружена делеция сегмента хромосомы 16, затрагивающая 23–29-й экзоны гена *ABCC6*, что обосновало диагноз генерализованная артериальная кальцификация 2-го типа [22]. Начатая терапия бисфосфонатами (внутривенно капельно 0,25 мг/кг) памидроната в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия ежедневно в течение 3 дней была продолжена с периодичностью каждые 6–12 мес. У пациентки в возрасте 10 лет 11 мес в результате терапии бисфосфонатами констатированы снижение артериального давления (130/80 мм рт.ст.), уменьшение кальцификации и стеноза сегментарных артерий почек с 85 до 70–50%, регрессия артериальной кальцификации селезенки.

A.M. Воусе и соавт. (2020) [7] полагают, что клинические данные ограничены небольшими ретроспективными выборками, поэтому неизвестно, являются ли широко используемые лекарственные препараты, такие как бисфосфонаты, и лечение гипофосфатемии терапевтически эффективными или потенциально вредными.

Новая стратегия терапии генерализованной артериальной кальцификации: заместительная ферментная терапия *ENPP1*

T. Khan и соавт. (2018) [23] считают, что в настоящее время не существует эффективного лечения генерализованной артериальной кальцификации у детей. Бисфосфонаты — негидролизуемые аналоги неорганического пирофосфата (PPi) используют для уменьшения кальцификации артерий у пациентов с данной патологией, хотя не сообщается о влиянии терапии на артериальную гипертензию и особенности дисфункции сердца. В этой работе авторы применили рекомбинантный белок человека *ENPP1* (rhENPP1) в эксперименте на мышах *ENPP1* Asj-2J (Asj-2J или Asj-2J hom) [23]. Ранее описанная модель показала обширную минерализацию в артериальной сосудистой сети, аналогичную той, что развивается при генерализованной артериальной кальцификации. В исследовании по профилактике заболеваний у мышей Asj-2J, получавших rhENPP1 в течение 3 нед, отмечалось снижение кальцификации аорты

более чем на 95%. По данным контрольной эхокардиографии у мышей Asj-2J продемонстрировано, что 6-недельное лечение rhENPP1 нормализовало повышенное артериальное давление и давление в левом желудочке, что привело к значительным улучшениям функции миокарда. Это исследование предполагает, что заместительная ферментная терапия рекомбинантным ENPP1 может оказаться более эффективным, чем бисфосфонаты, терапевтическим средством не только при генерализованной артериальной кальцификации, но и при артериальной гипертензии, которая в итоге приводит к сердечной недостаточности у пациентов с генерализованной артериальной кальцификацией младенцев [23].

Z. Cheng и соавт. (2021) [24] сообщили, что INZ-701 — белок ENPP1-Fc человека, находится в стадии клинической разработки в качестве заместительной ферментной терапии для лечения дефицита ENPP1. Фармакокинетический и фармакодинамический профиль, а также терапевтический эффект INZ-701 исследовали на мышах *Enpp1^{asj/asj}* — мышинной модели дефицита ENPP1. Мыши *Enpp1^{asj/asj}* имеют неопределяемый уровень PPI в плазме, более низкие уровни фосфата в плазме и более высокие уровни FGF23 по сравнению с мышами дикого типа. У мышей *Enpp1^{asj/asj}*, получающих ускоренную диету с высоким содержанием фосфатов и низким содержанием магния, быстро развиваются клинические признаки, включая обезвоживание, грубую шерсть, прижатые уши, окоченевшие задние конечности и сгорбленную спину. Мыши *Enpp1^{asj/asj}*, получавшие терапию, имели перечисленные клинические признаки в сочетании с тяжелой эктопической кальцификацией во множественных тканях и костных дефектах — характеристики клинического фенотипа, наблюдаемые у пациентов с генерализованной артериальной кальцификацией и аутосомно-рецессивного гипофосфатемического рахита 2-го типа. Авторы показали стойкий ответ PPI в течение более 3 дней после однократного приема INZ-701. Лечение мышей с дефицитом ENPP1 через день INZ-701 в течение 8 нед восстанавливало циркулирующие уровни PPI, предотвращало патологическую кальцификацию во всех тестируемых органах, восстанавливало рост и костные дефекты и снижало смертность.

K. Kawai и соавт. (2022) [25] делают вывод, что у одних детей с генерализованной артериальной кальцификацией в редких случаях наблюдается спонтанная регрессия с возрастом, в то время как у других, которые доживают до зрелого возраста, часто наблюдаются скелетно-мышечные (остеоартрит и оссификация межкостной мембраны) и другие осложнения. Авторы считают, что идеальной терапии для разрешения артериальной кальцификации при генерализованной артериальной кальцификации до сих пор не существует. Бисфосфонаты используются для лечения пациентов с генерализованной

артериальной кальцификацией; при этом наблюдаются положительные результаты. Заместительная ферментная терапия рекомбинантным ENPP1, предотвращающая кальцификацию артерий, пролиферацию интимы, снижающая артериальную гипертензию и смертность в эксперименте на мышинных моделях дефицита ENPP1, признается перспективной, дает надежду на улучшение прогноза у больных с генерализованной артериальной кальцификацией.

