

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto623695>

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (клиническое наблюдение с кратким обзором литературы)

А.Ф. Колондаев, С.С. Родионова

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия — крайне редкое генетически обусловленное заболевание опорно-двигательного аппарата, характеризующееся прогрессирующим развитием гетеротопических оссификатов в области мышц, фасций и сухожилий, а также врождёнными и формирующимися в течение жизни деформациями скелета. Из-за недостаточной осведомлённости врачей, с одной стороны, и нерешённых проблем мониторинга заболевания, прогнозирования течения и развития его осложнений, отсутствия общепринятого этиопатогенетически обоснованного лечения — с другой, прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия в абсолютном большинстве случаев приводит к тяжёлой инвалидности и социальной дезадаптации, ограничению срока жизни пациентов.

Описание клинического случая. Приведены характерные анамнестические данные пациента с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, прослежено течение заболевания от момента выявления в возрасте 1 года 3 месяцев до 29 лет. Отмечено, что осуществляемые на протяжении этого периода уход и симптоматическое лечение не могли предотвратить регулярное появление новых гетеротопических оссификатов, что привело к тяжёлым функциональным нарушениям и потере способности пациента к самообслуживанию. В кратком обзоре рассмотрены имеющиеся на сегодня возможности патогенетической терапии при этом заболевании, профилактики прогрессирования и осложнений. Подчёркнуты риски необоснованных хирургических вмешательств, приводящих к нарастанию тяжести течения и функциональных нарушений.

Заключение. Проведённые в последние годы научные работы по изучению этиопатогенеза прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии дали возможность приступить к разработке эффективной фармакотерапии, что позволяет надеяться на возможность предотвращения прогрессирования заболевания, улучшения качества жизни и социальной адаптации пациентов с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией.

Ключевые слова: прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия; гетеротопические оссификаты; орфанные заболевания; таргетная терапия.

Как цитировать:

Колондаев А.Ф., Родионова С.С. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (клиническое наблюдение с кратким обзором литературы) // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2024. Т. 31, № 2. С. 203–216. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto623695>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto623695>

Fibrodysplasia ossificans progressiva (clinical observation with a brief review of the literature)

Aleksandr F. Kolondaev, Svetlana S. Rodionova

N.N. Priorov Central Institute of Traumatology and Orthopedic, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Fibrodysplasia ossificans progressiva is a rare genetically determined disease of the musculoskeletal system and characterized by heterotopic ossifications in the muscles, fascia, and tendons and congenital and skeletal deformities that form during life. Owing to the lack of awareness of doctors, unresolved challenges in monitoring the disease and predicting the course and development of its complications, and the lack of generally accepted effective treatment, fibrodysplasia ossificans progressiva leads to severe disability and social disadaptation, limiting the life expectancy of patients.

CLINICAL CASE DESCRIPTION: The characteristic anamnestic data of a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva are presented. The course of the disease from the moment of detection at age 1 year and 3 months to 29 years was determined. Notably, the care and symptomatic treatment performed during this period could not prevent the regular appearance of new heterotopic ossifications, which led to severe functional disorders and loss of the patient's ability to self-care. In a brief review, the current possibilities of pathogenetic therapy for this disease and prevention of progression and complications were considered. The risks of unjustified surgical interventions leading to increased severity of the course and functional disorders are emphasized.

CONCLUSION: The scientific studies conducted in recent years to examine the etiopathogenesis of fibrodysplasia ossificans progressiva enabled the development of effective pharmacotherapy, which provides hope for the possibility of preventing the progression of the disease and improving the quality of life and social adaptation of patients with fibrodysplasia ossificans progressiva.

Keywords: fibrodysplasia ossificans progressiva; heterotopic ossification; orphan diseases; targeted therapy.

To cite this article:

Kolondaev AF, Rodionova SS. Fibrodysplasia ossificans progressiva (clinical observation with a brief review of the literature). *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2024;31(2):203–216. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto623695>

Received: 21.11.2023

Accepted: 16.01.2024

Published online: 16.05.2024

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (ПОФ) — крайне редкое орфанное генетически обусловленное заболевание опорно-двигательного аппарата, характеризующееся прогрессивным развитием гетеротопических оссификатов в области мышц, фасций и сухожилий, а также врождёнными и формирующимися в течение жизни деформациями скелета, которое приводит к тяжёлой инвалидности и сокращению продолжительности жизни.

Болезнь встречается с частотой менее одного случая на 1 млн населения, не зависящей от пола или расовой принадлежности, возникает чаще спорадически и характеризуется аутосомно-доминантным наследованием [1, 2]. В основе заболевания лежат мутации гена рецептора активина А 1-го типа (ACVR1). Первые описания случаев заболевания в литературе относятся к 1692 (J. Patin) и 1740 гг. (J. Freke) [цит. по 1, 3]. Современное название сформировалось благодаря работам Bauer и Vode в 1940 г., McKusick в 1960 г. [цит. по 1].

В неонатальном периоде в абсолютном большинстве случаев обнаруживается деформация первых пальцев стоп, обычно характеризующаяся их клинодактилией и укорочением, а также поражением первых плюснефаланговых суставов, что является высокопатогномичным признаком [4].

Второй высокопатогномичный клинический признак заболевания — возникающие с раннего возраста эпизоды формирования в мягких тканях воспалительных инфильтратов, проявляющихся болезненностью и отёком, частота которых значительно варьирует не только между разными пациентами, но и у одного индивида. Провоцирующими факторами являются перенапряжение или перерастяжение мышц и сухожилий, травмы, внутримышечные инъекции, вирусные инфекции, живые вакцины. Однако отмечено, что в значительном числе случаев установить провоцирующий фактор не удаётся [5, 6].

В течение нескольких месяцев на месте инфильтрата по ходу мышц формируются гетеротопические оссификаты, в итоге приводящие к контрактурам и деформациям скелета. Развитие оссификатов не затрагивает диафрагму, мышцы языка, глазного яблока, сердечную и гладкие мышцы. В начале развития заболевания преобладают поражения осевого скелета, в последующем оссификаты развиваются и на конечностях. Вовлечение паравerteбральной зоны приводит к деформациям позвоночника и ограничению движений в нём, нарушению баланса. Оссификация мышц грудной клетки сопровождается развитием синдрома торакальной недостаточности, мышц шеи и подчелюстной области — ограничением движений нижней челюсти, что в итоге обуславливает развитие угрожающих жизни пациента состояний. Множественные контрактуры резко ограничивают функциональные возможности больного,

приковывают его к инвалидной коляске, лишают возможности самообслуживания [6–8].

Помимо описанных выше симптомов, заболевание сопровождается в той или иной степени выраженными дополнительными клиническими проявлениями.

В неонатальном периоде могут развиваться плотные инфильтраты свода черепа, впоследствии регрессирующие. С возрастом часто выявляются изменение конфигурации тел шейных позвонков и утолщение их задних элементов, анкилозы межпозвонковых и рёберно-позвонковых суставов в шейном и грудном отделах, мальформация temporомандибулярных суставов, остеохондромы проксимальных отделов большеберцовых костей, нарушение костной структуры метафизов области коленного сустава, деформации тазобедренного сустава и шеек бедренных костей, синостозы костей различных отделов скелета; часто отмечаются синовиальный хондроматоз, разреженность волос и бровей вплоть до алопеции, кондуктивные нарушения слуха, глаукома, повышен риск развития нефролитиаза, при МРТ головного мозга обнаруживаются деформация моста, очаги демиелинизации. Деформации скелета приводят к раннему развитию дегенеративно-дистрофических изменений суставов [9–12].

Возможности общепринятой лекарственной терапии пациентов с ПОФ на сегодня заключаются в симптоматическом назначении нестероидных противовоспалительных препаратов, а при травмах и остром развитии инфильтратов — коротких курсов глюкокортикоидов в высоких дозах. Попытки хирургического удаления гетеротопических оссификатов заканчиваются обратным эффектом — развитием на их месте новых, ещё более массивных [6].

