

Н.Н. Кораблева¹, Е.В. Берестнев¹, С.М. Киселев², Н.Ф. Чипсанова²¹ Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, Сыктывкар, Российская Федерация² Клинический кардиологический диспансер, Сыктывкар, Российская Федерация

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая: литературный обзор и описание клинического случая

Контактная информация:

Кораблева Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии медицинского института Сыктывкарского государственного университета им. Питирима Сорокина

Адрес: 167001, Сыктывкар, Октябрьский пр., 55, тел.: +7 (8212) 390-413, e-mail: kemcard@yandex.ru

Статья поступила: 22.07.2022, принята к печати: 16.12.2022

Обоснование. Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) — это генетическое заболевание из группы гетеротопических оссификаций, ассоциированное с мутацией в гене ACVR1/ALK2. ФОП характеризуется прогрессирующей гетеротопической эндохондральной оссификацией соединительной ткани, возникающей в постнатальном периоде, вследствие чего происходит формирование качественно нормальной кости во внескелетных участках. Для заболевания типична врожденная деформация больших пальцев стоп. Клиническая картина характеризуется обострениями, которые, как правило, вызваны травмой или вирусной инфекцией. При обострениях наблюдается формирование гетеротопического оссификата. Этиологического лечения ФОП не разработано. В терапии используют системные глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), стабилизаторы мембран мастоцитов, антилейкотриеновые препараты и бисфосфонаты. **Описание клинического случая.** Ребенок родился с врожденной деформацией больших пальцев стоп, характерной для ФОП. Дебют заболевания отмечен в возрасте 2 лет 8 мес с опухолевидного болезненного образования в области шеи. Было заподозрено онкологическое (лимфопролиферативное) заболевание, однако биопсия ткани из очага поражения наличия злокачественного новообразования не подтвердила. Ребенок консультирован детским ревматологом, которым был установлен диагноз ФОП. Иницирована терапия этанерцептом и золедроновой кислотой, однако впоследствии этанерцепт был отменен. На данный момент ребенок получает инфузии золедроновой кислоты 2 раза в год и ежедневно НПВП. **Заключение.** Трудности диагностики ФОП обусловлены спорадичностью болезни и схожестью клинической картины с другими заболеваниями. Подозрение злокачественного новообразования вынуждает проводить биопсию, которая крайне нежелательна при ФОП в связи с высоким риском ятрогенных осложнений.

Ключевые слова: клинический случай, фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая, оссифицирующий миозит, орфанные заболевания, гетеротопическая оссификация, ревматология

Для цитирования: Кораблева Н.Н., Берестнев Е.В., Киселев С.М., Чипсанова Н.Ф. Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая: литературный обзор и описание клинического случая. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(6S):558–569. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2482>

ВВЕДЕНИЕ

Группа гетеротопических оссификаций представлена орфанными генетическими заболеваниями, протекающими с формированием эктопического скелета [1]. Одно из таких заболеваний — фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) (OMIM #135100, *102576), редкое генетическое заболевание с аутомно-доминантным типом наследования. Заболевание характеризуется дисрегуляцией клеточной дифференцировки и протекает с врожденной деформацией больших пальцев нижних конечностей, прогрессирующей гетеротопической эндохондральной оссификацией соединительной ткани, возникающей в постнатальном периоде, с формированием качественно нормальной кости во внескелетных участках [2]. В качестве синонимов ФОП используют такие наименования болезни, как «прогрессирующий оссифицирующий миозит», «болезнь каменного человека», «параоссальная гетеротопическая оссификация» и «болезнь Мюнхеймера». Основная цель перечисленных наименований — указать на прогрессирующее превращение мышечной ткани в костную.

Первые случаи ФОП были описаны G. Patin в 1692 г. [3] и J. Freke в 1739 г. [4]. В 1918 г. J. Rosenstirn представил результаты обзора обширной медицинской литературы, описав 115 случаев болезни [5]. Впервые данное заболевание было названо «прогрессирующий оссифицирующий миозит», что указывало на мышечное воспаление, которое постепенно переходит на кости [6], однако позже было установлено, что данный процесс затрагивает также соединительную ткань, а именно капсулу сустава [7], связки и фасции, вследствие чего название заболевания было пересмотрено, и в 1970 г. V. McKusick предложил наименование «фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая» [8]. В России первое описание клинических случаев ФОП датировано 2014 г.: Н.А. Коваленко-Клычкова и соавт. [9] опубликовали обзор литературы и анализ пяти клинических случаев у детей с дебютом заболевания в различные возрастные периоды — от 10 мес до 16 лет. О.А. Антелава и соавт. [10] описали клинический случай ФОП у 47-летнего пациента с дебютом в дошкольном возрасте. Отечественными стоматологами разработаны

и внедрены новые методы диагностики и терапии стоматологических проблем у больных с ФОП [11, 12].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ФОП

По данным на 2001 г., в мире было зарегистрировано менее 200 больных с ФОП [13]. В 2008 г. насчитывалось уже около 700 верифицированных случаев [14]. Тем не менее, ФОП остается одним из самых редких заболеваний, описанных в литературе [13]. По оценкам международных экспертов, его распространенность в 2011 г. составляла 1 случай на 2 млн населения [15]. Популяционная частота ФОП составляет 0,61 случая на 1 млн населения (1 случай на 1,65 млн населения) [16]. Предрасположенность к ФОП в разных этнических группах, расах и географических зонах ранее не изучалась. По некоторым данным, риск развития ФОП выше у мужчин (соотношение мужчины/женщины — 4 : 1) [1].

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРИРОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Ключевым звеном патогенеза ФОП является сигнальный путь костного морфогенетического белка (bone morphogenetic protein; BMP), стимулирующего остеогенез путем связывания с рецепторами активина 1-го типа (кодируется геном *ACVR1*) и BMP 1-го типа. В 2006 г. F. Kaplan и соавт., проведя секвенирование ДНК у пациентов с ФОП, во всех случаях выявили патогенный аллель в активационном домене Gly-Ser гена рецептора активина 1A / активин-подобной киназы 2 (*ACVR1/ALK2*) [17]. Позднее S. Chakalakal и соавт. (2012) установили, что ФОП возникает также и в результате патогенного варианта в гене *ACVR1/ALK2*, по причине чего происходит замена гистидина на аргинин в кодоне 206 [18].

L. Mao и соавт. (2013), изучая матриксную металлопротеиназу 10 (matrix metalloproteinase 10, MMP-10) в мышечной ткани больных с ФОП, показали, что MMP-10 стимулирует дифференцировку миобластов в остеобласты посредством взаимодействия с сигнальным путем BMP [19]. F. Giacopelli и соавт. (2013) обнаружили, что

транскрипционные факторы Egr-1, Egr-2, ZBTB7A/LRF, Hey-1 и Sp-1 регулируют промотор *ACVR1* посредством связывания с регионом -762/-308 [20]. Кроме того, было установлено, что ключевым медиатором гена *ACVR1* может быть подтип микро-РНК miR-148a [21].

Наследование патогенного варианта гена *ACVR1/ALK2* происходит аутосомно-доминантным путем, ген может наследоваться как по материнской, так и по отцовской линии; отмечается материнский мозаицизм [22]. Во всем мире описано менее 10 семей сотягощенной наследственностью по ФОП, где от заболевания страдали не только дети, но и внуки [23]. Вместе с тем большинство случаев болезни являются спорадическими [6].

МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ НЕОКОСТИ ПРИ ФОП

В первых исследованиях патогенеза ФОП изучали, как правило, факторы, контролирующие дифференцировку плюрипотентных и олигопотентных клеток в остеобласты, тогда как последние исследования сфокусированы на изучении сигнального пути BMP и идентификации клетко-предшественников, ответственных за эктопическое формирование костей [24]. В результате было установлено, что при ФОП происходит медленная локальная фибробластическая пролиферация [18]. Лимфоцитарный инфильтрат, состоящий из макрофагов и фибробластов, образуется в дебюте формирования нового оссификата, который затем трансформируется в участки соединительной ткани с ядром оссификации, в котором происходит дифференцировка остеобластов, остеоцитов и остеокластов [18]. По данным гистологических исследований биоптатов кожно-мышечного лоскута установлено преобладание мышечной и подкожной соединительной тканей с мононуклеарной инфильтрацией и обширной пролиферацией фибробластов, замещающих поврежденные в месте травмы мышечные волокна, что приводит к появлению участков новообразованной костной ткани. В центре данного инфильтрата обнаруживаются фиброзная, костная и хрящевая ткани, также имеются данные об обнаружении эндохондральной оссификации в пораженных областях [18].

