

И.П. Никишина, В.Г. Маткава, С.В. Арсеньева, Э.Г. Гасымов, А.Н. Арефьева

ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

Первый российский опыт применения паловаротена для лечения фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей: два клинических наблюдения

Автор, ответственный за переписку:

Никишина Ирина Петровна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А, тел.: +7 (910) 437-65-06, e-mail: irpetnik@yandex.ru

Обоснование. Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) — крайне редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. ФОП связана с генетически детерминированным нарушением, обусловленным наличием определенной мутации в гене ACVR1/ALK2, кодирующем рецептор костного морфогенетического белка. ФОП клинически проявляется безудержным образованием гетеротопических оссификатов, приводящих к постепенному прогрессированию инвалидизации вплоть до полной обездвиженности пациента. В раннем возрасте болезнь можно распознать по наличию характерных фенотипических стигм, главным образом характерной мальформации больших пальцев стоп, подтвердив диагноз молекулярно-генетическим анализом. Ранняя диагностика ФОП позволяет избежать ненужных ятрогенных манипуляций и замедлить прогрессирование заболевания. До недавнего времени не было терапии, оказывающей патогенетическое действие, предотвращающей развитие оссификатов. Первым и единственным лекарственным препаратом, доказавшим свою эффективность в результате клинических исследований и зарегистрированным к применению у пациентов с ФОП в ряде стран, является паловаротен. **Описание клинических случаев.** В публикации представлен первый российский опыт применения паловаротена с описанием двух клинических наблюдений пациентов с генетически подтвержденным диагнозом ФОП. Описаны клиническая картина, сложный путь к диагностике, обнадеживающий опыт лечения пациентов, включающий противовоспалительную терапию с использованием ингибиторов янус-киназ (тофацитиниб) и патогенетическую терапию препаратом паловаротен. **Заключение.** Агрессивный характер течения ФОП, неизбежно приводящий к тяжелой инвалидизации пациентов, обуславливает необходимость широкого привлечения внимания практикующих врачей к ранней диагностике ФОП, углубленному изучению факторов, определяющих прогрессирование, а новые возможности патогенетической терапии позволяют рассчитывать на улучшение прогноза этого крайне тяжелого заболевания.

Ключевые слова: фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая, паловаротен, тофацитиниб, клинический случай

Для цитирования: Никишина И.П., Маткава В.Г., Арсеньева С.В., Гасымов Э.Г., Арефьева А.Н. Первый российский опыт применения паловаротена для лечения фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей: два клинических наблюдения. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(1):19–30. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2851>

ОБОСНОВАНИЕ

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) представляет собой ультраредкое генетическое нарушение остеогенеза, при котором происходит формирование очагов гетеротопической оссификации (ГО) в мягких тканях, мышцах, фасциях, сухожилиях и связках [1]. Патогенез развития ФОП связан с активацией сигнального пути костного морфогенетического белка (bone morphogenetic protein; BMP), что приводит к эндохондральному окостенению и формированию генерализованной ГО, постепенно приводящей к грубым функциональным нарушениям опорно-двигательного аппарата вплоть до полной обездвиженности пациента.

В силу физиологических причин формирования костного скелета в детском возрасте развитие ГО происходит отсроченно от первых проявлений болезни, которыми являются разного размера и локализации крупные воспалительные узлы в толще мягких тканей,

так называемые «вспышки», возникающие под воздействием триггерных факторов, чаще всего физических травм, даже незначительных (ушибы, падения и т.д.), ятрогенных медицинских процедур (внутримышечные инъекции, в том числе при вакцинации, хирургические вмешательства, интенсивные стоматологические манипуляции).

Заподозрить ФОП можно задолго до образования ГО — еще при рождении ребенка на основании характерной фенотипической стигмы — врожденной, как правило, двусторонней деформации больших пальцев стоп (клинодактилии) с их вальгусной девиацией, укорочением, подвывихом в плюснефаланговом суставе, иногда с развитием синостоза/анкилоза межфалангового сустава, что в более старшем возрасте может трактоваться как врожденное отсутствие фаланги пальца [2].

ФОП является ультраредким заболеванием, расчетные значения распространенности которого, по-видимому, зависят от уровня информированно-

сти врачей о нем и возможностей его диагностики. Распространенность ФОП в мире, по разным источникам, варьирует в чрезвычайно широком диапазоне — от 0,036 на 1 млн в Азиатско-Тихоокеанском регионе до 0,65 на 1 млн в Северной Америке [3, 4]. В некоторых европейских странах, например во Франции, отмечаются еще более высокие показатели — 1,36 на 1 млн [3, 5]. Точных данных о количестве зарегистрированных случаев в Российской Федерации нет. По данным ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», выполняющего в нашей стране функции экспертного центра по проблеме ФОП, в России имеется информация о 58 пациентах с ФОП, проходивших стационарное или амбулаторное обследование в нашей клинике за последние 26 лет, однако Межрегиональная общественная организация «Живущие с ФОП» располагает данными о более чем 80 пациентах. Расовой и половой, а также демографической особенности возникновения заболевания не установлено [5].