Медиана продолжительности жизни, по разным данным, составляет от 40 до 56 лет. Смерть наступает чаще всего от осложнений, вызванных синдромом торакальной недостаточности (нарушения дыхательной функции, сердечно-сосудистых расстройств), нередко — вследствие невозможности полноценного приёма пищи [13–15].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Нами наблюдался пациент с ПОФ в возрасте 29 лет с жалобами на множественные деформации скелета, резкое ограничение движений в позвоночнике и крупных суставах, нарушение походки, потерю возможности самообслуживания, необходимость в постоянной посторонней помощи.

Из представленной медицинской документации известно, что в возрасте 1 года и 3 месяцев у него впервые появилось уплотнение в области правой лопатки, имели место проявления воспаления — отёк, повышение местной и общей температуры тела. Впоследствии в области всей спины периодически возникали аналогичные инфильтраты, превращавшиеся в образования костной плотности. В дальнейшем отмечалось прогрессирующее развитие оссификатов в области туловища, ограничение

движений в шейном отделе позвоночника. К 6–8-летнему возрасту деформации скелета усилились, появились костные разрастания в области локтевых суставов, плеч, стали нарастать контрактуры.

При обследовании в 11-летнем возрасте на рентгенограммах и томограммах обнаружены синостоз 2–5-го шейных позвонков, деформации их тел, сколиоз, множественные гетеротопические оссификаты в области позвоночника, локтевых и плечевых суставов, выраженное ограничение движений в позвоночнике и крупных суставах рук. По описанию рентгенограмм стоп, основные фаланги первых пальцев синостозированы с первыми плюсневыми костями, первые пальцы укорочены и вальгизированы. На рентгенограммах кистей определялись укорочение и расширение первых пястных костей. Выявлены гетеротопические оссификаты при рентгенографии костей таза. Жизненная ёмкость лёгких составляла 56%, полная жизненная ёмкость — 75%. По результатам клинического и лучевых методов исследования у пациента была впервые диагностирована прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия. Проведено генетическое обследование, подтвердившее диагноз, — выявлена мутация ACVR1 c.617G>A;p.R206H.

При осмотре больной ходит с большим трудом, походка скованная. Определяется ригидная многоплоскостная деформация позвоночника с нарушением сагиттального и фронтального баланса, резким ограничением движений. Пальпируются множественные образования туловища, верхних и нижних конечностей костной плотности. Движения нижней челюсти ограничены — рот открывается до 12 мм. Имеют место выраженные сгибательные

контрактуры локтевых суставов, комбинированные контрактуры плечевых, лучезапястных, тазобедренных и коленных суставов.

На контрольных рентгенограммах выявляются множественные гетеротопические оссификаты осевого и периферического скелета, подчелюстной области, многоплоскостная деформация позвоночника (рис. 1–3). Особенностью синостоза 2–5-го шейных позвонков у этого пациента явилось выявленное на КТ слияние не только их задних элементов, но и тел между собой (рис. 4, 5). Одно из частых проявлений заболевания, синовиальный хондроматоз, обнаружен при исследовании тазобедренных суставов (рис. 6). Наряду с внутрисуставными хондромными телами гетеротопические оссификаты в области тазобедренных суставов полностью блокировали движения в этом отделе скелета и резко затрудняли ходьбу (рис. 7, 8).

При обследовании в биохимических анализах обнаружены умеренно повышенные уровни маркеров остеорезорбции и костеобразования: β -кросслапса и P1NP крови, дезоксиридинолина мочи, что косвенно свидетельствовало об активно протекающем процессе гетеротопической оссификации.

Следует отметить, что попыток проведения патогенетически обоснованной фармакотерапии на протяжении жизни у пациента не было, а осуществляемые уход за ним и профилактика осложнений не могли препятствовать прогрессивному развитию новых оссификатов, ухудшению функционального состояния и способности к самообслуживанию. К сожалению, получить сведения о последующем течении заболевания и методах лечения этого пациента нам не удалось.



Рис. 1. Рентгенограмма локтевого сустава: массивный гетеротопический оссификат плеча и предплечья, вызвавший контрактуру локтевого сустава.

Fig. 1. Radiograph of the elbow joint: massive heterotopic ossification of the shoulder and forearm causing contracture of the elbow joint.



Рис. 2. Рентгенограмма плечевого сустава: гетеротопический оссификат, исходящий из плечевой кости и ограничивающий движения в плечевом суставе.

Fig. 2. Radiograph of the shoulder joint: heterotopic ossificatum emanating from the humerus and restricting movement in the shoulder joint.



Рис. 3. Рентгенограмма грудной клетки: многоплоскостная фиксированная деформация позвоночника, множественные гетеротопические оссификаты грудной стенки и паравертебральной области, деформация грудной клетки.

Fig. 3. Chest radiograph: multiplanar fixed deformity of the spine, multiple heterotopic ossifications of the chest and paravertebral region, thoracic deformity.



Рис. 4. КТ шейного отдела позвоночника, сагиттальная проекция: синостоз тел и задних элементов C2-C5 позвонков, гетеротопические оссификаты мышц шеи.

Fig. 4. CT scan of the cervical spine, sagittal view: synostosis of the bodies and posterior elements of the C2-C5 vertebrae, heterotopic ossifications of the neck muscles.

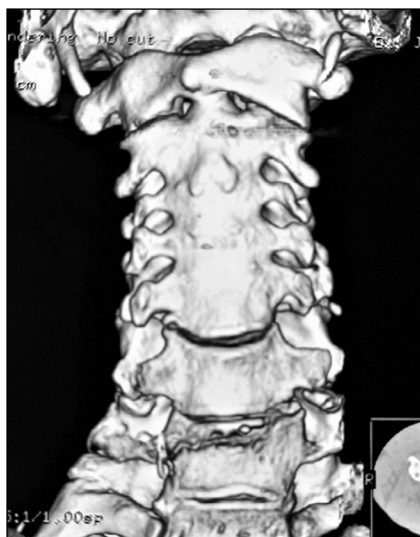


Рис. 5. Трёхмерная реконструкция КТ шейного отдела позвоночника, вид спереди: синостоз тел C2-C5 позвонков.

Fig. 5. Three-dimensional CT reconstruction of the cervical spine, anterior view: synostosis of the C2-C5 vertebrae.

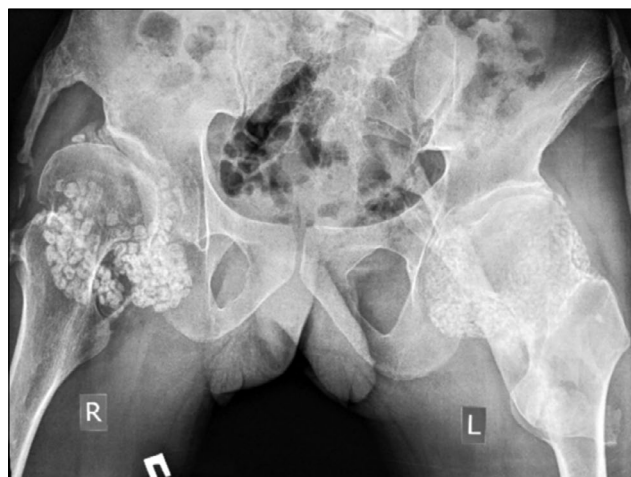


Рис. 6. Рентгенограмма тазобедренных суставов: определяются выраженный синовиальный хондроматоз обоих тазобедренных суставов, гетеротопические оссификаты в области таза и тазобедренных суставов.