Natalya N. Korableva¹, Evgeniy V. Berestnev¹, Sergey M. Kiselyov², Natalya F. Chipsanova²

¹ Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russian Federation

² Clinical Cardiology Dispensary, Syktyvkar, Russian Federation

Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Literature Review and Case Report

Background. *Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a genetic disease of the heterotopic ossification group associated with the mutation in ACVR1/ALK2 gene. FOP is characterized by progressive heterotopic endochondral ossification of connective tissue that occurs in postnatal period. It leads to formation of qualitatively normal bone in extraskeletal areas. Congenital hallux deformity is typical for this disease. The clinical picture is characterized by aggravations that are usually caused by trauma or viral infections. Formation of Heterotopic ossification can be observed during aggravations. There is no etiological treatment for FOP. Systemic glucocorticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs), mast cell stabilisers, antileukotriene drugs and bisphosphonates can be used in these patients. Clinical case description.* The child was born with congenital hallux deformity typical for FOP. The disease onset was noted at the age of 2 years 8 months with a tumor-like painful mass on the neck. Oncological (lymphoproliferative) disease was suspected but biopsy from the lesion did not confirm its malignant nature. The child was consulted by pediatric rheumatologist who has diagnosed FOP. Etanercept and zoledronic acid were administrated, though etanercept was later discontinued. For now, the child receives zoledronic acid infusions 2 times per year and daily NSAIDs. **Conclusion.** The difficulties in FOP diagnosing are associated to its sporadic nature and clinical picture similarity to other diseases. Suspected malignancy leads to biopsy that is highly undesirable in FOP patients due to high risk of iatrogenic complications.

Keywords: clinical case, fibrodysplasia ossificans progressiva, myositis ossificans, orphan diseases, heterotopic ossification, rheumatology

For citation: Korableva Natalya N., Berestnev Evgeniy V., Kiselyov Sergey M., Chipsanova Natalya F. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Literature Review and Case Report. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6S):558–569. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2482>

Дифференцировка мезенхимальных клеток в костеобразующие (так называемые остеопрогениторные клетки; в большом количестве присутствуют в скелетных мышцах и соединительной ткани [25]) происходит в ответ на стимуляцию BMP — члена суперсемейства белков (> 40), обозначаемых как «трансформирующий фактор роста» (transforming growth factor; TGF). Белки суперсемейства TGF участвуют в росте и дифференцировке клеток, а также ответственны за механизмы постфетального остеогенеза [26]. В свою очередь, белки семейства BMP участвуют в эмбрио- и органогенезе, включая скелетогенез тканей челюстно-лицевой области и зубов [27]. Доказана роль белков BMP-2, BMP-4, BMP-6 в стимуляции остеобластической дифференцировки [27].

У пациентов с ФОП синтезируется большое количество BMP-4 и минимальное — его антагонистов (ноггин (noggin), гремлин (gremlin), хордин (chordin) и фоллистатин) [28], что, вероятно, является генетической особенностью. BMP-4 — это протеин, синтезируемый клетками скелетных мышц, а также клетками мягких тканей (соединительной и периферических нервов) в местах их повреждения [28]. В нормальных условиях, при действующем механизме отрицательной обратной связи, BMP-4 стимулирует выработку некоторых своих антагонистов (ноггин и гремлин), что приводит к прерыванию паттерна дифференцировки костной ткани. У пациентов с ФОП из-за минимального количества антагонистов и избытка BMP-4 паттерн дифференцировки костной ткани не прерывается [28]. Таким образом, патологический аллель в гене, ответственном за синтез BMP-4, приводит к дисрегуляции сигнальных путей BMP (сильных индукторов эндохондрального остеогенеза), что способствует формированию неокости [24].

ACVR1/ALK2 является одним из четырех рецепторов типа I, которые опосредуют сигнализацию BMP [29]. В ответ на связывание рецептора с лигандом эти рецепторы фосфорилируют молекулы сигнальной трансдукции, регулирующие цитоплазматическую экспрессию или репрессию генов-мишеней [30]. ACVR1 экспрессируется во многих тканях, включая скелетные мышцы и хрящи,

что соответствует локализации очагов гетеротопической оссификации при ФОП [30]. Это указывает на гиперактивность сигнального пути BMP как основную причину эктопического хондрогенеза и остеогенеза, происходящих при ФОП. Согласно F. Kaplan и соавт. [31], патогенный вариант в гене ACVR1/ALK2 согласуется с вышеуказанными особенностями гиперактивного сигнального пути BMP в клетках пациентов с ФОП и обуславливает как постнатальную гетеротопическую оссификацию, так и скелетные деформации, обнаруживаемые при этом заболевании. Патологический вариант в гене ACVR1/ALK2 повышает чувствительность рецептора ACVR1 к BMP, который, в свою очередь, изменяет дифференцировку клеток-предшественников соединительной ткани [31]. Более того, на ранних стадиях поражения при ФОП в процесс могут быть вовлечены стромальные клетки, которые локально преобразуются в сосудистые клетки, сохраняя потенциал дифференцироваться по пути эндохондральной оссификации при наличии патологического варианта гена, ассоциированного с развитием ФОП [31].

Поскольку травма тканей у пациентов с ФОП вызывает костную метаплазию, биопсия проводится крайне редко и только до установления диагноза ФОП. Гетеротопическая кость у больных ФОП формируется через эндохондральную лимфоцитарную инфильтрацию и деградацию мышц, затем она проходит стадии фибропролиферации и ангиогенеза, а затем непосредственно формируются хрящ или кость [31]. Гистологически начальные проявления болезни характеризуются интенсивной периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией Т- и В-клетками [17]. Последующая миграция мононуклеарных воспалительных клеток предшествует распространенному мышечному некрозу [17]. После короткой воспалительной фазы наступает интенсивная фибропролиферативная реакция, связанная с ангиогенезом и неоваскуляризацией [17]. По мере прогрессирования поражения фибропролиферативная ткань подвергается аваскулярной конденсации в хрящ, после чего следует фаза реваскуляризации и остеогенеза в характерном процессе эндохондральной оссификации [17]. Возникающая в результате гетеротопическая оссификация состоит из нормальной зрелой пластинчатой кости с гистологическими элементами костного мозга. В некоторых аспектах (например, образование скелетогенного островка с последующими формированием органической матрицы костной ткани и кальцификацией межклеточного вещества) гетеротопическое образование кости при ФОП похоже на образование кости во время эмбрионального остеогенеза или регенерации кости при переломах в постнатальном периоде жизни [32]. Вместе с тем при эмбриональной индукции остеогенеза отсутствуют признаки воспаления, а в очагах остеогенеза при переломах — лимфоцитарные воспалительные клетки [32].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ФОП

ФОП является наиболее инвалидизирующим состоянием эктопического скелетогенеза [33]. При рождении дети с ФОП выглядят абсолютно здоровыми, за исключением врожденной деформации больших пальцев ног (рис. 1). Как правило, в течение первых 10 лет жизни у детей возникают спорадические эпизоды болезненных припухлостей мягких тканей или обострения ФОП (англ. flare-ups) [33], которые часто принимают за опухоли [34]. Некоторые обострения могут спонтанно регрессировать, однако чаще всего они вызывают трансформацию скелетных мышц, сухожилий, связок, фасций и апоневрозов посредством эндохондральной оссификации в гетерото-

Рис. 1. Характерные для ФОП пороки развития больших пальцев ног и *hallux valgus*

Fig. 1. FOP-specific hallux deformities and *hallux valgus*



Источник: Pignolo R. и соавт. [1]. Фотография распространяется в соответствии с условиями открытой лицензии CC-BY 2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>). Source: Pignolo R. et al. [1]. The photo is distributed according to the provision of public license CC-BY 2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>).

пический оссификат (рис. 2), который охватывает суставы, вызывая их анкилоз [35].

Гетеротопическая оссификация дебютирует, как правило, в дорсальной, аксиальной, краниальной и проксимальных областях тела, а затем в вентральной, аппендикулярной, каудальной и дистальной областях [36]. Попытки удаления образовавшейся гетеротопической кости приводят к новым, более выраженным обострениям [1]. Новые обострения могут быть вызваны механической травмой, открытым и закрытым повреждением мягких тканей, растяжением мышц, перенапряжением и усталостью, внутримышечными инъекциями, инъекциями при проведении стоматологических процедур, падением (кататравма) и гриппоподобными заболеваниями [1]. Иммобилизация пациентов носит кумулятивный характер, и большинство из них оказываются прикованными к инвалидному креслу уже к концу второго десятилетия жизни [1].