Исходы генерализованной артериальной кальцификации

У младенцев и детей с генерализованной артериальной кальцификацией 1-го и 2-го типов с патогенными вариантами в генах *ENPP1* или *ABCC6* полное или неполное разрешение генерализованной артериальной кальцификации может быть как спонтанным, так и результатом лечения бисфосфонатами [1, 4, 9, 10, 14, 20–22]. При генерализованной артериальной кальцификации описывают внутриутробную смерть плода и мертворожденность, летальные исходы у новорожденных, грудных и детей раннего возраста с тяжелым течением вследствие криза артериальной гипертензии, церебрального инсульта, кардиогенного шока, сердечной, дыхательной и полиорганной недостаточности, острого повреждения почек. Летальные исходы констатируют у детей с генерализованной артериальной кальцификацией вследствие мутаций гена *ENPP1* в 40% случаев и вследствие мутаций гена *ABCC6* в 10% случаев [1, 4, 10, 15, 16, 20, 25].

Заключение

Генерализованная артериальная кальцификация — редкая болезнь с аутосомно-рецессивным типом наследования. В результате достижений генетики установлен патогенез заболевания: 1-й тип генерализованной артериальной кальцификации развивается вследствие мутаций гена *ENPP1*, 2-й тип — вследствие мутаций гена *ABCC6*.