Fig. 6. Radiography of hip joints: marked synovial chondromatosis of both hip joints, heterotopic ossifications in the pelvis and hip joints.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аспекты этиопатогенеза

В развитии тканей и органов, поддержании тканевого гомеостаза, воспалительной реакции, клеточной пролиферации и апоптозе важная роль отводится мультифункциональному цитокину гликопротеину активину А, который относится к суперсемейству трансформирующего фактора роста бета (TGF- β). Рецептор ACVR1 участвует в передаче сигнала костных морфогенетических

протеинов, поэтому патогенетически задействован в процессе эктопического хондрогенеза и эндохондрального окостенения. Типичная форма ПОФ характеризуется точечной гетерозиготной мутацией Arg206His (происходит замена гуанина на аденин в 617-м положении) в 6-м экзоне гена, что приводит к изменению кодируемой консервативным 206-м кодоном аминокислоты аргинина на гистидин. Выявленные в последние годы приблизительно у 3% пациентов другие мутации этого гена характеризовались атипичными клиническими

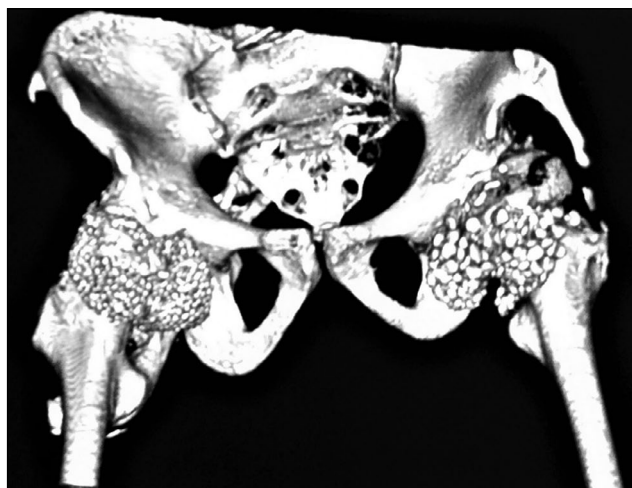


Рис. 7. Трёхмерная реконструкция КТ тазобедренных суставов, вид спереди: выраженный синовиальный хондроматоз.

Fig. 7. Three-dimensional CT reconstruction of the hip joints, anterior view: marked synovial chondromatosis.

проявлениями — стёртыми либо более резко выраженными по сравнению с обычным течением [1, 16].

Мутация гена рецептора ACVR1 при ПОФ приводит к потере способности отвечать на блокирующий эффект активина А и даже, наоборот, способствует активации базовой активности при отсутствии стимулирующего влияния и усиленному положительному ответу на факторы, возникающие в случаях воспалительной, иммунной реакций и тканевой гипоксии в мягких тканях скелета [17, 18].

Более того, генетический дефект ACVR1 обуславливает повышенную секрецию моноцитами и макрофагами провоспалительных цитокинов, выявляемых, в том числе, в сыворотке крови, что способствует развитию гипертрофированной воспалительной реакции, усугубляемой тканевой гипоксией, в ответ на травмирующие и иммунные воздействия. Морфологическое исследование воспалительных инфильтратов у пациентов с ПОФ обнаруживает большое количество макрофагов, лимфоцитов, в периваскулярных пространствах — тучных клеток [19–22].

Кatabолическая фаза на раннем этапе развития инфильтрата сопровождается гибелью тканевых структур в патологическом очаге. Последующий анаболический этап заключается в ангиогенезе, пролиферации фиброадипогенных клеток-предшественников в мышечной и соединительной тканях и дальнейшем их развитии по пути эндохондрального окостенения [23]. В анализах крови пациентов в период от 3 недель до 3 месяцев от возникновения воспалительного инфильтрата в случае формирования гетеротопического оссификата отмечается повышенный уровень маркера хондрогенеза — чувствительного к ретиноевой кислоте хрящевого протеина (CD-RAP), уровень которого снижается к 6 месяцам [24].

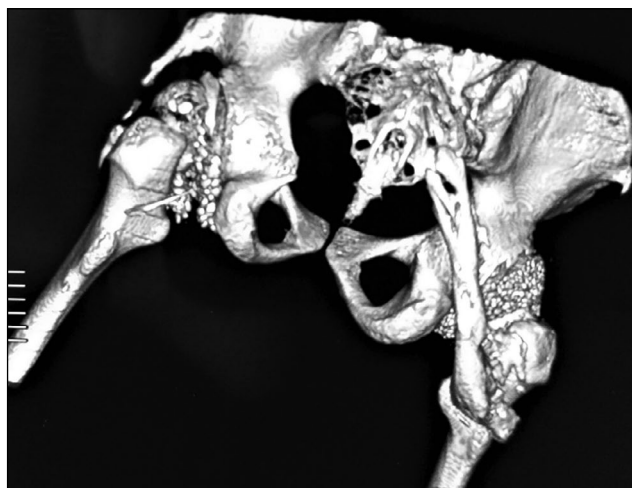


Рис. 8. Трёхмерная реконструкция КТ тазобедренных суставов, вид сзади: определяется оссификат, вызывающий синостоз между крестцом и проксимальным отделом бедренной кости.

Fig. 8. Three-dimensional CT reconstruction of the hip joints, posterior view: ossificatum is identified causing synostosis between the sacrum and the proximal femur.

Эксперименты на клеточных культурах с характерной для ПОФ мутацией выявили резкую активацию метаболических путей механотрансдукции, что дополнительно стимулирует развитие клеток-предшественников по остеогенному пути и ограничивает тормозящее влияние мягкотканного микроокружения на гетеротопический рост [25].

Хрящевая матрица оссификата в течение нескольких месяцев постепенно приобретает строение обычной кости, замещающей поражённые отделы мышц.

Диагностика прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии

Появление инфильтратов при столь редко встречающемся заболевании обычно заставляет врачей предположить воспалительный или опухолевый процесс, однако патогномичные симптомы — характерная деформация стопы и (на более поздних сроках) множественные гетеротопические оссификаты — дают возможность избежать ошибок в процессе диагностики. Проведение биопсии обосновано только после полноценного неинвазивного обследования, не позволяющего исключить опухоль, поскольку травматизация инфильтрата при ПОФ сопровождается существенным увеличением размеров формирующегося гетеротопического оссификата [6, 26].

Для объективной визуализации и проведения дифференциальной диагностики при развитии инфильтрата может использоваться такой доступный метод, как ультразвунография, однако ввиду его ограничений при исследовании костных структур и глубоко расположенных тканей большей чувствительностью и точностью обладает МРТ.

МРТ, помимо своей дифференциально-диагностической значимости, помогает более тонко оценить

выраженность и границы отёка тканей в начальный период формирования инфильтрата, хотя и не позволяет достоверно прогнозировать процесс последующего формирования гетеротопического оссификата при ПОФ [26, 27].

Локализовать гетеротопические оссификаты, определить их объём и динамику развития с течением времени позволяет низкодозная КТ [26, 28].

Однако наиболее чувствительным и точным методом как раннего выявления гетеротопических оссификатов при ПОФ, так и определения его дальнейшего прогрессирования является ¹⁸F-NaF ПЭТ-КТ, которая позволяет визуализировать формирующиеся оссификаты на самой ранней стадии за счёт высокой тропности иона F к гидроксипатиту [29, 30].

Клиническая классификация прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии

Для объективной оценки тяжести функциональных нарушений у пациентов в настоящее время разработана подробная клиническая классификация ПОФ. Она учитывает локализацию и распространённость оссификатов, вовлечённость грудной клетки, способность к самообслуживанию и передвижению, наличие осложнений, а также разработанную для ПОФ кумулятивную шкалу поражения суставов CAJIS и включает пять стадий [31, 32].

Лечение пациентов с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией

Хирургические вмешательства

Хирургические вмешательства являются ярко выраженным травмирующим воздействием, запускающим патологическую цепь событий, ведущих к формированию гетеротопических оссификатов при ПОФ. Попытки хирургического лечения у пациентов с этим заболеванием сопровождаются формированием новых, зачастую ещё более массивных гетеротопических оссификатов и в абсолютном большинстве случаев приводят к утяжелению клинических проявлений [6, 33].