Диафрагма, язык, глазодвигательные мышцы, а также миокард и гладкая мускулатура не вовлекаются в гетеротопическую оссификацию при ФОП [37]. Вместе с тем на ранних стадиях болезни может быть обнаружена ригидность шеи, предшествующая появлению очагов гетеротопической оссификации этой локализации [37]. Аномалии шейного отдела позвоночника включают в себя крупные оссификаты по задней поверхности, высокие и узкие тела позвонков, слияние фасеточных суставов между C2 и C7 [37]. Шейный отдел позвоночника часто анкилозируется в раннем возрасте [38]. Другими особенностями скелета, ассоциированными с ФОП, помимо коротких и деформированных больших пальцев ног, являются клинодактилия, короткая и широкая шейка бедра [39], проксимальные медиальные остеохондромы большеберцовой кости [40].

Прогрессирующая иммобилизация может развиваться на фоне значительной потери массы тела вследствие анкилозирования челюсти, а также сопровождаться развитием пневмонии и правожелудочковой сердечной недостаточности в результате синдрома дыхательной недостаточности, ассоциированного с деформацией грудного отдела позвоночника и грудной клетки [41]. При обострениях ФОП может наблюдаться отек конечностей, в том числе выраженный, способный привести к вено-судистой компрессии нервов и лимфатических сосудов. У некоторых пациентов с ФОП с вовлечением нижних конечностей имеются венозный застой и/или лимфедема. В таких случаях необходима дифференциальная диагностика с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Отек конечностей трудно поддается лечению [1]. Снижение слуха обычно носит кондуктивный характер и может быть вызвано оссификацией среднего уха, но у некоторых пациентов нарушение слуха является нейросенсорным ввиду вовлечения в патологический процесс внутреннего уха, улитки и слухового нерва [42].

Среди пациентов с ФОП-подобными аномалиями (гетеротопической оссификацией и деформацией больших пальцев ног) часть имеет особенности, нетипичные для ФОП. Такие пациенты классифицируются как «ФОП-плюс» (классические признаки ФОП в сочетании с атипичными) и варианты ФОП (отсутствие деформаций больших пальцев стоп или тяжелый дефицит редукции пальцев стоп в эмбриогенезе, например трехпалость стоп). Атипичные признаки, ассоциированные с ФОП-плюс, включают в себя внутрисуставный синовиальный остеохондроматоз бедренных костей, дегенеративное поражение тазобедренных суставов, редкие и/или тонкие волосы на голове (симптом наиболее выражен на второй декаде жизни), легкие когнитивные нарушения, тяжелую

Рис. 2. Обширная гетеротопическая оссификация на спине у больного прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией

Fig. 2. Massive heterotopic ossification on the back of the patient with fibrodysplasia ossificans progressiva



Источник: Pignolo R. и соавт. [1]. Фотография распространяется в соответствии с условиями открытой лицензии CC-BY 2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>).

Source: Pignolo R. et al. [1]. The photo is distributed according to the provision of public license CC-BY 2.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>).

задержку роста, катаракту, отслойку сетчатки, детскую глаукому, краниофарингиому, персистенцию первичных (молочных) зубов во взрослом возрасте, анатомические аномалии мозжечка, диффузную церебральную дисфункцию с судорогами, полиостотическую фиброзную дисплазию, первичную аменорею, апластическую анемию, гипоспадию, церебральные каверномы [41].

ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ФОП

Активность щелочной фосфатазы, концентрации паратиреоидного гормона и маркеров функции почек (креатинин, мочевины, а также скорость клубочковой фильтрации) обычно в пределах референсных значений [43]. Однако у некоторых пациентов активность щелочной фосфатазы может повышаться во время новых эпизодов формирования гетеротопической кости [44]. Концентрация кальция и фосфатов в моче, как правило, в пределах референсных значений [43].

Характерными рентгенографическими признаками ФОП являются пороки развития суставов, особенно больших пальцев стопы (двухсторонняя вальгусная деформация, деформация первой плюсневой кости, отсутствие или сращение межфалангового сустава), а также оссификация мягких тканей [31]. При компьютерной и магнитно-резонансной томографии визуализируются параоссальные поражения, а также «молодые» очаги гетеротопической оссификации, при рентгенологическом исследовании — сформировавшиеся очаги оссификации [43]. Другие рентгенологические находки при ФОП — проксимальные медиальные остеохондромы больше-

берцовой кости (у 90% больных), синостоз позвонков шейного отдела (у 80%), широкие и короткие шейки бедренных костей (у 50%) [1, 31].

Молекулярно-генетическое тестирование является диагностическим инструментом, позволяющим верифицировать диагноз ФОП. Исследование проводится методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), выделенной из лимфоцитов периферической крови [31]. Патогномичным для ФОП является обнаружение гетерозиготного патологического аллеля 617G>A;R206H в цитоплазматическом домене ACVR1/ALK2 рецептора BMP 1-го типа [1].

КРИТЕРИИ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА ФОП

ФОП является клиническим диагнозом, который можно подтвердить или отклонить посредством молекулярно-генетического тестирования. Заболевание следует подозревать у детей с врожденной деформацией больших пальцев стоп, прогрессирующим отеком мягких тканей, узелками на голове и/или спине [45]. Биопсия мягких тканей может спровоцировать более выраженный рост оссификатов, поэтому ее следует избегать [46]. Окончательный диагноз требует генетического подтверждения с помощью молекулярно-генетического исследования и обнаружения патогенного аллеля или делеции в белково-кодирующей области гена ACVR1 [31]. Перед генетическим тестированием рекомендуется проконсультироваться с клиническим генетиком [46].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ФОП следует отличать от других генетических состояний, сопровождаемых гетеротопической оссификацией, в частности от прогрессирующей костной гетероплазии (ПКГ) — редкого генетического заболевания с прогрессирующей костной гетеротопией, кожной оссификацией, обычно дебютирующего в детстве и развивающегося вплоть до вовлечения подкожных и глубоких соединительных тканей, в том числе мышц и фасций, при отсутствии признаков, характерных для наследственной остеодистрофии Олбрайта (резистентность к паратормону — псевдогипопаратиреоз, гипокальциемия и обусловленные этими нарушениями тугоухость, тетания, катаракта, гипоплазия эмали зубов) [47, 48]. ФОП отличается от ПКГ врожденной деформацией больших пальцев ног, течением болезни с обострениями и отсутствием кожной оссификации [45].

Приобретенная ФОП обычно развивается после тяжелой травмы независимо от возраста, но редко у детей младшего возраста. Приобретенная гетеротопическая оссификация, как правило, возникает в параартикулярных мягких тканях или в местах тупой травмы либо локализованного повреждения [49]. ФОП часто неверно расценивается как агрессивный ювенильный фиброматоз, лимфедема или саркома мягких тканей [1]. Заболевания из группы гетеротопических оссификаций требуют особых подходов к терапии: например, оперативное вмешательство (в том числе с диагностической целью) является крайне нежелательной манипуляцией ввиду высокого риска оссификации участков, подвергшихся вмешательству [50].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ФОП

В настоящее время не существует методов терапии, позволяющих добиться регресса оссификации, ассоциированной с ФОП. Лечение направлено на предотвращение обострений и повышение качества жизни, в том

числе путем обучения и консультирования пациентов и их семей. Ведение детей с ФОП должно осуществляться после консультации с врачом, компетентным в отношении данного заболевания [46].

Согласно клиническим рекомендациям Международного клинического консорциума по прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии (2019) [46], медикаментозные препараты для терапии ФОП могут быть разделены на три класса. Класс I — препараты, широко применяемые для контроля симптомов обострений ФОП (отеки и болевой синдром): глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (см. таблицу). Класс II — препараты, применение которых теоретически обосновано действием на механизмы патогенеза ФОП, но одобрено для лечения других заболеваний: бисфосфонаты, стабилизаторы мембран мастоцитов, антилейкотриеновые препараты, специфические ингибиторы тирозинкиназы (см. таблицу). Препараты данного класса могут применяться с осторожностью, по решению врачебной комиссии. Класс III — незарегистрированные (экспериментальные) лекарственные средства: селективные ингибиторы сигнальной трансдукции ACVR1/ALK2, моноклональные антитела к активину А или ALK2 и гамма-агонисты рецепторов ретиноевой кислоты.