Клинический фенотип тяжелой генерализованной артериальной кальцификации характеризуется кальцификацией артерий и стенозом крупных и средних артерий (аорты, коронарных, легочных, церебральных, сонных, селезеночных, печеночных, брыжеечных, почечных, позвоночных, поджелудочной и надпочечниковых желез), а также внесосудистыми кальцификатами, угрожающей жизни стабильно тяжелой артериальной гипертензией с высокой смертностью младенцев вследствие криза артериальной гипертензии, церебрального инсульта, инфаркта миокарда, сердечной, дыхательной и полиорганной недостаточности, острого повреждения почек. Данные литературы свидетельствуют, что терапия бисфосфонатами приводит к уменьшению или полному разрешению артериальной кальцификации и увеличению эластичности сосудистой стенки, снижению артериальной гипертензии у детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- OMIM. <https://www.omim.org/entry/208000?search=Arterial%20calcification%20generalized%20of%20infancy&highlight=%28generalised%7Cgeneralized%29%20arterial%20calcification%20infancy%20of>. / Активна на 11.11.2023
- <https://www.omim.org/entry/614473?search=Arterial%20calcification%20generalized%20of%20infancy&highlight=%28generalised%7Cgeneralized%29%20arterial%20calcification%20infancy%20of>. / Активна на 11.12.2023
- ORPHA. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Classif_Simple.php?lng=EN / Активна на 11.11.2023
- Ferreira C.R., Kintzinger K., Hackbarth M.E., Botschen U., Nitschke Y., Mughal M.Z. et al. Ectopic Calcification and Hypophosphatemic Rickets: Natural History of ENPP1 and ABCC6 Deficiencies. *J Bone Miner Res* 2021; 36(11): 2193–2202. DOI: 10.1002/jbmr.4418
- Zimmerman K., Liu X., von Kroge S., Stabach P., Lester E.R., Chu E.Y. et al. Catalysis-Independent ENPP1 Protein Signaling Regulates Mammalian Bone Mass. *J Bone Miner Res* 2022; 37(9): 1733–1749. DOI: 10.1002/jbmr.4640
- Shimada B.K., Pomozi V., Zoll J., Kuo S., Martin L., Le Saux O. ABCC6, Pyrophosphate and Ectopic Calcification: Therapeutic Solutions. *Int J Mol Sci* 2021; 22(9): 4555. DOI: 10.3390/jms22094555
- Boyce A.M., Gafni R.I., Ferreira C.R. Generalized Arterial Calcification of Infancy: New Insights, Controversies, and Approach to Management. *Curr Osteoporos Rep* 2020; 18(3): 232–241. DOI: 10.1007/s11914-020-00577-4
- Pu L., Dai X., Liu H., Li L., Zhao F., Chen J. Prenatal diagnosis of generalized arterial calcification of infancy in the second trimester. *Prenat Diagn* 2022; 42(12): 1538–1544. DOI: 10.1002/pd.6245
- Hailu S.S., Derbew H.M., Hailemeriam T. Generalized arterial calcification of infancy in a neonate with acute kidney injury: A rare case report. *Radiol Case Rep* 2023; 18(10): 3376–3379. DOI: 10.1016/j.radcr.2023.07.019
- Rutsch F., Böyer P., Nitschke Y., Ruf N., Lorenz-Depierreux B., Wittkamp T. et al. GACI Study Group. Hypophosphatemia, hyperphosphaturia, and bisphosphonate treatment are associated with survival beyond infancy in generalized arterial calcification of infancy. *Circulation: Cardiovasc Genet* 2008; 1(2): 133–140. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.797704
- Lorenz-Depierreux B., Schnabel D., Tiosano D., Häusler G., Strom T.M. Loss-of-function ENPP1 mutations cause both generalized arterial calcification of infancy and autosomal-recessive hypophosphatemic rickets. *Am J Hum Genet* 2010; 12; 86(2): 267–272. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.01.006
- Lu P., Chen J., Chen M., Wang L., Xiang D., Yin J. et al. Case report: A rare homozygous variation in the *ENPP1* gene, presenting with generalized arterial calcification of infancy in a Chinese infant. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1105381. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1105381
- Grosyeux C., Jourdan L., Jellimann J.M., Grandmougin A., Bronner M., Lambert L. et al. ENPP1 homozygous stop-loss variant causing generalized arterial calcifications of infancy: About a severe neonatal clinical case. *Eur J Med Genet* 2023; 66(8): 104803. DOI: 10.1016/j.ejmg.2023.104803
- Mercurio S.A., Chunn L.M., Khursigara G., Nester C., Wray K., Botschen U. et al. ENPP1 deficiency: A clinical update on the relevance of individual variants using a locus-specific patient database. *Hum Mutat* 2022; 43(12): 1673–1705. DOI: 10.1002/humu.24477
- Chunn L.M., Bissonnette J., Heinrich S.V., Mercurio S.A., Kiel M.J., Rutsch F. et al. Estimation of ENPP1 deficiency genetic prevalence using a comprehensive literature review and population databases. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 421. DOI: 10.1186/s13023-022-02577-2
- Nitschke Y., Baujat G., Botschen U., Wittkamp T., du Moulin M., Stella J. et al. Generalized arterial calcification of infancy and pseudoxanthoma elasticum can be caused by mutations in either ENPP1 or ABCC6. *Am J Hum Genet* 2012; 90(1): 25–39. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.11.020
- Făgărășan A., Liliana Gozar L., Ghiragosian S.-E., Murariu M., Pop M., Crauciuc A. et al. Severe early-onset manifestations of generalized arterial calcification of infancy (mimicking severe coarctation of the aorta) with *ABCC6* gene variant — Case report and literature review. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 1032519. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1032519
- Springman A., Forde B., Tolusso L., DeFranco E., Swarr D.T. Twin-twin transfusion syndrome recipient with arterial calcification and heterozygous variant in *ABCC6*: Evidence of a gene-environment interaction? *Prenat Diagn* 2023; 43(8): 1092–1095. DOI: 10.1002/pd.6396
- Ramjan K.A., Roscioli T., Rutsch F., Sillence D., Munns C.F. Generalized arterial calcification of infancy: treatment with bisphosphonates. *Nature clinical practice. Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5(3): 167–172. DOI: 10.1038/ncpendmet1067
- Ferreira C.R., Ziegler S.G., Gupta A., Groden C., Hsu K.S., Gahl W.A. Treatment of hypophosphatemic rickets in generalized arterial calcification of infancy (GACI) without worsening of vascular calcification. *Am J Med Genet A* 2016; 170A(5): 1308–1311. DOI: 10.1002/ajmg.a.37574
- Akhtar Ali S., Ng C., Votava-Smith J.K., Randolph L.M., Pitukche-ewanont P. Bisphosphonate therapy in an infant with generalized arterial calcification with an *ABCC6* mutation. *Osteoporos Int* 2018; 29(11): 2575–2579. DOI: 10.1007/s00198-018-4639-x
- Саевкова Н.Д., Аничкова И.В., Левиашвили Ж.Г., Осипова О.С., Карпова Т.В., Имаева Л.Р. и др. Генерализованная артериальная кальцификация у младенцев: клиническое наблюдение. *Нефрология* 2016; 20(3): 96–107. [Savenkova N.D., Anichkova I.V., Leviashvili Zh.G., Osipova O.S., Karpova T.V., Imaeva L.R. et al. Generalized arterial calcification in infants: clinical observation. *Nefrologiya* (Saint-Petersburg) 2018; 97(3): 133–141. (in Russ.)]
- Khan T., Sinkevicius K.W., Vong S., Avakian A., Leavitt M.C., Malanson H. et al. ENPP1 enzyme replacement therapy improves blood pressure and cardiovascular function in a mouse model of generalized arterial calcification of infancy. *Dis Model Mech* 2018; 8: 11(10): dmm035691. DOI: 10.1242/dmm.035691
- Cheng Z., O'Brien K., Howe J., Sullivan C., Schrier D., Lynch A. et al. INZ-701 Prevents Ectopic Tissue Calcification and Restores Bone Architecture and Growth in ENPP1-Deficient Mice. *J Bone Miner Res* 2021; 36(8): 1594–1604. DOI: 10.1002/jbmr.4315
- Kawai K., Sato Y., Kawakami R., Sakamoto A., Cornelissen A., Mori M. et al. Generalized Arterial Calcification of Infancy (GACI): Optimizing Care with a Multidisciplinary Approach. *J Multidiscip Healthc* 2022; 1(15): 1261–1276. DOI: 10.2147/JMDH.S251861

Поступила: 27.03.24

Received on: 2024.03.27

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.