Показания к плановым хирургическим вмешательствам у этих пациентов резко сужены, проводимые же экстренно или по жизненным показаниям должны выполняться минимально травматичными способами. Проведение анестезиологического пособия на фоне выраженных ограничений подвижности нижней челюсти и шейного отдела позвоночника вызывает большие трудности, а катеризация глубоких вен и артерий может сопровождаться последующей гетеротопической оссификацией. В связи с этим оперативные вмешательства при ПОФ должны выполняться только с привлечением анестезиолога, имеющего опыт в оказании помощи данной группе пациентов [6].

Фармакотерапия

На сегодня общепринятой этиопатогенетически обоснованной терапии пациентов с ПОФ не разработано.

Согласно имеющимся международным клиническим руководствам, рекомендуется симптоматическое назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (предпочтение отдаётся селективным ингибиторам циклооксигеназы 2-го типа), миорелаксантов при возникновении болезненных воспалительных инфильтратов, а также для купирования болевого синдрома, вызванного вторичным дегенеративно-дистрофическим поражением суставов и деформациями скелета [6].

С учётом ведущего значения воспалительных проявлений для формирования оссификатов в самом начале их развития, а также при значимом травматическом воздействии (включая хирургические вмешательства) рекомендуются короткие 3–4-дневные курсы глюкокортикоидов в больших дозах. Клинический эффект заключается в снижении выраженности инфильтративных изменений, уменьшении болевого синдрома, но частый или длительный приём глюкокортикоидов сопровождается развитием серьёзных побочных действий [6].

Реабилитация и уход

В связи с формирующимися деформациями скелета, контрактурами суставов, нарушением баланса тела важную роль играют наблюдение и регулярно оказываемая помощь со стороны реабилитолога. Щадящая лечебная физкультура, трудотерапия позволяют улучшить функциональный статус пациентов. Для компенсации ограниченной жизненной ёмкости лёгких, задействовании в дыхательной функции диафрагмы проводится дыхательная гимнастика, рекомендуются использование стимулирующего спирометра и регулярное пение [6].

Ограничение подвижности нижней челюсти приводит к трудностям при осуществлении гигиенических процедур, оказании стоматологической помощи, последняя также должна осуществляться специалистом, знакомым с ПОФ [6].

Располагающиеся поверхностно оссификаты могут приводить к развитию пролежней и последующих тяжёлых гнойных осложнений [33]. Профилактикой служат использование противопролежневых матрасов, помощь со стороны ухаживающего персонала для своевременного регулярного переворачивания пациента [6].

Перспективы лечения пациентов с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией

Статистически значимая оценка эффективности использования тех или иных лекарственных препаратов в предыдущие годы была затруднена малой выборкой из-за крайней редкости заболевания. Спорадические сообщения касались случаев применения бисфосфонатов, пересадки костного мозга, химиотерапевтического воздействия и лучевой терапии, однако положительный результат этих методов либо отсутствовал, либо не мог быть оценён достоверно, а реальные либо потенциальные

серьёзные побочные эффекты часто препятствовали их использованию при ПОФ [6].

Однако изучение этиопатогенеза ПОФ, проводимое в последние годы, позволяет рассмотреть ряд мишеней для эффективного воздействия на ключевые процессы, приводящие к развитию гетеротопических оссификатов. Прежде всего это касается применения в терапии больных ПОФ таргетных лекарственных препаратов, которые способны целенаправленно влиять на критически важные начальные точки патогенетического процесса заболевания, повышая эффективность лечения.

Блокирование янус-киназ, как показали исследования, приводит к нарушению передачи метаболического сигнала целым рядом интерлейкинов и интерферонов, что обеспечивает выраженный противовоспалительный эффект, отмеченный ранее при ревматоидном артрите [34]. Так, в ретроспективном наблюдательном исследовании И.П. Никишиной с соавт. проведена оценка возможностей таргетной терапии высокоселективным ингибитором янус-киназ, иммунодепрессантом тофацитинибом, при ПОФ. Препарат применён у 13 пациентов с ПОФ в возрасте от 2,2 до 19,6 года. При длительности лечения до 24 месяцев на его фоне отмечено значимое резкое уменьшение медианы развития воспалительных инфильтратов — с 10 (от 2 до 14) до 0 (от 0 до 4) в среднем за год. В четырёх исследованных случаях из пяти отмечено снижение уровня IL1RA сыворотки крови в ходе терапии. Функция суставов по шкале CAJIS за период наблюдения незначительно ухудшилась лишь у одного пациента, у четверых (31%) увеличился объём движений. Существенных побочных эффектов препарата не выявлено, более того, применение тофацитиниба позволило полностью отказаться от использования глюкокортикоидов и значительно сократить приём нестероидных противовоспалительных средств [35].

Назначение антагонистов интерлейкина-1 канакинумаба и анакинры в описании единичного клинического случая R. Naviv с соавт. привело к существенному снижению активности заболевания у пациента детского возраста. Кроме того, авторы обнаружили, что формирование воспалительных инфильтратов сопровождалось значительным ростом содержания интерлейкина 1-β в плазме крови и его нормализацией в ходе терапии, что может свидетельствовать о потенциале применения этого показателя в качестве маркера активности заболевания [36].

Длительно используемый в лечении ряда заболеваний ингибитор тирозинкиназы иматиниб, обладающий комбинированной противовоспалительной, иммуномодулирующей и антипролиферативной активностью, применён в работе, включившей 7 больных ПОФ детского возраста с активным течением, не поддающимся высоким дозам глюкокортикоидов. Назначение препарата в стандартной дозировке в сроки до 32 месяцев, по данным авторов, привело к существенному уменьшению выраженности

и снижению частоты возникновения воспалительных инфильтратов [37].

Известный иммуносупрессор рапамицин в экспериментах приводил к ограничению роста гетеротопических оссификатов различного генеза. При исследовании на хрящеобразующих клеточных линиях с мутацией ACVR1, характерной для ПОФ, были подобраны низкомолекулярные ингибиторы сигнального модулятора mTOR (мишень рапамицина млекопитающих), подавляющие образование гетеротопических оссификатов на мышинных моделях ПОФ [38].

К сожалению, оценка влияния самого рапамицина на течение ПОФ в клинических условиях у двоих пациентов детского возраста в работе F.S. Kaplan с соавт. не дала однозначного результата. Для подбора оптимальной дозировки и режимов использования препарата, оценки его эффективности требуется проведение клинических испытаний [39].

Проведённые работы по применению иммуносупрессивной терапии свидетельствуют о возможности купирования или смягчения клинических проявлений воспалительных инфильтратов у больных ПОФ за счёт воздействия на самый ранний этап формирования гетеротопических оссификатов. Однако достоверная количественная оценка влияния лечения этой группой препаратов на формируемый объём оссификатов, улучшение качества и продолжительность жизни больных требует дальнейших исследований.

Изучаются возможности патогенетического воздействия и на более поздний этап хондрогенеза при развитии гетеротопического оссификата.

Известно, что активация гамма-рецепторов ретиноевой кислоты приводит к блокированию ранних и поздних стадий хондрогенеза, тормозя процесс гетеротопической оссификации [40, 41]. В связи с этим их селективный агонист паловаротен был исследован на мышинной модели ПОФ. Препарат в значительной степени ограничивал развитие гетеротопических оссификатов на фоне воспалительной инфильтрации мышц, а при назначении в неонатальном периоде также уменьшал развитие деформаций скелета [41, 42].

Проводимые клинические испытания препарата у пациентов с ПОФ с оценкой влияния на отёк мягких тканей и развитие оссификатов по данным КТ и МРТ подтвердили его эффективность и хорошую переносимость [43]. Комбинация паловаротена с глюкокортикоидами в другом исследовании обладала синергетическим эффектом, свидетельствуя о перспективности комбинированной терапии при ПОФ [44].

К настоящему времени паловаротен получил официальное разрешение на применение при ПОФ в некоторых странах [45].