Перспективные направления терапии

Спустя 14 лет после открытия патогенного гена и в результате многочисленных исследований патогенетических механизмов заболевания было найдено несколько лекарственных мишеней для контроля над заболеванием [51]. В их числе блокировка пути ACVR1/ALK2, таргетное воздействие на MMP-10, а также воздействие на транскрипционные факторы и miR-148a [21, 52]. На данный момент проходят клинические испытания такие перспективные препараты, как агонист гамма-рецепторов ретиноевой кислоты (паловаротен), моноклональное антитело против активина А (саракатиниб), ингибитор mTOR (рапамицин) [53]. Описаны случаи экспериментального лечения заболевания ингибиторами интерлейкина 1 (анакинра и канакинумаб) с положительным эффектом терапии (достигнуто снижение частоты обострений ФОП) [54].

ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ ФОП

Ограничение инвазивных вмешательств

Биопсии и удаление оссификатов при ФОП противопоказаны, поскольку провоцируют агрессивную оссификационную реакцию мягких тканей [35]. Аналогично: коррекция деформаций часто приводит к дальнейшей оссификации и более выраженной потере подвижности [35]. Попытки резекции анкилоза височно-нижнечелюстного сустава были безуспешными и на данный момент не рекомендуются [55]. Сколиоз, приобретенный в результате заболевания, не подлежит хирургической коррекции, поскольку анкилозирование позвонков, особенно по задней поверхности, приводит к увеличению угла сколиотической деформации [53]. Однако быстро прогрессирующие деформации поясничного отдела позвоночника у детей в возрасте до 5 лет могут потребовать хирургического вмешательства для предотвращения усугубления деформации [56]. Пациенты, страдающие ФОП, имеют высокий риск возникновения осложнений при проведении анестезиологических пособий ввиду рестриктивного заболевания легких, синостоза шейных позвонков, ограниченного доступа к ротовой полости и нарушений ритма и проводимости сердца [46].

Таблица. Фармакологические препараты, используемые в терапии ФОП (адаптировано с сокращениями и дополнениями из [46])
Table. Pharmacological drugs used in FOP treatment (adapted with abbreviations and additions from [46])

Фармакологическая группа	МНН	Предполагаемый механизм действия	Дозирование	Особые указания*
ГКС	Преднизолон	Подавляет рекрутинг лимфоцитов и макрофагов, а также тканевую инфильтрацию; оказывает противовоспалительный эффект; противодействует припухлости и отеку, особенно при локализации процесса в области челюсти, горла и крупных суставов, за счет ингибирования провоспалительных цитокинов	В течение первых 24 ч после воздействия триггера — инициировать терапию в дозах 1–2 мг/кг (максимальная дозировка — 100 мг/сут) в течение 3–4 сут; при рецидиве, возникающем после окончания применения, следует продлить курс еще на 4 сут. В стационарных условиях возможно внутривенное введение в дозе 20–30 мг/кг (максимальная дозировка — 1000 мг/сут) — 3 введения через день	Контроль побочных эффектов
	Индометацин	Противовоспалительное и антиангиогенное действие; симптоматический контроль во время обострения; профилактика обострений путем ингибирования провоспалительных цитокинов	Дети: 2–4 мг/кг/сут перорально или 150–200 мг/сут (выбрать меньшую дозу), разделенные на 3 приема. Взрослые: 50 мг перорально 3 раза/сут или 75 мг 2 раза/сут для пролонгированного препарата	В возрасте до 14 лет — по показаниям off-label
НПВП	Целекоксиб		Дети и взрослые: 100–200 мг 2 раза в день. При обострении максимальная антиангиогенная доза — 6 мг/кг. Максимальная суточная доза для длительного приема — 400 мг/сут	В возрасте до 18 лет — по показаниям off-label. Контроль функции печени, почек, артериального давления. Противопоказан при аллергии на сульфонамиды, а также при аспириновой бронхальной астме
	Ибупрофен		Дети: 10 мг/кг перорально каждые 6 ч. Взрослые: 200–800 мг перорально каждые 6 ч	Особых указаний нет
Стабилизатор мембран мастоцитов	Кромолин	Подавляет дегрануляцию мастоцитов	Дети до 2 лет: 20 мг/кг/сут в 4 приема. Дети 2–12 лет: 100 мг 4 раза/сут. Дети старше 12 лет и взрослые: 200 мг 4 раза/сут	Хороший профиль безопасности, однако плохо попадает в системный кровоток
Антилейкотриеновый препарат	Монтелукаст	Блокирует провоспалительные медиаторы, проявляет синергизм с НПВП	Дети 2–5 лет: 4 мг. Дети 6–14 лет: 5 мг. Дети старше 14 лет и взрослые: 10 мг	Применяется 1 раз/сут на ночь
Бисфосфонаты	Памидроновая кислота	Антиангиогенный и противовоспалительный эффекты. Ингибиторы ранних ангиогенных фибропролиферативных поражений. Профилактика ремоделирования костей нормотопического скелета на фоне длительной терапии ГКС	Дети до 3 лет: 0,75 мг/кг/сут в течение 3 сут. Дети от 3 лет и взрослые: 1 мг/кг/сут в течение 3 сут. Курс инфузий повторяется не более 4 раз в год. В первые сутки первого цикла вводится 1/2 требуемой дозы. Длительность каждой инфузии — 4–5 ч	Вводятся в/в капельно. Возможен гриппоподобный синдром, купировать ацетаминофеном. Противопоказаны при гипокальциемии. Рекомендуется прием кальция и витамина D на постоянной основе. Описаны единичные случаи остеопетроза и остеонекроза нижней челюсти, ассоциированные с бисфосфонатами. Перед каждым курсом инфузий необходимы контроль концентраций кальция, фосфора, креатинина и мочевины, активности щелочной фосфатазы, а также общий анализ крови
	Золедроновая кислота		В возрасте до 18 лет — по показаниям off-label. Вводится 4 мг в/в капельно в течение 30 мин. Интервал между инфузиями — 3–6 мес (определяется лечащим врачом)	

Примечание. МНН — международное непатентованное наименование, ГКС — глюкокортикостероиды, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, <*> — графа «Особые указания» добавлена авторами с целью уточнения применения препаратов в педиатрической практике (юридические аспекты, особенности фармакокинетики).

Note. INN (МНН) — international nonproprietary name, GKS (ГКС) — glucocorticosteroids, NSAIDs (НПВП) — non-steroidal anti-inflammatory drug, <*> — “Special warnings” column was added by the authors in order to clarify the use of drugs in pediatric clinical practice (legal aspects, pharmacokinetics features).

Предотвращение падений

Падения могут привести к обострению ФОП. Стратегии по предотвращению падений включают ограничение деятельности, сопровождаемой высоким риском падений, установку поручней и других приспособлений в жилых помещениях, а также использование головных уборов с целью смягчения удара при падении [46].

Профилактика вирусных инфекций и вакцинация

Поскольку вирусные заболевания могут провоцировать обострения ФОП [57], следует соблюдать гигиенические стратегии профилактики вирусных инфекций [46]. Поскольку вакцинация может провоцировать обострения заболевания [57], рекомендации по проведению прививок разрабатываются индивидуально, в соответствии с потенциальной пользой и вредом конкретной вакцины для конкретного пациента. При этом необходимо учитывать риск провокации обострения, заражения вакциноуправляемым заболеванием и количество полученных пациентом доз конкретной вакцины до дебюта заболевания [46]. При необходимости иммунизации рекомендовано придерживаться следующих правил [46, 58]:

- вакцины не следует вводить во время и в течение 6–8 нед после обострения;
- вакцины не следует вводить вблизи пораженного (с оссификатами) сустава и/или мышцы;
- противопоказано внутримышечное введение вакцин.

В случае вакцинации против гриппа рекомендует- ся не использовать живую аттенуированную вакцину, инактивированную вакцину вводить подкожно, а также проводить иммунизацию лиц, ухаживающих за больными с ФОП (предпочтительна инактивированная вакцина) [46]. Спровоцировать обострение ФОП, гетеротопическую оссификацию и постоянную потерю подвижности пораженных суставов способны вакцины, содержащие дифтерийные и столбнячные анатоксины, поэтому их применение должно быть продиктовано только необходимостью предотвращения угрожающего жизни заболевания [46]. Обострения ФОП также могут быть спровоцированы вакцинами против гемофильной инфекции типа *b*, менингококковой инфекции серогрупп *A*, *C*, *W*, *Y*, пневмококковой конъюгированной вакциной [46]. Безопасность этих вакцин для пациентов с ФОП неясна. Доказательства эффективности внутримышечного введения вакцин против вируса папилломы человека и менингококковой инфекции типа *B* отсутствуют, тогда как подкожное введение является эффективным для вакцин против кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы, полиовируса. Тем не менее, эффективность модифицированных протоколов введения вакцин остается предметом обсуждения.