Несмотря на то, что тема ФОП довольно часто находится в фокусе медицинской литературы и в международной реферативной базе данных PubMed насчитывается около 3000 публикаций (дата обращения 21.12.2024), подавляющее большинство из них представляют собой литературные справки, обзоры либо результаты фундаментальных исследований в области патогенеза, генетических основ заболевания, биологических моделей ГО. Только единичные публикации касаются описания отдельных клинических случаев, и лишь одно международное исследование, в которое, кстати, было включено и несколько российских пациентов, представляет уникальные данные 36-месячного наблюдения естественно-го течения ФОП на когорте из 114 больных [6].

Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования. В 97% случаев за развитие ФОП отвечает мажорная мутация *Arg206His* в гене *ACVR1*, кодирующем рецептор активина А 1-го типа и локализованном

в локусе 2q23-q24 [7, 8]. Примерно у 3% пациентов с ФОП выявлены клинические особенности, необычные по сравнению с классическим ФОП. Эти пациенты имеют новые не-R206H-активирующие мутации в гене *ACVR1* [8, 9]. В большинстве случаев возникновения мутации носит спонтанный характер, однако в литературе описан ряд случаев передачи заболевания от родителя детям [8, 9].

Однажды возникнув, чаще всего в исходе мягкотканых воспалительных узлов, имеющих в литературе устойчивое терминологическое обозначение «вспышки» [2, 5, 6], очаги ГО имеют тенденцию к слиянию и формированию больших объемов костной ткани, расположенной внескелетно, что впоследствии оказывает значительное влияние на мобильность пациента, его способность к самообслуживанию и передвижению. С возрастом ГО прогрессируют по характерным анатомическим и временным закономерностям, обычно по направлению головы к конечностям, от проксимальных отделов к дистальным. К зонам ранней локализации ГО относятся шея, позвоночник, плечевой пояс и жевательные мышцы [6, 8–10].

Диагноз ФОП устанавливается на основании клинической картины, складывающейся как минимум из двусторонней мальформации больших пальцев стоп и наличия (но не обязательно) очагов ГО. Генетическое тестирование на наличие мутаций в гене *ACVR1* является обязательным условием постановки диагноза [6, 8]. Несмотря на тяжелую инвалидность, некоторые пациенты живут продуктивной жизнью до седьмого десятка лет. Летальные исходы главным образом связаны с осложнениями вследствие сопутствующих заболеваний, в первую очередь, инфекционных.

Основные текущие подходы к ведению пациентов с ФОП [8]:

- 1) исключение ятрогенных манипуляций (внутримышечных инъекций, биопсий и т.д.), профилактика инфекционных заболеваний, травм и повреждений;

Irina P. Nikishina, Valeriya G. Matkava, Svetlana V. Arsenyeva, Emil G. Gasymov, Alia N. Arefieva
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

The First Russian Experience of Using Palovarotene for the Treatment of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Two Case Reports

Background. *Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) — is an extremely rare genetic disorder with an autosomal dominant type of inheritance. FOP is associated with a genetically determined disorder caused by the presence of a specific mutation in the ACVR1/ALK2 gene encoding the bone morphogenetic protein receptor. FOP is clinically manifested by the unrestrained formation of heterotopic ossifications, leading to a gradual progression of disability up to complete immobility of the patient. At an early age, the disease can be recognized by the presence of characteristic phenotypic stigmas, mainly the characteristic malformation of the thumbs, confirming the diagnosis by molecular genetic analysis. Early diagnosis of FOP avoids unnecessary iatrogenic manipulations and slows down the progression of the disease. Up until recently, there was no therapy that had a pathogenetic effect, preventing the development of ossifications. The first and only drug that has proven its effectiveness as a result of clinical trials and is registered for use in patients with FOP in a number of countries is palovarotene. Case reports:* The publication presents the first Russian experience of using palovarotene with a description of two clinical observations of patients with a genetically confirmed diagnosis of FOP. The clinical picture, the difficult path to diagnosis, and the encouraging experience of treating patients, including anti-inflammatory therapy using Janus kinase inhibitors (tofacitinib) and pathogenetic therapy with palovarotene, are described. Conclusion. The aggressive nature of the course of FOP, which inevitably leads to severe disability of patients, necessitates the widespread attention of practitioners to the early diagnosis of FOP, an in-depth study of the factors determining progression, and new opportunities for pathogenetic therapy allow us to count on improving the prognosis of this extremely serious disease.

Keywords: *fibrodysplasia ossificans progressiva, palovarotene, tofacitinib, case report*

For citation: Nikishina Irina P., Matkava Valeriya G., Arsenyeva Svetlana V., Gasymov Emil G., Arefieva Alia N. The First Russian Experience of Using Palovarotene for the Treatment of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Two Case Reports. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(1):19–30. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2851>

2) терапия, направленная на возникшее обострение («вспышку»), — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), предпочтительно длительно, короткие курсы глюкокортикоидов (ГК), в том числе в виде болюсного внутривенного введения в течение первых 1–3 сут после начала «вспышки»;

3) терапия, направленная на предотвращение развития «вспышек», — НПВП, ГК внутрь длительно, бисфосфонаты, репозиционирование показаний к применению таргетных синтетических препаратов (иматиниб, саракатиниб, тофацитиниб), генно-инженерные биологические препараты (ингибиторы интерлейкина 1), патогенетическая терапия (паловаротен) [8, 11, 12].