В аналитической статье F.S. Kaplan с соавт. рассматривается ряд новых, не только возможных патогенетически, но и этиологически обоснованных областей приложения

терапии: блокирование активности мутантного гена за счёт ингибиторов сигнальной трансдукции, блокирующая аллель-специфичная рибонуклеиновая кислота, блокирующие моноклональные антитела к мутантному рецептору, блокирующие мутантный рецептор лиганды, блокирующие моноклональные антитела к активину А, подавление активности мастоцитов и макрофагов, подавление активности клеток-предшественников, формирующих оссификаты, таргетное подавление активности индуцируемого гипоксией фактора-1 α [46].

Обнаружение мутации гена ACVR1 позволило точно смоделировать заболевание благодаря созданию линий мутантных животных, что расширило возможности для изучения патогенеза ПОФ, поиска эффективных методов диагностики и лечения [47–49].

В 2010-е годы активизировались исследования, посвящённые применению вирусных векторов при моногенных заболеваниях и опухолях [50]. Полученные результаты позволили с оптимизмом смотреть на клиническое использование этого метода в будущем и у больных ПОФ [51]. Так, парентеральное введение тропных к мышечной и костной ткани аденоассоциированных вирусных векторов со здоровым рекомбинантным геном на мышечной модели ПОФ служило профилактикой развития гетеротопических оссификатов, вызванных травматическим воздействием [48].

В эксперименте моноклональные антитела к активину А на мышечной модели ПОФ блокировали развитие гетеротопических оссификатов, что свидетельствует о перспективности развития этого варианта терапии [52]. В клинических условиях препарат моноклональных антител к активину А гаретосмаб уменьшал выраженность и число случаев воспалительной инфильтрации у больных ПОФ, а обследование методом ПЭТ-КТ с ^{18}F -NaF подтверждает торможение процесса формирования гетеротопических оссификатов на фоне лечения [53].

Экспериментальное исследование низкомолекулярного ингибитора протеинкиназ саракатиниба на модели ПОФ в терапевтических дозировках показало блокирование мутантного гена ACVR1 на фоне воздействия активина А и прекращение формирования гетеротопических оссификатов, вызванных повреждением мышцы; препарат не оказывал отрицательного влияния на рост экспериментальных животных и набор ими веса. В настоящее время саракатиниб также рассматривается как перспективный препарат для лечения пациентов с ПОФ, требующий проведения клинических испытаний [54, 55].

В последние годы ряд лекарственных препаратов, имеющих патогенетически обоснованный механизм действия, проходит клинические испытания 1–3-й стадий, что свидетельствует о скором расширении терапевтического арсенала врачей, осуществляющих лечение пациентов с ПОФ.

В клинических условиях опробовано проведение экстренных ортопедических оперативных вмешательств

под прикрытием патогенетической лекарственной терапии паловаротеном и глюкокортикоидами. Несмотря на доказанную эффективность паловаротена в плане снижения активности гетеротопического костеобразования, фармакологическое воздействие не позволило полностью избежать формирования гетеротопических оссификатов в области операций, что, по мнению авторов, пока ограничивает показания к хирургическому лечению и свидетельствует о необходимости выбора наиболее щадящих его методик у пациентов с ПОФ [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия — генетически обусловленное орфанное медленно и неуклонно прогрессирующее заболевание, поражающее опорно-двигательный аппарат, приводящее пациентов к тяжёлым функциональным расстройствам, глубокой инвалидности и существенно ограничивающее продолжительность их жизни. Несмотря на возникновение клинических проявлений в детстве, ранняя диагностика в большинстве случаев затруднена, а неправильно проводимые лечебные мероприятия нередко приводят к прогрессированию заболевания и возникновению осложнений.

Выявление причины заболевания — генетического дефекта ACVR1 и изучение патогенеза ПОФ стали основой для осуществляемой в настоящее время разработки целого ряда потенциально эффективных лекарственных препаратов, способных затормозить развитие болезни и улучшить качество жизни больных.

Важным фактором успеха является переход от рассмотрения отдельных клинических случаев к многоцентровым исследованиям, позволяющим охватить сотни пациентов и использовать возможности доказательной медицины. Создание международных сообществ врачей и пациентов с орфанными заболеваниями, такими как ПОФ, — ещё один способ сконцентрировать научные усилия и повысить осведомлённость как медицинских работников, так и больных, улучшить результаты лечения и добиться большей социальной адаптации.

Кроме того, полученные при исследовании редких генетических заболеваний знания не являются самоцелью. Изучение их этиологии и патогенеза позволяет понять механизмы развития других, более распространённых болезней, помогает создавать более совершенные исследовательские технологии, разрабатывать принципиально новые терапевтические подходы для этиопатогенетически обоснованного лечения и обладает значительным мультипликативным эффектом, влияющим на медико-социальную сферу общества.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли

существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию его медицинских данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Brasi D., Orlando F., Gaeta V., et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A Challenging Diagnosis // *Genes (Basel)*. 2021. Vol. 12, № 8. P. 1187. doi: 10.3390/genes12081187
2. Pignolo R.J., Hsiao E.C., Baujat G., et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in the United States: estimate from three treatment centers and a patient organization // *Orphanet J Rare Dis*. 2021. Vol. 16, № 1. P. 350–7. doi: 10.1186/s13023-021-01983-2
3. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых. Москва: Медицина, 2001. С. 128–131.
4. 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. № 1(71). С. 102–109. EDN: SANLYX
5. Pignolo R.J., Bedford-Gay C., Liljeström M., et al. The Natural History of Flare-Ups in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Comprehensive Global Assessment // *J Bone Miner Res*. 2016. Vol. 31, № 3. P. 650–6. doi: 10.1002/jbmr.2728
6. Kaplan F.S., Mukaddam M.A., Baujat G., et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations // *Proc Intl Clin Council FOP*. 2021. Vol. 2. P. 1–128. Режим доступа: <https://www.iccfop.org/dvlp/wp-content/uploads/2022/01/GUIDELINES-v4-updated-Jan-2022.pdf>
7. 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. Vol. 8, № 3. P. 246–53. doi: 10.14740/jocmr2465w
8. Pignolo R.J., Cheung K., Kile S., et al. Self-reported baseline phenotypes from the International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Association Global Registry // *Bone*. 2020. Vol. 134. P. 115274. doi: 10.1016/j.bone.2020.115274
9. Kaplan F.S., Al Mukaddam M., Stanley A., Towler O.W., Shore E.M. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): A disorder of osteochondrogenesis // *Bone*. 2020. Vol. 140. P. 115539. doi: 10.1016/j.bone.2020.115539
10. Bauer A.H., Bonham J., Gutierrez L., Hsiao E.C., Motamedi D. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a current review of imaging findings // *Skeletal Radiol*. 2018. Vol. 47, № 8. P. 1043–1050. doi: 10.1007/s00256-018-2889-5
11. Towler O.W., Shore E.M., Kaplan F.S. Skeletal malformations and developmental arthropathy in individuals who have fibrodysplasia

ADDITIONAL INFO

Author contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Funding source. The authors state that there is no external funding when conducting the research and preparing the publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. The patient gave his written consent for publication of his medical data.

ossificans progressive // *Bone*. 2020. Vol. 130. P. 115116. doi: 10.1016/j.bone.2019.115116

12. Pignolo R.J., Shore E.M., Kaplan F.S. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects // *Orphanet J Rare Dis*. 2011. Vol. 6. P. 80. doi: 10.1186/1750-1172-6-80

13. Smilde B.J., Botman E., de Ruyter R.D., et al. Monitoring and Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Perspectives // *Orthop Res Rev*. 2022. Vol. 14. P. 113–120. doi: 10.2147/ORR.S337491

14. Botman E., Smilde B.J., Hoebink M., et al. Deterioration of pulmonary function: An early complication in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva // *Bone Rep*. 2021. Vol. 14. P. 100758. doi: 10.1016/j.bonr.2021.100758

15. Kaplan F.S., Zasloff M.A., Kitterman J.A., et al. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressive // *J Bone Joint Surg Am*. 2010. Vol. 92, № 3. P. 686–91. doi: 10.2106/JBJS.I.00705