Профилактическая стоматологическая помощь

Перед любой стоматологической процедурой рекомендуется проконсультироваться с врачом-стоматологом, компетентным в вопросах ведения пациентов с ФОП [46]. Следует избегать использования местных анестетиков для стоматологических процедур [59]. Ребенок должен осматриваться стоматологом не реже 1 раза в 3 мес. Рекомендуется использовать зубную пасту с высоким содержанием фтора (особенно в регионах с низким содержанием фтора), применять фторсодержащий лак (для нанесения с помощью аппликаторов на высушенную поверхность зубов) два раза в год для детей с высоким риском развития кариеса. Также рекомендуется диета с низким содержанием сахара (кариесогенного продукта) [46].

Профилактика осложнений ФОП

Плановая оценка слуха

Дети с ФОП подвержены повышенному риску кондуктивной тугоухости. Пациентам с ФОП следует выполнять аудиометрию как минимум 1 раз в 2 года [46].

Здоровье респираторной системы

Деформация грудной клетки и сколиоз у больных с ФОП могут снижать экскурсию грудной клетки и изменять респираторную функцию легких. Стабильность респираторной системы у пациентов с ФОП необходимо поддерживать с помощью регулярной дыхательной гимнастики (например, практикуя пение и выполнение маневров форсированного выдоха) [46].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент А., мужского пола, в возрасте 11 лет 2 мес поступил в отделение кардиологии кардиологического диспансера в плановом порядке с целью динамического наблюдения и введения золедроновой кислоты. При поступлении жалоб активно не предъявлял.

Анамнез болезни

Дебют заболевания (опухолевидное образование по задней поверхности шеи справа) в возрасте 2 лет 8 мес. Консультирован хирургом, заподозрено злокачественное новообразование — лимфопролиферативное заболевание. Ребенок госпитализирован в отделение онкологии детской клинической больницы по месту жительства. Наличие лимфопролиферативного заболевания не подтверждено. При гистологическом исследовании образца, полученного из опухолевидного образования, обнаружены фиброзированная ткань. Лабораторно — обнаружены признаки гипопаратиреоза легкой степени тяжести. При рентгенологическом исследовании шейного отдела позвоночника выявлен синостоз тел позвонков C3–C4, C5–C6–C7 (врожденная деформация, характерная для ФОП). Ребенок консультирован ревматологом — была заподозрена прогрессирующая оссифицирующая дисплазия, мальчик переведен в профильное отделение для верификации диагноза и подбора терапии. Диагноз был подтвержден, инициирована терапия этанерцептом и золедроновой кислотой. Проведено одно введение этанерцепта, затем препарат отменен детским ревматологом федеральной клинической базы (при проведении очной консультации). Продолжено ежеквартальное введение золедроновой кислоты (2 мг), для чего ребенок госпитализировался на круглосуточное стационарное пребывание в кардиологический диспансер. В возрасте 3 лет 10 мес отмечено появление оссификата в поясничной области (слева, 5 см в диаметре). Через 4 мес подключен НПВП; получает по настоящее время. Через 2 года 8 мес на фоне применения бисфосфоната и НПВП отмечено появление кальцинатов на передней поверхности грудной клетки. В возрасте 7 лет 2 мес увеличена доза золедроновой кислоты до 4 мг ежеквартально, и через 6 мес режим введения был изменен — 4 мг 1 раз в 6 мес. На фоне данной схемы введения бисфосфоната в сочетании с НПВП образования новых оссификатов не регистрировалось. Ребенок получает базисную терапию ФОП по данной схеме по настоящее время.

Анамнез жизни

Известно, что мальчик от второй беременности (исход первой — самопроизвольное прерывание на ранних сроках), протекавшей на фоне хронической никотино-

вой интоксикации, от первых преждевременных родов на сроке 35 нед с длительным безводным периодом. Масса тела при рождении — 2600 г, длина тела — 47 см, оценка по APGAR — 8/9 баллов. Физическое развитие в периоде раннего детского возраста и далее: массоростовые показатели в пределах 75–95-го перцентилей; нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Из особенностей: врожденная деформация первых плюсневых костей (характерная для ФОП). Наследственность по патологии костно-мышечной системы и ревматологическим заболеваниям у родственников первой и второй линии родства неотягощена.

Физикальная диагностика

При поступлении в отделение кардиологии состояние удовлетворительное, рост — 143 см, масса тела — 36 кг (физическое развитие среднее, гармоничное). Телосложение правильное. Питание достаточное (индекс массы тела — 17,6; область средних величин). Кожа физиологической окраски и влажности. В легких дыхание везикулярное с частотой 24/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет, ЧСС — 90 уд./мин. Артериальное давление — 103/50 мм рт. ст. (25–50-й перцентили). Границы сердца не изменены. Живот мягкий, безболезненный. Признаки гепатоспленомегалии не обнаружены. Физиологические отправления не нарушены. Суставы интактны. Ограничение объема движений в поясничной области. Отмечается деформация первых пальцев стоп (подвывих плюснефалангового сустава, *hallux valgus*), а также клинодактилия вторых пальцев стоп (рис. 3). Пальпаторно определяются кальцинаты в левой аксиллярной области, в межлопаточных областях, в области поясницы слева, в области затылка, болезненный кальцинат в области левой лопатки, а также мелкие кальцинаты на волосистой части головы.

Предварительный диагноз

В дебюте клинической манифестации болезни исключено злокачественное лимфопролиферативное заболевание. По результатам гистологического исследования биоптата из опухолевидного образования заподозрен ювенильный агрессивный фиброматоз. Однако на основании клинических проявлений болезни (наличие врожденной деформации первых пальцев стоп и формирование очага гетеротопической оссификации) был установлен предварительный диагноз «фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая».

Лабораторно-инструментальные исследования

Общий анализ крови: все показатели в пределах возрастной нормы.

Общий анализ мочи: в пределах возрастной нормы.

Биохимический анализ крови: общеклинические показатели, а также активность креатинфосфокиназы, МВ-фракции креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, концентрации электролитов — в пределах референсных значений; С-реактивный белок — 2,84 мг/л (референсное значение — до 5 мг/л); тесты на ревматоидный фактор, антистрептолизин О и антинуклеарный фактор — отрицательные.

Эхокардиография (заключение): узкая дуга аорты, широкая поперечная трабекула в полости левого желудочка, недостаточность аортального клапана с регургитацией первой степени; фракция выброса левого желудочка (по Тейхольцу) — 74%.

УЗИ коленных суставов: синовит справа, выпот в верхнем завороте до 4,2 мм.

Рис. 3. Пациент А. с ФОП. Врожденная деформация первых пальцев стоп (подвывих плюснефалангового сустава, вальгусная деформация первого пальца стопы (*hallux valgus*)), а также клинодактилия вторых пальцев стоп

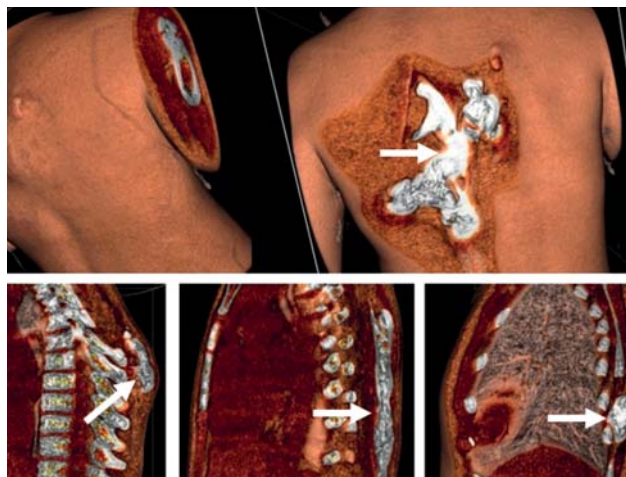
Fig. 3. Patient A. with FOP. Congenital hallux deformity (metatarsophalangeal joint subluxation, *hallux valgus*), and clinodactyly of second toes



Источник: Кораблева Н.Н. и соавт., 2022.
Source: Korableva N.N. et al., 2022.

Рис. 4. Оссификаты подкожно-жировой клетчатки и мышц (указаны стрелками) у ребенка с ФОП по данным компьютерной томографии с 3D-реконструкцией

Fig. 4. Ossifications in subcutaneous fat and muscle (marked with arrows) in the child with FOP according to 3D CT reconstruction



Источник: Кораблева Н.Н. и соавт., 2022.
Source: Korableva N.N. et al., 2022.

УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, голеностопных суставов: без особенностей.

Для детальной визуализации оссификатов выполнена компьютерная томография органов грудной клетки с захватом поясничного отдела позвоночника: легкие расправлены, пневматизация сохранена. Легочный рисунок не изменен. Корни не расширены, структурны. Центральные бронхиальные стволы проходимы, сегментарные бронхи прослеживаются, стенки ровные. Увеличения лимфоузлов средостения не определяется. Калибр крупных сосудов не увеличен. Выраженные сливные обызвествления подкожно-жировой клетчатки и мышц по задней и заднебоковым поверхностям спины начиная от нижней трети лопатки (рис. 4).

Консультации специалистов

Ребенок консультирован детским эндокринологом и детским кардиологом. В связи с низкими концентрациями паратиреоидного гормона и общего кальция установлен диагноз «гипопаратиреоз легкой степени тяжести». На основании данных эхокардиографического исследования

установлены наличие малой аномалии развития сердца — относительно узкой дуги аорты (градиент давления в нисходящей аорте 13 мм рт. ст.), а также недостаточность аортального клапана с регургитацией первой степени.

Клинический диагноз

Основной: Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая.

Сопутствующие: Гипопаратиреоз легкой степени тяжести без выраженных нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Малая аномалия развития сердца: относительно узкая дуга аорты. Недостаточность аортального клапана с регургитацией первой степени.

Динамика и исходы

Клинико-динамическое наблюдение за пациентом с момента верификации диагноза ФОРП позволяет выделить периоды наибольшей активности патологической оссификации — в возрасте 2 лет 8 мес обнаружен первый оссификат в области задней поверхности шеи справа и в течение 2 мес после проведения биопсии и в отсутствие терапии отмечено обострение в виде появления множественных очагов гетеротопической оссификации (левая подмышечная область, область левой лопатки, множественные очаги на волосистой части головы в затылочной области). На фоне применения бисфосфоната в сочетании с ингибитором фактора некроза опухоли альфа (одно введение) в течение 11 мес формирования новых очагов не отмечено. На фоне проводимой терапии золедроновой кислотой и НПВП (нимесулид) в течение девяти лет зарегистрировано два случая обострений заболевания (в возрасте 3 лет 10 мес и 6 лет 10 мес). С возраста 7 лет 8 мес и по настоящее время (т.е. в течение 5 лет) обострений заболевания не отмечено.

Рекомендации при выписке

1. Плановая госпитализация в кардиологическое отделение через 6 мес с целью введения золедроновой кислоты.

2. Нимесулид 25 мг 3 раза/сут на постоянной основе.
3. Диспансерный учет у педиатра, ревматолога, эндокринолога, стоматолога.
4. Медицинский отвод от занятий физической культурой.
5. Профилактика инфекционных заболеваний (ограничение контактов в сезон острых респираторных заболеваний, дотация витамина D в профилактической дозировке (1500 МЕ/сут) круглогодично, перевод ребенка на домашнее обучение).
6. Охранительный режим, профилактика бытового травматизма.
7. Диета с ограничением кальцийсодержащих продуктов, сахара.
8. Противопоказаны сеансы массажа, внутримышечные инъекции.

Прогноз

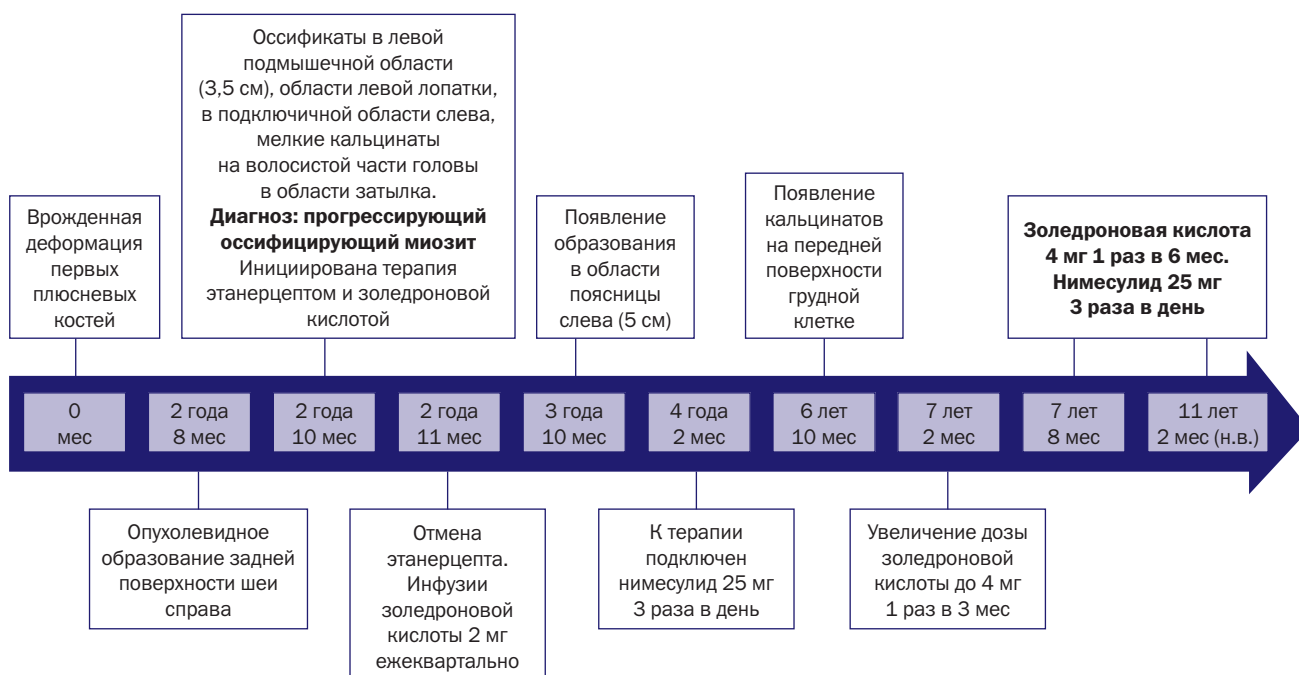
Большинство пациентов к 20-летнему возрасту нуждаются в инвалидном кресле [1]. Средняя продолжительность жизни пациентов с ФОРП составляет 40 лет [60]. Наиболее распространенными причинами смерти являются дыхательная недостаточность (в 54% случаев) и пневмония (15%) [60]. Продолжительность жизни пациентов с анкилозом нижней челюсти увеличивают альтернативные методы питания (энтеральное зондовое, а также посредством гастростомы) [60].

Судить о прогнозе у пациента А. сложно, так как, несмотря на комбинированную терапию бисфосфонатами и нимесулидом, было отмечено появление новых оссификатов, после чего принято решение об увеличении доз золедроновой кислоты с положительным эффектом — появления новых оссификатов в течение последних 5 лет не отмечено. Это позволяет судить об эффективности проводимой терапии, однако спорадические обострения ФОРП не поддаются прогнозированию [46].

Временная шкала

Динамика симптомов заболевания в соотнесении с применяемой терапией представлена на рис. 5.

Рис. 5. Пациент А.: хронология развития болезни, коррекция терапевтической тактики и ключевые события
Fig. 5. Patient A: disease course, changes in treatment strategies, and key events



ОБСУЖДЕНИЕ

Мальчик с врожденной вальгусной деформацией первых пальцев стоп и дебютом заболевания в раннем детском возрасте имел прогрессирующее появление очагов гетеротопической оссификации, замедлившееся на фоне увеличения дозировки бисфосфоната и включения в терапию НПВП.

Дебют заболевания в возрасте до 3 лет ранее описан в трех клинических наблюдениях из 10 [9, 61]. Клиническая манифестация ФОП у нашего пациента протекала с появлением опухолевидного образования по задней поверхности шеи, расцененного как лимфопролиферативное заболевание, что потребовало проведения открытой биопсии. Биопсия является крайне нежелательной манипуляцией при ФОП по причине высокого риска ятрогенных осложнений [46], которых в нашем случае отмечено не было. В наблюдении D. Solomon и соавт. (2018) описан схожий дебют клинической манифестации в аналогичном возрасте (2 года 8 мес) и локализации первичного гетеротопического очага — опухолевидного образования мягких тканей шеи, расцененного как саркома [61]. Также у пациента имелась врожденная деформация первых пальцев стоп (*hallux valgus*) [61]. Ранее описан дебют у пациента в возрасте 10 мес после хирургического вмешательства по поводу врожденной деформации стопы (клинодактилия) [9]. Дебют заболевания в раннем школьном возрасте связан с механическими травмами, на месте которых формируются патологические оссификаты [15, 62].