В сентябре 2024 г. на территории Российской Федерации зарегистрирован препарат паловаротен для патогенетической терапии ФОП. Паловаротен — агонист рецептора ретиноевой кислоты с частичной селективностью к гамма-рецептору (RAR γ) для приема внутрь. Связываясь с RAR γ , паловаротен снижает активность сигнального пути BMP/ALK2, ингибируя фосфорилирование SMAD1/5/8, что снижает ALK2/SMAD-зависимый хондрогенез, дифференцировку остеоцитов и образование эндохондральной кости [13].

Эффективность и безопасность паловаротена для лечения ФОП изучались в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании фазы II, в котором паловаротен оценивался для профилактики ГО у пациентов с ФОП [13], и в многоцентровом открытом исследовании фазы III (MOVE) [14]. В исследовании MOVE в качестве внешнего контроля ($n = 101$) использовали данные исследования естественного течения заболевания [6]. По результатам клинического исследования MOVE паловаротен показал эффективность в отношении уменьшения объема новых очагов ГО. Средний годовой объем новой ГО составил 9,4 см³/год у пациентов, получавших поддерживающую терапию / лечение обострения препаратом паловаротен, и 20,3 см³/год у не получавших лечение пациентов (в исследовании естественного течения заболевания). Эффект лечения составил около 10,9 см³/год с 95 % доверительным интервалом [–21,2 см³/год, –0,6 см³/год] [14]. Спектр нежелательных явлений включает в себя класс-специфические эффекты, характерные для всех ретиноидов: закономерное тератогенное действие на внутриутробного ребенка, преждевременное закрытие эпифизарных зон роста у активно растущих детей, нарушение метаболизма костной ткани, поражение кожи и слизистых оболочек, фотосенсибилизацию, психические нарушения, никталопию [13, 14].

Цель настоящей публикации состоит в описании первого российского опыта применения паловаротена в условиях реальной клинической практики у пациентов с ФОП с представлением двух клинических случаев длительной (более 1 года) терапии паловаротеном в сочетании с тофацитинибом, демонстрирующих эффективность и безопасность лечения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

В настоящее время в детском отделении НИИР им. В.А. Насоновой для терапии паловаротеном отобрано 13 пациентов с диагнозом ФОП, имеющих соответствующие показания, а именно: 1) активная фаза ФОП; 2) диагноз, верифицированный молекулярно-генетическим исследованием; 3) возраст пациентов старше 8 лет для девочек и старше 10 лет для мальчиков.

Всем пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование на предмет мутации в гене ACVR1,

рутинное лабораторно-инструментальное обследование, в том числе низкодозовая компьютерная томография всего тела (НДКТ) для выявления гетеротопических оссификатов и подсчета их объема при динамическом наблюдении. Поскольку в течение двух лет с апреля 2022 г., когда препарат был включен в перечень лекарственных средств, финансируемых фондом «Круг добра», паловаротен не имел зарегистрированных показаний к применению на территории Российской Федерации, период от момента принятия решения и оформления заключения федерального консилиума до старта терапии составлял несколько месяцев, в течение которых в условиях обычной клинической практики продолжалась противовоспалительная терапия ингибитором янус-киназ тофацитинибом. В настоящее время в текущем режиме препарат паловаротен получают 8 пациентов.

Все пациенты имели классический фенотип ФОП с мальформацией первых пальцев стоп; мальформация больших пальцев кистей была выявлена у 6 пациентов. Кроме того, у всех пациентов были выявлены аномалия шейного отдела позвоночника, периферические остеохондромы и множественные ГО. Диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим анализом с выявлением мутации в гене ACVR1, при этом у 7 пациентов была выявлена мажорная мутация (*p.Arg206His*), у 1 пациента — ультраредкая мутация (*p.Gly356Asp*). Средний возраст на момент назначения паловаротена составил 13 лет (минимально — 10,2; максимально — 17,9). Пять пациентов были младше 14 лет. Средний рост составил 155,3 см (минимум — 144; максимально — 180). Средняя масса тела составила 46 кг (минимально — 35; максимально — 60). Средняя продолжительность терапии паловаротеном составляет 14 мес (от 8 до 19 мес). Половина пациентов (4/8/50%) находилась только на поддерживающем режиме приема паловаротена (3–5 мг/сут в зависимости от массы тела), 4/8/50% пациентам требовалось подключение дозировки в «режиме обострения» в связи с наличием активных очагов фибродисплазии (12,5–20 мг/сут в течение 4 нед в зависимости от массы тела) [15]. В данной статье приводится описание двух клинических наблюдений пациентов с ФОП, получающих паловаротен более 1 года.