16. Hasegawa K., Tanaka H., Futagawa N., Miyahara H., Tsukahara H. Rapid Progression of Heterotopic Ossification in Severe Variant of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva with p.Arg258Gly in ACVR1: A Case Report and Review of Clinical Phenotypes // *Case Rep Genet*. 2022. Vol. 2022. P. 5021758. doi: 10.1155/2022/5021758

17. Lin H., Shi F., Gao J., Hua P. The role of Activin A in fibrodysplasia ossificans progressiva: a prominent mediator // *Biosci Rep*. 2019. Vol. 39, № 8. P. BSR20190377. doi: 10.1042/BSR20190377

18. Kaplan F.S., Pignolo R.J., Shore E.M. Granting immunity to FOP and catching heterotopic ossification in the Act // *Semin Cell Dev Biol*. 2016. Vol. 49. P. 30–6. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.12.013

19. Huang Y., Wang X., Zhou D., et al. Macrophages in heterotopic ossification: from mechanisms to therapy // *NPJ Regen Med*. 2021. Vol. 6, № 1. P. 70. doi: 10.1038/s41536-021-00178-4

20. Grgurević L., Novak R., Trkulja V., et al. Elevated plasma RANTES in fibrodysplasia ossificans progressiva — A novel therapeutic target? // *Med Hypotheses*. 2019. Vol. 131. P. 109313. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109313

21. Barruet E., Morales B.M., Cain C.J., et al. NF-κB/MAPK activation underlies ACVR1-mediated inflammation in human heterotopic ossification // *JCI Insight*. 2018. Vol. 3, № 22. P. e122958. doi: 10.1172/jci.insight.122958

22. Pignolo R.J., McCarrick-Walmsley R., Wang H., et al. Plasma-Soluble Biomarkers for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Reflect Acute and Chronic Inflammatory

- States // *J Bone Miner Res.* 2022. Vol. 37, № 3. P. 475–483. doi: 10.1002/jbmr.4492
23. de Ruitter R.D., Smilde B.J., Pals G., et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: What Have We Achieved and Where Are We Now? Follow-up to the 2015 Lorentz Workshop // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 732728. doi: 10.3389/fendo.2021.732728
24. Lindborg C.M., Brennan T.A., Wang H., Kaplan F.S., Pignolo R.J. Cartilage-derived retinoic acid-sensitive protein (CD-RAP): A stage-specific biomarker of heterotopic endochondral ossification (HEO) in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) // *Bone*. 2018. Vol. 109. P. 153–157. doi: 10.1016/j.bone.2017.09.016
25. Stanley A., Heo S.J., Mauck R.L., Mourkioti F., Shore E.M. Elevated BMP and Mechanical Signaling Through YAP1/RhoA Poises FOP Mesenchymal Progenitors for Osteogenesis // *J Bone Miner Res.* 2019. Vol. 34, № 10. P. 1894–1909. doi: 10.1002/jbmr.3760
26. Al Mukaddam M., Rajapakse C.S., Pignolo R.J., Kaplan F.S., Smith S.E. Imaging assessment of fibrodysplasia ossificans progressiva: Qualitative, quantitative and questionable // *Bone*. 2018. Vol. 109. P. 147–152. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.011
27. Botman E., Teunissen B.P., Raijmakers P., et al. Diagnostic Value of Magnetic Resonance Imaging in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva // *JBM R Plus*. 2020. Vol. 4, № 6. P. e10363. doi: 10.1002/jbm4.10363
28. Warner S.E., Kaplan F.S., Pignolo R.J., et al. Whole-body Computed Tomography Versus Dual Energy X-ray Absorptiometry for Assessing Heterotopic Ossification in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva // *Calcif Tissue Int.* 2021. Vol. 109, № 6. P. 615–625. doi: 10.1007/s00223-021-00877-6
29. Eekhoff E.M.W., Botman E., Coen Netelenbos J., et al. [18F]NaF PET/CT scan as an early marker of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressive // *Bone*. 2018. Vol. 109. P. 143–146. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.012
30. Botman E., Raijmakers P.G.H.M., Yaqub M., et al. Evolution of heterotopic bone in fibrodysplasia ossificans progressiva: An [18F]NaF PET/CT study // *Bone*. 2019. Vol. 124. P. 1–6. doi: 10.1016/j.bone.2019.03.009
31. Pignolo R.J., Kaplan F.S. Clinical staging of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) // *Bone*. 2018. Vol. 109. P. 111–114. doi: 10.1016/j.bone.2017.09.014
32. Kaplan F.S., Al Mukaddam M., Pignolo R.J. A cumulative analogue joint involvement scale (CAJIS) for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) // *Bone*. 2017. Vol. 101. P. 123–128. doi: 10.1016/j.bone.2017.04.015
33. Botman E., Treurniet S., Lubbers W.D., et al. When Limb Surgery Has Become the Only Life-Saving Therapy in FOP: A Case Report and Systematic Review of the Literature // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020. Vol. 11. P. 570. doi: 10.3389/fendo.2020.00570
34. Hodge J.A., Kawabata T.T., Krishnaswami S., et al. The mechanism of action of tofacitinib — an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis // *Clin Exp Rheumatol*. 2016. Vol. 34, № 2. P. 318–28.
35. Nikishina I.P., Arsenyeva S.V., Matkava V.G., et al. Successful experience of tofacitinib treatment in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva // *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023. Vol. 21, № 1. P. 92. doi: 10.1186/s12969-023-00856-1
36. Haviv R., Moshe V., De Benedetti F., et al. Is fibrodysplasia ossificans progressiva an interleukin-1 driven auto-inflammatory syndrome? // *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019. Vol. 17, № 1. P. 84. doi: 10.1186/s12969-019-0386-6
37. Kaplan F.S., Andolina J.R., Adamson P.C., et al. Early clinical observations on the use of imatinib mesylate in FOP: A report of seven cases // *Bone*. 2018. Vol. 109. P. 276–280. doi: 10.1016/j.bone.2017.07.019
38. Hino K., Zhao C., Horigome K., et al. An mTOR Signaling Modulator Suppressed Heterotopic Ossification of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva // *Stem Cell Reports*. 2018. Vol. 11, № 5. P. 1106–1119. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.10.007
39. Kaplan F.S., Zeitlin L., Dunn S.P., et al. Acute and chronic rapamycin use in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A report of two cases // *Bone*. 2018. Vol. 109. P. 281–284. doi: 10.1016/j.bone.2017.12.011
40. Pacifici M. Retinoid roles and action in skeletal development and growth provide the rationale for an ongoing heterotopic ossification prevention trial // *Bone*. 2018. Vol. 109. P. 267–275. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.010
41. Huang J., Lin J., Li C., Tang B., Xiao H. Palovarotene Can Attenuate Heterotopic Ossification Induced by Tendon Stem Cells by Downregulating the Synergistic Effects of Smad and NF- κ B Signaling Pathway following Stimulation of the Inflammatory Microenvironment // *Stem Cells Int*. 2022. Vol. 2022. P. 1560943. doi: 10.1155/2022/1560943
42. Chakkalakal S.A., Uchibe K., Convente M.R., et al. Palovarotene Inhibits Heterotopic Ossification and Maintains Limb Mobility and Growth in Mice With the Human ACVR1(R206H) Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Mutation // *J Bone Miner Res.* 2016. Vol. 31, № 9. P. 1666–75. doi: 10.1002/jbmr.2820
43. Pignolo R.J., Baujat G., Hsiao E.C., et al. Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 2 Trial // *J Bone Miner Res.* 2022. Vol. 37, № 10. P. 1891–1902. doi: 10.1002/jbmr.4655
44. Sinha S., Uchibe K., Usami Y., Pacifici M., Iwamoto M. Effectiveness and mode of action of a combination therapy for heterotopic ossification with a retinoid agonist and an anti-inflammatory agent // *Bone*. 2016. Vol. 90. P. 59–68. doi: 10.1016/j.bone.2016.02.008
45. Hoy S.M. Palovarotene: First Approval // *Drugs*. 2022. Vol. 82, № 6. P. 711–716. doi: 10.1007/s40265-022-01709-z
46. Kaplan F.S., Pignolo R.J., Al Mukaddam M.M., Shore E.M. Hard targets for a second skeleton: therapeutic horizons for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) // *Expert Opin Orphan Drugs*. 2017. Vol. 5, № 4. P. 291–294. doi: 10.1080/21678707.2017.1304211
47. Chakkalakal S.A., Shore E.M. Heterotopic Ossification in Mouse Models of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva // *Methods Mol Biol*. 2019. Vol. 1891. P. 247–255. doi: 10.1007/978-1-4939-8904-1_18
48. Yang Y.S., Kim J.M., Xie J., et al. Suppression of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva using AAV gene delivery // *Nat Commun*. 2022. Vol. 13, № 1. P. 6175. doi: 10.1038/s41467-022-33956-9
49. Convente M.R., Chakkalakal S.A., Yang E., et al. Depletion of Mast Cells and Macrophages Impairs Heterotopic Ossification in an Acvr1^{R206H} Mouse Model of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva // *J Bone Miner Res.* 2018. Vol. 33, № 2. P. 269–282. doi: 10.1002/jbmr.3304
50. Bulcha J.T., Wang Y., Ma H., Tai P.W.L., Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape // *Signal Transduct Target Ther.* 2021. Vol. 6, № 1. P. 53. doi: 10.1038/s41392-021-00487-6