Для ФОП характерным диагностическим признаком является врожденная аномалия пальцев стоп (*hallux valgus*, клинодактилия, подвывих плюснефалангового сустава, аддактилия первого пальца стопы), что может служить поводом для обращения к врачу травматологу-ортопеду в связи с косметическим дефектом и затруднением в подборе и ношении обуви [9]. Очаги гетеротопической оссификации в подавляющем большинстве клинических случаев локализованы вдоль позвоночного столба [9, 15, 61], в области крупных суставов [62], в области грудной клетки [63], в аксиллярных областях [64].

Анализируя медикаментозную терапию ФОП, описанную в литературе (клинические случаи), следует указать на отсутствие единых подходов. Как правило, прибегают к назначению системных глюкокортикостероидов [61, 62, 64] и НПВП [62, 64]. В части клинических наблюдений подходы к медикаментозной терапии не представлены [9, 15, 63]. Описанный нами пациент получает базисную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями Международного клинического консорциума по прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии (2019) [46], что, вероятно, способствовало предотвращению стойких деформаций за счет формирования гетеротопической оссификации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФОП является крайне редким генетическим заболеванием и одним из самых тяжелых состояний гетеротопической оссификации у людей. Диагностика ФОП представляется трудной задачей ввиду спорадического течения и схожей с многими заболеваниями клинической картиной. Эпизодическое и непредсказуемое течение ФОП делает невозможным прогноз заболевания. Эффективное и специфическое лечение этой болезни

не разработано, однако в последнее время обсуждаются потенциальные мишени для таргетной терапии, проводятся клинические испытания перспективных препаратов.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают признательность врачам Республиканской детской клинической больницы и лично врачу-онкогематологу Игорю Станиславовичу Севериновскому, первым заподозрившему наличие у пациента А. орфанное заболевание, а также главному детскому ревматологу Северо-Западного федерального округа доктору медицинских наук, профессору Михаилу Михайловичу Костику за консультирование пациента и помощь в выборе схемы лечения.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their gratitude to the doctors of the Republican Children's Clinical Hospital and personally to oncohematologist Igor Stanislavovich Severinovskiy who was the first to suspect that patient A. had an orphan disease, and to chief pediatric rheumatologist of North-Western Federal District, doctor of medicine, prof. Mikhail Mikhailovich Kostik for patient counseling and his help in choosing the treatment regimen.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Законным представителем пациента дано подписанное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и использование медицинских данных пациента (результатов обследования, лечения и наблюдения, фотографий) в научных целях (дата подписания 15.02.2022).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative had signed written informed voluntary consent on publication of clinical case description and usage of patient's medical data (diagnosis and treatment results, photos) for scientific purposes (signed on 15.02.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Н.Н. Кораблева

<https://orcid.org/0000-0001-8195-8111>

Е.В. Берестнев

<https://orcid.org/0000-0002-6449-5407>

С.М. Киселев

<https://orcid.org/0000-0002-3153-0149>

Н.Ф. Чипсанова

<https://orcid.org/0000-0001-6524-9892>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Pignolo R, Shore E, Kaplan F. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical and Genetic Aspects. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6(1):80. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-80>
- Miao J, Zhang C, Wu S, et al. Genetic abnormalities in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Genes Genet Syst*. 2012; 87(4):213–219. doi: <https://doi.org/10.1266/ggs.87.213>
- Palhares D, Leme L. Miosite ossificante progressiva: uma perspectiva no controle da doença. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(5): 431–434. doi: <https://doi.org/10.2223/jped.287>
- Rothschild B, Martin L, Timm R. A new spontaneous model of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Brazilian Geographical Journal: Geosciences and Humanities Research Medium*. 2010;1(2): 228–237.
- Delai PLR, Kantanie S, Santili C, et al. Fibrodysplasia ossificante progressiva: uma doença hereditária de interesse multidisciplinar. *Rev Bras Ortop*. 2004;39(5).
- Araújo Júnior C, Carvalho T, Costa M, et al. Fibrodysplasia ossificante progressiva: relato de caso e achados radiográficos. *Radiol Bras*. 2005;38:69–73; doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-39842005000100014>
- Kartal-Kaess M, Shore E, Xu M, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): watch the great toes! *Eur J Pediatr* 2010;169(11):1417–1421. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1232-5>
- Shehab D, Elgazzar A, Collier B. Heterotopic ossification. *J Nucl Med*. 2002;43(3):346–353.
- Коваленко-Клычкова Н.А., Клычкова И.Ю., Кенис В.М., Мельченко Е.В. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия у детей (обзор литературы и анализ 5 клинических случаев) // *Травматология и ортопедия России*. — 2014. — Т. 20. — № 1. — С. 102–109. — doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-51> [Kovalenko-Klychkova NA, Klychkova IY, Kenis VM, Melchenko EV. Fibrodysplasia ossificans progressiva in children (review and clinical analysis of 5 case reports). *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2014;20(1):102–109. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-51>]
- Антелав А.А., Никишина И.П., Гусева И.А. и др. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия // *РМЖ*. — 2015. — Т. 23. — № 7. — С. 415–420. [Antelava OA, Nikishina IP, Guseva IA, et al. Progressiviruyushchaya ossifitsiruyushchaya fibrodysplaziya. *RMJ*. 2015;23(7):415–420. (In Russ).]
- Севбитов А.В., Даншина С.Д., Кузнецова М.Ю. и др. ICON как метод выбора нейнъекционного метода лечения начального кариеса у пациентов с фибродисплазией оссифицирующей прогрессирующей: клинический случай // *Российский стоматологический журнал*. — 2019. — Т. 23. — № 6. — С. 280–283. [Sevbitov AV, Danshina SD, Kuznetsova MYu, et al. ICON as a method of choice for injectable treatment of initial caries in patients with ossifying progressive fibrodysplasia: a clinical case. *Journal of Dentistry*. 2019;23(6):280–283. (In Russ).]
- Севбитов А.В., Даншина С.Д., Борисов В.В. и др. Диагностика оссификатов с применением методов компьютерной томографии у пациентов с диагнозом «фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая» // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. — 2021. — № 1. — С. 154–158. — doi: [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1\(77\)-154-158](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1(77)-154-158) [Sevbitov AV, Danshina SD, Borisov VV, et al. Diagnosis of ossification using computed tomography methods in patients diagnosed with “fibrodysplasia ossifying progressive”. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2021;1(77):154–158. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1\(77\)-154-158](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-1(77)-154-158)]
- Sferco A, Naser C, Robledo H, et al. Fibrodysplasia ossificante progresiva: pautas para su reconocimiento. *Arch Argent Pediatr*. 2001;99(3):249–252.
- Kaplan FS, Pignolo RJ, Glaser DL, Shore EM. The seventeenth annual report of the fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) collaborative project. 2008. Available online: https://d3n8a8pro7vnmx.cloudfront.net/ifopa/pages/340/attachments/original/1481844970/17ANNUAL_REPORT-17-Revised_4.17_FK.pdf. Accessed on December 04, 2022.
- Shaikh N, Arif F. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Pak Med Assoc*. 2011;61(4):397–399.
- Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — М.: КМК; 2007. — 448 с. [Kozlova SI, Demikova NS. *Nasledstvennye sindromy i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie*. Moscow: KMK; 2007. 448 s. (In Russ).]
- Kaplan FS, Le Merrer ML, Glaser DL, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(1): 191–205. doi: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.11.007>
- Chakkalakal S, Zhang D, Culbert A, et al. An Acvr1 R206H knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Miner Res*. 2012;27(8):1746–1756. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1637>
- Mao L, Yano M, Kawao N, et al. Role of matrix metalloproteinase-10 in the BMP-2 inducing osteoblastic differentiation. *Endocr J*. 2013;60(12):1309–1319. doi: <https://doi.org/10.1507/endocr.ej13-0270>
- Giacopelli F, Cappato S, Tonachini L, et al. Identification and characterization of regulatory elements in the promoter of ACVR1, the gene mutated in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:145. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-145>
- Mura M, Cappato S, Giacopelli F, et al. The Role of the 3'UTR Region in the Regulation of the ACVR1/Alk-2 Gene Expression. *PLoS One*. 2012;7(12):e50958. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050958>
- Kaplan F, McCluskey W, Hahn G, et al. Genetic transmission of fibrodysplasia ossificans progressiva. Report of a family. *J Bone Joint Surg Am*. 1993;75(8):1214–1220. doi: <https://doi.org/10.2106/00004623-199308000-00011>
- Shore EM, Feldman GJ, Xu M, Kaplan FS. The genetics of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2005;3(1):201–204
- Martelli A, Santos A. Cellular and morphological aspects of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Organogenesis*. 2014;10(3): 303–311. doi: <https://doi.org/10.4161/org.29206>
- Xiao Y, Xiang L, Shao J. Bone morphogenetic protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;362(3):550–553; doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.08.045>
- Kaplan F, Groppe J, Pignolo R, et al. Morphogen Receptor Genes and Metamorphogenesis: Skeleton Keys to Metamorphosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1116(1):113–133. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1402.039>
- Hughes F, Collyer J, Stanfield M, et al. The effects of bone morphogenetic protein-2, -4, and -6 on differentiation of rat osteoblast cells in vitro. *Endocrinology*. 1995;136(6):2671–2677. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.136.6.7750491>
- Kaplan F, Fiori J, DE LA Peña LS, et al. Dysregulation of the BMP-4 Signaling Pathway in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1068(1):54–65. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1346.008>
- Zhang D, Schwarz E, Rosier R, et al. ALK2 Functions as a BMP Type I Receptor and Induces Indian Hedgehog in Chondrocytes During Skeletal Development. *J Bone Miner Res*. 2003;18(9): 1593–1604. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.9.1593>
- Moreira P, An Y, Santos A, Genari S. In vitro analysis of anionic collagen scaffolds for bone repair. *J Biomed Mater Res*. 2004; 71B(2):229–237. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30026>
- Kaplan F, Xu M, Glaser D, et al. Early Diagnosis of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1295–e1300. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1980>
- Kaplan F, Chakkalakal S, Shore E. Fibrodysplasia ossificans progressiva: mechanisms and models of skeletal metamorphosis. *Dis Models Mech*. 2012;5(6):756–762. doi: <https://doi.org/10.1242/dmm.010280>
- Rocke DM, Zasloff M, Peeper J, et al. Age- and joint-specific risk of initial heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Res*. 1994;(301):243–248.
- Kitterman J, Kantanie S, Rocke D, Kaplan F. Iatrogenic Harm Caused by Diagnostic Errors in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Pediatrics*. 2005;116(5):e654–e661. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0469>
- Kaplan F, Glaser D, Shore E, et al. The Phenotype of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2005;3(3-4): 183–188. doi: <https://doi.org/10.1385/bmm:3:3-4:183>
- Pignolo R, Suda R, Kaplan F. The fibrodysplasia ossificans progressiva lesion. *Clinic Rev Bone Miner Metab*. 2005;3(1): 195–200. doi: <https://doi.org/10.1385/BMM:3:3-4:195>