Пациент 1

О пациенте

Пациентка А., 2008 г.р., от второй беременности, вторых родов. В роддоме было обращено внимание на наличие мальформации 1-х пальцев стоп (рис. 1А, Б), в связи с чем наблюдалась ортопедом.

Первые клинические проявления заболевания возникли в возрасте 5 лет (май 2012 г.), когда после перенесенной ОРВИ легкой степени тяжести на волосистой части головы появились плотные округлые уплотнения, которые расценивались как лимфоузлы / узловая эритема. Кожа над воспалительными очагами оставалась без изменений, локальной гипертермии не наблюдалось. Повышения острофазовых маркеров выявлено не было. В феврале 2013 г. возник новый эпизод обострения в виде асимметрично расположенных очагов припухлости в области шеи с распространением на нижележащие отделы туловища.

Пациентка была госпитализирована в стационар по месту жительства, где при осмотре отмечались участки деревянистой плотности в области шеи слева с распространением на надлопаточную и аксиллярную области с локальной гипертермией. Нарастала функциональная



Рис. 1. А — мальформация первых пальцев стоп. Б — рентгенография стоп: клинодактилия первых пальцев. В — МРТ КПС: признаки двустороннего сакроилиита. Г — МРТ КПС: двусторонние кокситы

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография; КПС — крестцово-подвздошное сочленение.

Источник: Никитина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 1. А — malformation of the first toes. Б — X-ray of the feet: clinodactyly of the first fingers. В — MRI of the CPS: signs of bilateral sacroiliitis. Г — MRI of SIJ — bilateral coxitis

Note. MRI (MPT) — magnetic resonance imaging; SIJ (КПС) — sacroiliac joint.

Source: Nikishina I.P. et al., 2025.

недостаточность в виде ограничения объема движений в шейном отделе позвоночника (невозможность повернуть голову, наклониться), а также в плечевых суставах (невозможность поднять руки). На фоне антибактериальной терапии улучшения не отмечалось, очаг распространился на правую надлопаточную область, поясничный отдел позвоночника.

Для верификации диагноза была проведена биопсия в области кивательной мышцы слева. Гистологически материал был представлен преимущественно рыхлой соединительной тканью с неравномерно расположенными фиброзными прослойками, пролиферацией клеток межмышечных прослоек: клетки типа фибробластов различной величины и формы; большая часть из них вытянутой формы с округлыми или удлинёнными ядрами и эозинофильной цитоплазмой; пролиферация фибробластов, отщепляющая мышечную ткань; мышечные волокна в зоне пролиферации лишены поперечной исчерченности, ближе к периферии миоциты с признаками дистрофии и различной степени компрессии.

По данным рентгенографии стоп определялась клиновидная деформация фаланг 1-х пальцев с выраженной вальгусной девиацией. На основании клинической картины предположен диагноз ФОП, проведено молекулярно-генетическое исследование, выявившее «типичную» мутацию в гене *ACVR1* (*p.Arg206His*). Проводились пульс-терапия ГК, инфузии бисфосфонатов с кратковременным положительным эффектом.

В июле 2015 г., после перенесенной кишечной инфекции возникла новая «вспышка» с появлением очагов в области спины. В сентябре 2015 г. появилось плотное образование в виде тяжа в области шеи с двух сторон. На фоне НПВП и инфузий бисфосфонатов отмечена небольшая положительная динамика в виде купирования болевого синдрома.

Далее последовали неоднократные госпитализации с целью динамического наблюдения — процесс непрерывно рецидивировал, значительно ухудшился объем движений в плечевых суставах, шейном и грудном отделах позвоночника, периодически получала НПВП с непродолжительным положительным эффектом. В августе 2022 г. возникла очередная «вспышка» с появлением

припухлости в области латеральной поверхности шеи справа, отмечались боли в области таза с нарушением походки.

Физикальная диагностика

В сентябре 2022 г. пациентка впервые госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре выявлены визуально и пальпаторно определяемые крупные ГО в области спины, лопаток с ограничением движения в шейном отделе позвоночника, плечевых и тазобедренных суставах (рис. 2А), снижена экскурсия грудной клетки до 1,5 см, выпрямлен поясничный лордоз, симптом Шобера 2 см. Функциональный статус по шкале CAJIS — 9 баллов. Рост пациентки составлял 161,2 см; масса тела — 52 кг.

Предварительный диагноз

На основании характерной клинической картины, включающей в себя визуально определяемые множественные очаги ГО, значительное ограничение функции шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника и крупных суставов, признаки мальформации 1-х пальцев стоп, диагноз ФОП не вызывал сомнения.

Диагностические процедуры

По НДКТ в режиме «все тело» были обнаружены множественные анкилозы межпозвонковых суставов на уровне исследования, периферические остеохондромы в области плечевых, бедренных, большеберцовых костей, аномалия развития 1-х пальцев обеих стоп, а также признаки двустороннего сакроилиита, анкилоз дугоотростчатых сочленений и тел ряда позвонков в шейном отделе позвоночника. Общий объем участков ГО на момент исследования (09.2022) составил 49,7 см³ (в шейной области — 0,15 см³; в грудной области — 34,61 см³; в поясничной области — 15 см³; в области правого тазобедренного сустава — 0,546 см³) (рис. 2Б).