51. Eekhoff E.M.W., de Ruiter R.D., Smilde B.J., et al. Gene Therapy for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Feasibility and Obstacles // *Hum Gene Ther.* 2022. Vol. 33, № 15–16. P. 782–788. doi: 10.1089/hum.2022.023

52. Wentworth K.L., Masharani U., Hsiao E.C. Therapeutic advances for blocking heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva // *Br J Clin Pharmacol.* 2019. Vol. 85, № 6. P. 1180–1187. doi: 10.1111/bcp.13823

53. Rocco M.D., Forleo-Neto E., Pignolo R., et al. Garetosmab, an inhibitor of activin A, reduces heterotopic ossification and flare-ups in adults with fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo controlled phase 2 trial. Режим доступа: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.01.11.23284254v2> doi: 10.1101/2023.01.11.23284254

54. Williams E., Bagarova J., Kerr G., et al. Saracatinib is an efficacious clinical candidate for fibrodysplasia ossificans progressiva // *JCI Insight.* 2021. Vol. 6, № 8. P. e95042. doi: 10.1172/jci.insight.95042

55. Smilde B.J., Stockklauser C., Keen R., et al. Protocol paper: a multi-center, double-blinded, randomized, 6-month, placebo-controlled study followed by 12-month open label extension to evaluate the safety and efficacy of Saracatinib in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (STOPFOP) // *BMC Musculoskelet Disord.* 2022. Vol. 23(1). P. 519. doi: 10.1186/s12891-022-05471-x

56. Singh S., Kidane J., Wentworth K.L., et al. Surgical management of bilateral hip fractures in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva treated with the RAR- γ agonist palovarotene: a case report // *BMC Musculoskelet Disord.* 2020. Vol. 21, № 1. P. 204. doi: 10.1186/s12891-020-03240-2

REFERENCES

- De Brasi D, Orlando F, Gaeta V, et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A Challenging Diagnosis. *Genes (Basel)*. 2021;12(8):1187. doi: 10.3390/genes12081187
- Pignolo RJ, Hsiao EC, Baujat G, et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in the United States: estimate from three treatment centers and a patient organization. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):350–7. doi: 10.1186/s13023-021-01983-2
- Zatsepin ST. *Bone pathology in adults*. Moscow: Meditsina; 2001. P. 128–131. (In Russ).
- Kovalenko-Klychkova NA, Klychkova IYu, Kenis VM, Melchenko EV. Fibrodysplasia ossificans progressiva in children (review and clinical analysis of 5 case reports). *Travmatologiya i ortopediya Rossii.* 2014;1(71):102–109. EDN: SANLYX
- Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljestrom M, et al. The Natural History of Flare-Ups in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Comprehensive Global Assessment. *J Bone Miner Res.* 2016;31(3):650–6. doi: 10.1002/jbmr.2728
- Kaplan FS, Mukaddam MA, Baujat G, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Proc Intl Clin Council FOP.* 2021;2:1–128. Available from: <https://www.iccfop.org/dvlp/wp-content/uploads/2022/01/GUIDELINES-v4-updated-Jan-2022.pdf>
- 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):246–53. doi: 10.14740/jocmr2465w
- Pignolo RJ, Cheung K, Kile S, et al. Self-reported baseline phenotypes from the International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Association Global Registry. *Bone.* 2020;134:115274. doi: 10.1016/j.bone.2020.115274
- Kaplan FS, Al Mukaddam M, Stanley A, Towler OW, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): A disorder of osteochondrogenesis. *Bone.* 2020;140:115539. doi: 10.1016/j.bone.2020.115539
- Bauer AH, Bonham J, Gutierrez L, Hsiao EC, Motamedi D. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a current review of imaging findings. *Skeletal Radiol.* 2018;47(8):1043–1050. doi: 10.1007/s00256-018-2889-5
- Towler OW, Shore EM, Kaplan FS. Skeletal malformations and developmental arthropathy in individuals who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Bone.* 2020;130:115116. doi: 10.1016/j.bone.2019.115116
- Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:80. doi: 10.1186/1750-1172-6-80
- Smilde BJ, Botman E, de Ruiter RD, et al. Monitoring and Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Perspectives. *Orthop Res Rev.* 2022;14:113–120. doi: 10.2147/ORR.S337491
- Botman E, Smilde BJ, Hoebink M, et al. Deterioration of pulmonary function: An early complication in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Bone Rep.* 2021;14:100758. doi: 10.1016/j.bonr.2021.100758
- Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, et al. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(3):686–91. doi: 10.2106/JBJS.I.00705
- Hasegawa K, Tanaka H, Futagawa N, Miyahara H, Tsukahara H. Rapid Progression of Heterotopic Ossification in Severe Variant of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva with p.Arg258Gly in ACVR1: A Case Report and Review of Clinical Phenotypes. *Case Rep Genet.* 2022;2022:5021758. doi: 10.1155/2022/5021758
- Lin H, Shi F, Gao J, Hua P. The role of Activin A in fibrodysplasia ossificans progressiva: a prominent mediator. *Biosci Rep.* 2019;39(8):BSR20190377. doi: 10.1042/BSR20190377
- Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. Granting immunity to FOP and catching heterotopic ossification in the Act. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;49:30–6. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.12.013
- Huang Y, Wang X, Zhou D, et al. Macrophages in heterotopic ossification: from mechanisms to therapy. *NPJ Regen Med.* 2021;6(1):70. doi: 10.1038/s41536-021-00178-4
- Grgurević L, Novak R, Trkulja V, et al. Elevated plasma RANTES in fibrodysplasia ossificans progressiva — A novel therapeutic target? *Med Hypotheses.* 2019;131:109313. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109313
- Barruet E, Morales BM, Cain CJ, et al. NF- κ B/MAPK activation underlies ACVR1-mediated inflammation in human heterotopic ossification. *JCI Insight.* 2018;3(22):e122958. doi: 10.1172/jci.insight.122958
- Pignolo RJ, McCarrick-Walmsley R, Wang H, et al. Plasma-Soluble Biomarkers for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Reflect Acute and Chronic Inflammatory States. *J Bone Miner Res.* 2022;37(3):475–483. doi: 10.1002/jbmr.4492
- de Ruiter RD, Smilde BJ, Pals G, et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: What Have We Achieved and Where Are We Now?