37. Schaffer A, Kaplan F, Tracy M, et al. Developmental Anomalies of the Cervical Spine in Patients With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Are Distinctly Different From Those in Patients With Klippel-Feil Syndrome. *Spine*. 2005;30(12):1379–1385. doi: <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000166619.22832.2c>
38. Kaplan F, Strear C, Zasloff M. Radiographic and scintigraphic features of modeling and remodeling in the heterotopic skeleton of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Res*. 1994;(304):238–247.
39. Deirmengian G, Hebel N, O'Connell M, et al. Proximal Tibial Osteochondromas in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J Bone Joint Surg*. 2008;90(2):366–374. doi: <https://doi.org/10.2106/jbjs.g.00774>
40. Kaplan F, Xu M, Seemann P, et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. *Hum Mutat*. 2008;30(3):379–390. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.20868>
41. Kaplan F, Glaser D. Thoracic Insufficiency Syndrome in Patients With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2005;3(3-4):213–216. doi: <https://doi.org/10.1385/bmm:3:3-4:213>
42. Levy C, Lash A, Janoff H, Kaplan F. Conductive Hearing Loss in Individuals with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Am J Audiol*. 1999;8(1):29–33. doi: [https://doi.org/10.1044/1059-0889\(1999\)011](https://doi.org/10.1044/1059-0889(1999)011)
43. Verma A, Aga P, Singh S, Singh R. The stone man disease: fibrodysplasia ossificans progressiva: imaging revisited. *Case Reports*. 2012;2012(jul25 1):bcr2012006422–bcr2012006422. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-006422>
44. Al Kaissi A, Kenis V, Ben Ghachem M, et al. The Diversity of the Clinical Phenotypes in Patients With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J Clin Med Res*. 2016;8(3):246–253. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr2465w>
45. Herring J. *Tachdjian's pediatric orthopaedics*. Elsevier; 2021.
46. Kaplan F, Al Mukaddam M, Brown M, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Proc Intl Clin Council FOP*. 2019;1:1-111. https://www.ifopa.org/for_medical_professionals. Accessed on December 04, 2022.
47. Bastepe M, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism, Albright's Hereditary Osteodystrophy, and Progressive Osseous Heteroplasia: Disorders Caused by Inactivating GNAS Mutations. In: *Endocrinology: Adult and Pediatric*. Elsevier; 2016. pp. 1147–1159.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-18907-1.00066-4>
48. Adegbite N, Xu M, Kaplan F, et al. Diagnostic and mutational spectrum of progressive osseous heteroplasia (POH) and other forms of GNAS-based heterotopic ossification. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(14):1788–1796. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32346>
49. Pignolo R, Foley K. Nonhereditary Heterotopic Ossification: Implications for Injury, Arthropathy, and Aging. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2005;3(3-4):261–266. doi: <https://doi.org/10.1385/bmm:3:3-4:261>
50. Zaghoul K, Heuer G, Guttenberg M, et al. Lumbar puncture and surgical intervention in a child with undiagnosed fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Neurosurg Pediatr*. 2008;1(1):91–94. doi: <https://doi.org/10.3171/ped-08/01/091>
51. Cappato S, Giacomelli F, Ravazzolo R, et al. The Horizon of a Therapy for Rare Genetic Diseases: A “Druggable” Future for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):989. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19040989>
52. Song H, Wang Q, Wen J, et al. ACVR1, a Therapeutic Target of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, Is Negatively Regulated by miR-148a. *Int J Mol Sci*. 2012;13(2):2063–2077. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms13022063>
53. Wentworth K, Masharani U, Hsiao E. Therapeutic advances for blocking heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1180–1187. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13823>
54. Haviv R, Moshe V, De Benedetti F, et al. Is fibrodysplasia ossificans progressiva an interleukin-1 driven auto-inflammatory syndrome? *Pediatr Rheumatol*. 2019;17(1):84. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0386-6>
55. Eekhoff E, Netelenbos J, de Graaf P, et al. Flare-Up After Maxillofacial Surgery in a Patient With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: An [18F]-NaF PET/CT Study and a Systematic Review. *JBM R Plus*. 2017;2(1):55–58. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10008>
56. Moore R, Dormans J, Drummond D, et al. Chin-on-Chest Deformity in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(6):1497–1502. doi: <https://doi.org/10.2106/jbjs.h.00554>
57. Scarlett R, Rocke D, Kantanie S, et al. Influenza-like Viral Illnesses and Flare-ups of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(423):275–279. doi: <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000129557.38803.26>
58. Lanchoney T, Cohen R, Rocke D, et al. Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Pediatr*. 1995;126(5):762–764. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(95\)70408-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(95)70408-6)
59. Luchetti W, Cohen R, Hahn G, et al. Severe restriction in jaw movement after routine injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 1996;81(1):21–25. doi: [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(96\)80141-7](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(96)80141-7)
60. Kaplan F, Zasloff M, Kitterman J, et al. Early Mortality and Cardiorespiratory Failure in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(3):686–691. doi: <https://doi.org/10.2106/jbjs.i.00705>
61. Solomon D, Wakjira I, Hailu D, Gorfy Y. Fibroplasia Ossificans Progressiva: A Case Report of a Rare Disease Entity. *Ethiop J Health Sci*. 2018;28(4):513–516. doi: <https://doi.org/10.4314/ejhs.v28i4.17>
62. Shah ZA, Rausch S, Arif U, El Yafawi B. Fibrodysplasia ossificans progressiva (stone man syndrome): a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):364. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2297-z>
63. Aziz PAA, Panhwar IA. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva in a 5-Year Boy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(11):1129–1130. doi: <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.11.1129>
64. Garcia-Pinzas J, Wong JE, Fernández MA, Rojas-Espinoza MA. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis in primary care. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(1):124–128. doi: <https://doi.org/10.1590/s0103-05822013000100020>