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений (КПС) выявлены признаки хронического двустороннего сакроилиита, с признаками отека костного мозга, ярко выраженные

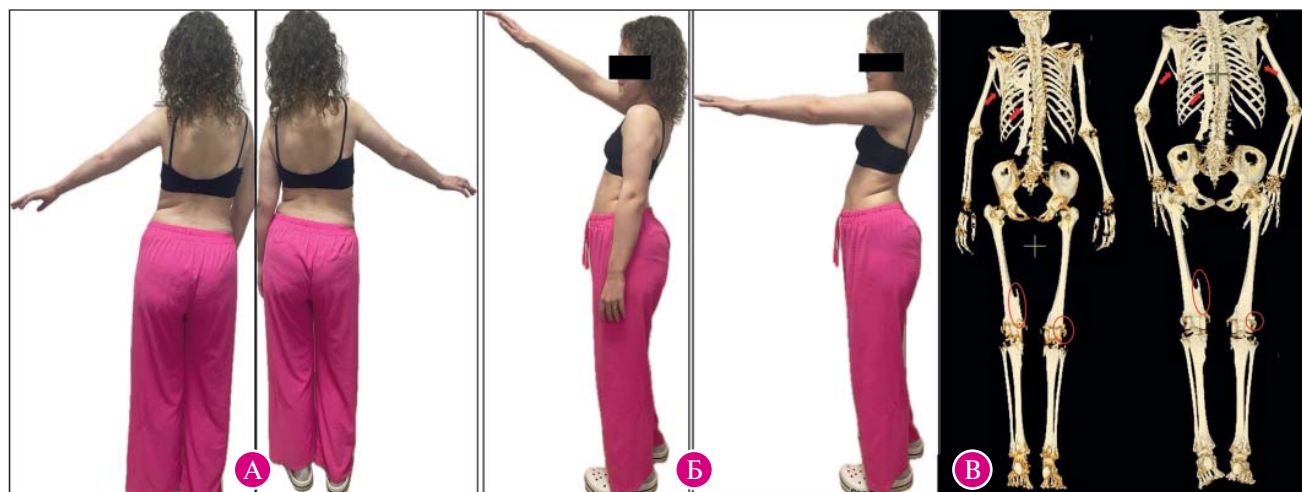


Рис. 2. А — ограничение объема движений в плечевых суставах. Б — НДКТ от 09.2022: общий объем ГО — 49,7 см³ (стрелками отмечены ГО, овалами — периферические остеохондромы). В — НДКТ от 11.2024: общий объем ГО — 53,79 см³ (стрелками отмечены ГО, овалами — периферические остеохондромы)

Примечание. НДКТ — низкодозная компьютерная томография; ГО — гетеротопическая оссификация.

Источник: Никишина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 2. А — limitation of the amount of movement in the shoulder joints. Б — LDCT from 09.2022: the total volume of HO — 49.7 cm³ (arrows indicate HO, ovals indicate peripheral osteochondromas). В — LDCT from 11.2024: the total volume of HO — 53.79 cm³ (arrows indicate HO, ovals indicate peripheral osteochondromas)

Note. LDCT (НДКТ) — low-dose computed tomography; HO (ГО) — heterotopic ossification.

Source: Nikishina I.P. et al., 2025.

синовиты в виде значительного выпота в тазобедренных суставах, подтвержденные данными ультразвукографии периферические артриты коленных и голеностопных суставов, что в сочетании с анкилозом межпозвонковых суставов и тел позвонков дало основание верифицировать в качестве сопутствующего ФОП диагноз ювенильного анкилозирующего спондилита (ЮАС) (рис. 1В, Г).

Клинический диагноз

Основной: М61.1 (МКБ-10) Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая, подтвержденная мутацией в гене *ACVR1* (*p.Arg206His*), с множественными крупными гетеротопическими оссификатами области шеи, спины, грудной клетки, пояса верхней и нижней конечностей; мальформацией 1-х пальцев обеих стоп. Неоартрозы участков гетеротопической оссификации с остистым отростком Th3, задними отрезками 7, 8, 9-го ребра, с боковым отрезком 2-го ребра. Периферические остеохондромы в области плечевых, бедренных, большеберцовых костей.

Сопутствующий: М08.1 (МКБ-10) Ювенильный анкилозирующий спондилит, анкилоз межпозвонковых суставов и тел позвонков на уровне C7–Th3, Th4–Th5, Th11–L1, двусторонний хронический сакроилиит, двусторонний коксит, периферические артриты. Правосторонний сколиоз II степени.