- Follow-up to the 2015 Lorentz Workshop. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:732728. doi: 10.3389/fendo.2021.732728
24. Lindborg CM, Brennan TA, Wang H, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cartilage-derived retinoic acid-sensitive protein (CD-RAP): A stage-specific biomarker of heterotopic endochondral ossification (HEO) in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone*. 2018;109:153–157. doi: 10.1016/j.bone.2017.09.016
25. Stanley A, Heo SJ, Mauck RL, Mourkioti F, Shore EM. Elevated BMP and Mechanical Signaling Through YAP1/RhoA Poises FOP Mesenchymal Progenitors for Osteogenesis. *J Bone Miner Res*. 2019;34(10):1894–1909. doi: 10.1002/jbmr.3760
26. Al Mukaddam M, Rajapakse CS, Pignolo RJ, Kaplan FS, Smith SE. Imaging assessment of fibrodysplasia ossificans progressiva: Qualitative, quantitative and questionnaire. *Bone*. 2018;109:147–152. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.011
27. Botman E, Teunissen BP, Raijmakers P, et al. Diagnostic Value of Magnetic Resonance Imaging in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *JBMR Plus*. 2020;4(6):e10363. doi: 10.1002/jbmr.10363
28. Warner SE, Kaplan FS, Pignolo RJ, et al. Whole-body Computed Tomography Versus Dual Energy X-ray Absorptiometry for Assessing Heterotopic Ossification in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Calcif Tissue Int*. 2021;109(6):615–625. doi: 10.1007/s00223-021-00877-6
29. Eekhoff EMW, Botman E, Coen Netelenbos J, et al. [¹⁸F]NaF PET/CT scan as an early marker of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Bone*. 2018;109:143–146. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.012
30. Botman E, Raijmakers PGHM, Yaqub M, et al. Evolution of heterotopic bone in fibrodysplasia ossificans progressiva: An [¹⁸F]NaF PET/CT study. *Bone*. 2019;124:1–6. doi: 10.1016/j.bone.2019.03.009
31. Pignolo RJ, Kaplan FS. Clinical staging of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *Bone*. 2018;109:111–114. doi: 10.1016/j.bone.2017.09.014
32. Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. A cumulative analogue joint involvement scale (CAJIS) for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone*. 2017;101:123–128. doi: 10.1016/j.bone.2017.04.015
33. Botman E, Treurniet S, Lubbers WD, et al. When Limb Surgery Has Become the Only Life-Saving Therapy in FOP: A Case Report and Systematic Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:570. doi: 10.3389/fendo.2020.00570
34. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, et al. The mechanism of action of tofacitinib — an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):318–28.
35. Nikishina IP, Arsenyeva SV, Matkava VG, et al. Successful experience of tofacitinib treatment in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023;21(1):92. doi: 10.1186/s12969-023-00856-1
36. Haviv R, Moshe V, De Benedetti F, et al. Is fibrodysplasia ossificans progressiva an interleukin-1 driven auto-inflammatory syndrome? *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):84. doi: 10.1186/s12969-019-0386-6
37. Kaplan FS, Andolina JR, Adamson PC, et al. Early clinical observations on the use of imatinib mesylate in FOP: A report of seven cases. *Bone*. 2018;109:276–280. doi: 10.1016/j.bone.2017.07.019
38. Hino K, Zhao C, Horigome K, et al. An mTOR Signaling Modulator Suppressed Heterotopic Ossification of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Stem Cell Reports*. 2018;11(5):1106–1119. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.10.007
39. Kaplan FS, Zeitlin L, Dunn SP, et al. Acute and chronic rapamycin use in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A report of two cases. *Bone*. 2018;109:281–284. doi: 10.1016/j.bone.2017.12.011
40. Pacifici M. Retinoid roles and action in skeletal development and growth provide the rationale for an ongoing heterotopic ossification prevention trial. *Bone*. 2018;109:267–275. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.010
41. Huang J, Lin J, Li C, Tang B, Xiao H. Palovarotene Can Attenuate Heterotopic Ossification Induced by Tendon Stem Cells by Downregulating the Synergistic Effects of Smad and NF-κB Signaling Pathway following Stimulation of the Inflammatory Microenvironment. *Stem Cells Int*. 2022;2022:1560943. doi: 10.1155/2022/1560943
42. Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, et al. Palovarotene Inhibits Heterotopic Ossification and Maintains Limb Mobility and Growth in Mice With the Human ACVR1(R206H) Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Mutation. *J Bone Miner Res*. 2016;31(9):1666–75. doi: 10.1002/jbmr.2820
43. Pignolo RJ, Baujat G, Hsiao EC, et al. Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 2 Trial. *J Bone Miner Res*. 2022;37(10):1891–1902. doi: 10.1002/jbmr.4655
44. Sinha S, Uchibe K, Usami Y, Pacifici M, Iwamoto M. Effectiveness and mode of action of a combination therapy for heterotopic ossification with a retinoid agonist and an anti-inflammatory agent. *Bone*. 2016;90:59–68. doi: 10.1016/j.bone.2016.02.008
45. Hoy SM. Palovarotene: First Approval. *Drugs*. 2022;82(6):711–716. doi: 10.1007/s40265-022-01709-z
46. Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam MM, Shore EM. Hard targets for a second skeleton: therapeutic horizons for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Expert Opin Orphan Drugs*. 2017;5(4):291–294. doi: 10.1080/21678707.2017.1304211
47. Chakkalakal SA, Shore EM. Heterotopic Ossification in Mouse Models of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Methods Mol Biol*. 2019;1891:247–255. doi: 10.1007/978-1-4939-8904-1_18
48. Yang YS, Kim JM, Xie J, et al. Suppression of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva using AAV gene delivery. *Nat Commun*. 2022;13(1):6175. doi: 10.1038/s41467-022-33956-9
49. Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, et al. Depletion of Mast Cells and Macrophages Impairs Heterotopic Ossification in an Acvr1^{R206H} Mouse Model of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J Bone Miner Res*. 2018;33(2):269–282. doi: 10.1002/jbmr.3304
50. Bulcha JT, Wang Y, Ma H, Tai PWL, Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):53. doi: 10.1038/s41392-021-00487-6
51. Eekhoff EMW, de Ruiter RD, Smilde BJ, et al. Gene Therapy for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Feasibility and Obstacles. *Hum Gene Ther*. 2022;33(15–16):782–788. doi: 10.1089/hum.2022.023
52. Wentworth KL, Masharani U, Hsiao EC. Therapeutic advances for blocking heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1180–1187. doi: 10.1111/bcp.13823
53. Rocco MD, Forleo-Neto E, Pignolo R, et al. Garetosmab, an inhibitor of activin A, reduces heterotopic ossification and flare-ups in adults with fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo controlled phase 2 trial. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.01.11.23284254v2>. doi: 10.1101/2023.01.11.23284254

54. Williams E, Bagarova J, Kerr G, et al. Saracatinib is an efficacious clinical candidate for fibrodysplasia ossificans progressiva. *JCI Insight*. 2021;6(8):e95042. doi: 10.1172/jci.insight.95042

55. Smilde BJ, Stockklauser C, Keen R, et al. Protocol paper: a multi-center, double-blinded, randomized, 6-month, placebo-controlled study followed by 12-month open label extension to evaluate the safety and efficacy of Saracatinib in Fibrodysplasia

Ossificans Progressiva (STOPFOP). *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):519. doi: 10.1186/s12891-022-05471-x

56. Singh S, Kidane J, Wentworth KL, et al. Surgical management of bilateral hip fractures in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva treated with the RAR- γ agonist palovarotene: a case report. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):204. doi: 10.1186/s12891-020-03240-2

ОБ АВТОРАХ

* **Колондаев Александр Фёдорович**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10;
ORCID: 0000-0002-4216-8800;
eLibrary SPIN: 5388-2606;
e-mail: osteopathology6@mail.ru

Родионова Светлана Семёновна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-2726-8758;
eLibrary SPIN: 3529-8052;
e-mail: rod06@inbox.ru

AUTHORS' INFO

* **Aleksandr F. Kolondaev**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 10 Priorova str., 115172 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-4216-8800;
eLibrary SPIN: 5388-2606;
e-mail: osteopathology6@mail.ru

Svetlana S. Rodionova, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: 0000-0002-2726-8758;
eLibrary SPIN: 3529-8052;
e-mail: rod06@inbox.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author