Дифференциальная диагностика

На момент госпитализации с учетом большой давности заболевания и выраженности клинко-рентгенологических изменений диагноз ФОП не требовал дифференциации с другими патологическими состояниями. Следует подчеркнуть, что анамнестически на момент манифестации первых клинических проявлений дифференциальная диагностика включала в себя комплекс мероприятий, в том числе инвазивных, направленных на исключение онкологической патологии, хотя типичные фенотипические стигмы с мальформацией 1-х пальцев

стоп и характерная локализация мягкотканых узлов фибродисплазии могли бы сразу, до выполнения биопсии, навести врачей на мысль о диагнозе ФОП.

Обоснование второго ревматологического диагноза — ЮАС — было продиктовано двумя обстоятельствами: во-первых, акцентированием внимания на явном сходстве клинко-лучевых проявлений ФОП и аксиального спондилоартрита, о котором ранее не упоминалось в литературе, за исключением наших собственных ранее опубликованных данных [12], а во-вторых, целесообразностью использовать по зарегистрированным показаниям терапию тофацитинибом, применение которого представлялось оправданным при ФОП с учетом достоверного участия провоспалительных цитокинов на стадиях ФОП, непосредственно предшествующих развитию ГО.

Медицинские вмешательства

Непрерывная активность заболевания с быстрым прогрессированием функциональной недостаточности явилась обоснованием к назначению таргетной противовоспалительной терапии ингибитором янус-киназы тофацитинибом, который пациентка получает с сентября 2022 г. с удовлетворительной переносимостью и положительным эффектом в виде уменьшения локальной активности новых очагов, купирования болевого синдрома.

Дополнительно — учитывая возраст пациентки, наличие на момент обследования в сентябре 2022 г. активных проявлений ФОП с признаками прогрессирования рентгенологических и функциональных нарушений, крайне неблагоприятный прогноз по заболеванию, особенности локализации оссификатов, общефизический статус пациентки — проведен первый федеральный консилиум, одобрявший назначение специфической патогенетической терапии препаратом паловаротен.

Динамика и исходы

Пациентка получает препарат паловаротен с апреля 2023 г. регулярно в поддерживающей дозе 5 мг/сут.

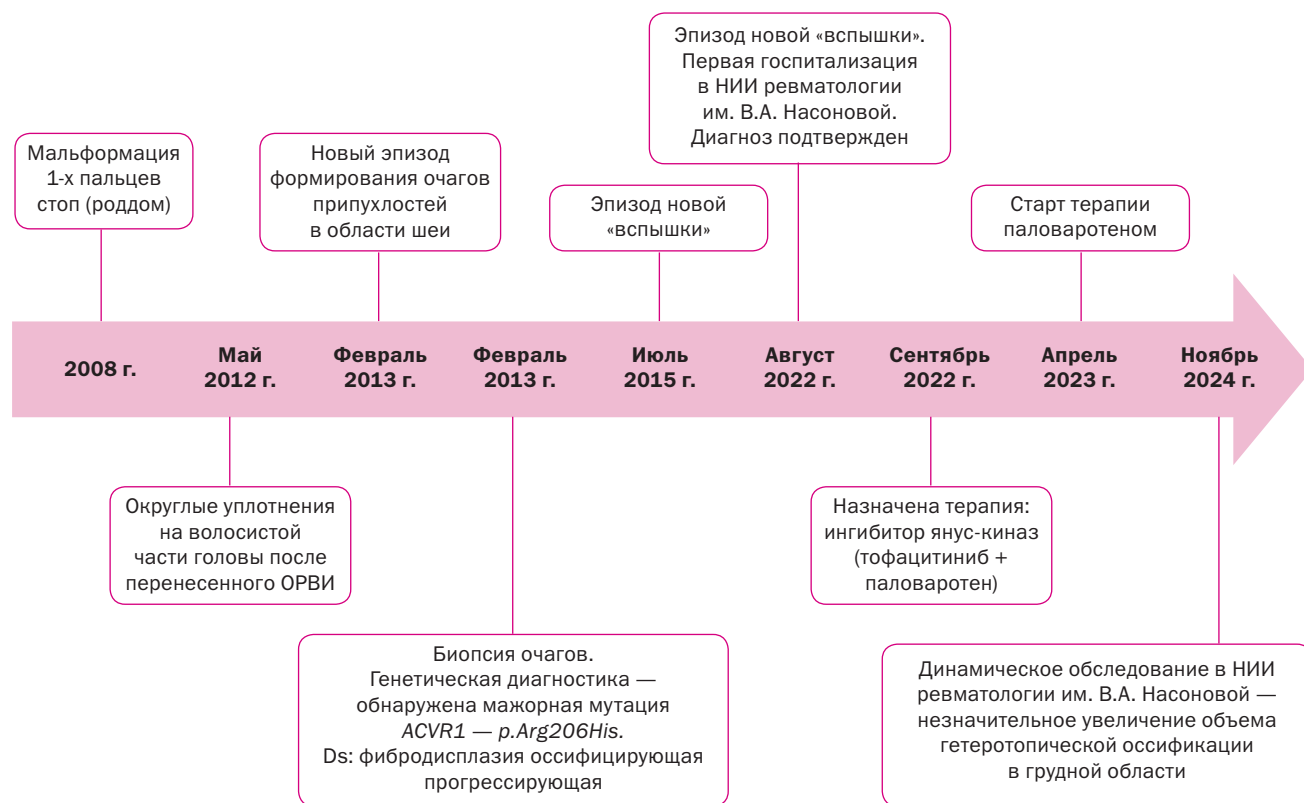


Рис. 3. Пациентка 1: хронология развития болезни, ключевые события и терапия
Источник: Никишина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 3. Patient 1: chronology of disease development, key events and therapy
Source: Nikishina I.P. et al., 2025.

Переносимость препарата удовлетворительная, на фоне приема отмечалась сухость кожных покровов, что рассматривалось как характерное нежелательное явление для данного класса препаратов, но не является показанием к его отмене. Контрольные лабораторные исследования, выполнявшиеся ежеквартально, не выявляли клинически значимых отклонений. Манифестных проявлений активности ФОП и ЮАС в течение 1,5 лет наблюдения не зафиксировано. При контрольном обследовании в стационаре ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в ноябре 2024 г. была повторно выполнена НДКТ, по данным которой общий объем участков ГО составил $53,79 \text{ см}^3$ — в динамике незначительное увеличение объема ГО в грудной области на $4,09 \text{ см}^3$, что составило $38,7 \text{ см}^3$ (ранее $34,61 \text{ см}^3$) (рис. 2В) без появления новых очагов ГО. Также по данным МРТ отмечено уменьшение проявлений коксита, что позволяет расценивать опыт комбинированного применения паловаротена и тофацитиниба позитивным.

Прогноз

Основываясь на данных литературных источников и собственном опыте долгосрочных наблюдений большой когорты пациентов с ФОП, следует рассматривать прогноз как неблагоприятный с точки зрения риска тяжелых инвалидизирующих последствий, обусловленных прогрессированием ГО. Выполнение инвазивных вмешательств на стадии первичной манифестации ФОП является основным фактором, провоцирующим неконтролируемый патологический остеогенез. Непосредственных рисков развития жизнеугрожающих состояний со стороны внутренних органов и систем у пациентки не усматривается. Согласно дан-

ным когортного исследования естественного течения ФОП [6], подростковый возраст является самым опасным в плане прироста объема ГО, поэтому использование патогенетической терапии позволяет рассчитывать на снижение темпов прогрессирования болезни.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ее ключевые события и терапия для пациентки 1 представлены на рис. 3.

Пациент 2

О пациенте

Пациент А., 2013 г.р., от второй беременности, вторых родов. Из анамнеза известно, что с первого года жизни пациент наблюдался ортопедами по поводу определявшейся с рождения мальформации первых пальцев обеих стоп, в связи с чем в 2018 г. была выполнена корригирующая остеотомия 1-й плюсневой кости слева, артропластика 1-го плюснефалангового сустава с остеосинтезом спицами, в 2020 г. — корригирующая остеотомия 1-й плюсневой кости справа (рис. 4А–Д).

В возрасте 7 лет, вскоре после выполнения второго оперативного вмешательства на стопах (2020 г.) мать обратила внимание на выраженное ограничение объема движений в обоих плечевых суставах, постепенно нарастающее в динамике. В августе 2022 г. впервые появилась явная припухлость в надлопаточной области с ее быстрым увеличением в размерах и нарастанием плотности. По данным МРТ мягких тканей и КТ органов грудной клетки с контрастным усилением обнаружены признаки диффузного объемного образования мягких тканей спины, в связи с чем была заподозрена саркома. Планировалось проведение биопсии, однако мама



Рис. 4. А — рентгенограмма стоп до выполнения корригирующих операций (фото из архива медицинских документов пациента). Б, Г — внешний вид стоп с признаками мальформации 1-х пальцев стоп: на фото Б — после выполнения оперативного лечения на левой стопе (выделено овалом); на фото Г — после выполнения корригирующей остеотомии на обеих стопах. В — рентгенограмма стоп после выполнения оперативного лечения на левой стопе (выделено овалом) (фото из архива медицинских документов пациента). Д — компьютерная томография стоп в формате 3D-реконструкции (после ранее выполненной корригирующей остеотомии на обеих стопах)

Источник: Никишина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 4. А — X-ray of the feet before performing corrective operations (photo from the archive of the patient's medical documents). Б, Г — the appearance of the feet with signs of malformation of the 1st toes: in photo Б — after performing surgical treatment on the left foot (highlighted in oval); in photo Г — after performing corrective osteotomy on both feet. В — X-ray of the feet after performing surgical treatment on the left foot (highlighted in oval) (photo from the archive of the patient's medical documents). Д — computed tomography of the feet in 3D reconstruction format (after previously performed corrective osteotomy on both feet)

Source: Nikishina I.P. et al., 2025.

настояла на консультации онколога в федеральном центре в связи с тем, что предположила у ребенка наличие ФОР по информации из веб-ресурсов.

Были направлены на консультацию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где специалисты предварительно подтвердили диагноз ФОР, направив ребенка в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой для окончательной верификации диагноза. По данным клинического осмотра, анализа предоставленной медицинской документации и пересмотра МРТ и КТ, выполненных по месту жительства, диагноз ФОР не вызывал сомнений. Выполнено молекулярно-генетическое исследование — подтверждена мутация в гене *ACVR1* (*p.Arg206His*).

Физикальная диагностика

Впервые пациент госпитализирован в Институт ревматологии в октябре 2022 г. На момент осмотра отмечались активные очаги фибродисплазии в области шеи, спины справа с локальной гипертермией, гиперемией и болезненностью при пальпации, ограничение движений в шейном отделе позвоночника, выраженное ограничение движений в плечевых суставах (рис. 5). Помимо врожденной мальформации первых пальцев стоп, маскированной ранее выполненным оперативным лечением, было обращено внимание на наличие укорочения 1-х пальцев кистей. Функциональный статус по шкале CAJIS — 6 баллов. Рост пациента составил 144,4 см, масса тела — 37,3 кг.

Предварительный диагноз

На основании характерной клинической картины установлен диагноз ФОР, впоследствии подтвердившийся молекулярно-генетическим исследованием, выявившим «типичную» мутацию в гене *ACVR1* (*p.Arg206His*).

Диагностические процедуры

Помимо стандартного клинико-лабораторного исследования, была выполнена НДКТ в режиме «все тело», по данным которой в структуре длинной мышцы груди, многораздельной и подвздошно-реберной мышцы поясницы слева, а также прямой мышцы бедра справа визуализировались полиморфные участки ГО, периферические остеохондромы в области дистальных метаэпифизов бедренных костей, проксимального метаэпифиза левой плечевой кости, аномалия развития 1-х пальцев обеих стоп. Несмотря на выраженную локальную актив-

ность с наличием многих очагов фибродисплазии, общий объем участков ГО на момент первого выполнения НДКТ составил всего лишь 1,234 см³ с наиболее крупным оссификатом в области правого бедра как следствие ранее выполненной вакцинации АКДС (в области груди — 0,308 см³; в поясничной области — 0,155 см³; в области правой нижней конечности — 0,665 см³; в области левой нижней конечности — 0,106 см³). Кроме того, по данным МРТ и ультразвукового исследования тазобедренных суставов определялись выраженные двусторонние кокситы, что позволило установить сопутствующий диагноз ювенильного хронического артрита. Дополнительно при проведении аудиограммы выявлена нейросенсорная тугоухость 1-й степени. Со стороны внутренних органов и систем при физикальном исследовании клинически значимых изменений не выявлено.

Клинический диагноз

Основной: M61.1 (МКБ-10) Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая, с мутацией *c.617G>A* (*p.Arg206His*) в экзоне 6 гена *ACVR1*, активная фаза



Рис. 5. Активные очаги фибродисплазии на спине и пояснице у пациента с ФОР (указаны стрелками)

Источник: Никишина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 5. Active foci of fibrodysplasia on the back and lower back in a patient with FOP (indicated by arrows)

Source: Nikishina I.P. et al., 2025.

с распространенными очагами фибродисплазии в области задней поверхности шеи, спины, паравертебральных отделов верхнегрудного сегмента позвоночника, множественные гетеротопические оссификаты; мальформация 1-х пальцев обеих стоп (состояние после корригирующей остеотомии). Мальформация первых пальцев кистей.

Сопутствующий: M08.3 (МКБ-10) Ювенильный хронический артрит, полиартикулярный вариант.

Дифференциальная диагностика

Аналогично вышеописанному клиническому наблюдению первой пациентки на момент госпитализации диагноз ФОП не требовал дифференциации с другими патологическими состояниями, однако следует подчеркнуть, что только опыт и квалификация детских онкологов федерального центра позволили отказаться от выполнения опасных для последующего прогрессирования ГО инвазивных вмешательств, направленных на исключение злокачественных новообразований. В качестве сопутствующего ФОП ревматологического диагноза с учетом тех же причин, что указаны в первом наблюдении, пациенту было обосновано наличие ювенильного хронического артрита, исходя из наличия выраженных признаков синовитов крупных суставов без явного воспалительного поражения аксиального скелета.

Медицинские вмешательства

Учитывая крайне высокую степень локальной активности с наличием множества очагов фибродисплазии в области шеи, спины с высоким риском блокирования движения крупных суставов, была проведена пульс-терапия ГК и назначена терапия ингибитором янускиназ тофацитинибом 5 мг 2 раза в сутки. Тем не менее, «вспышки» в области спины рецидивировали с распространением на поясничную область с образованием видимых оссификатов — по данным рентгенографии органов грудной клетки (рис. 6А–В).

При повторной госпитализации в июне 2023 г. отмечено прогрессирование заболевания с отрицательной динамикой по данным НДКТ в виде появления дополнительных участков ГО вкупе с увеличением объема ранее выявленных. Общий объем участков ГО в июне 2023 г.

составил 56,699 см³ (в шейной области — 0,182 см³; в области туловища — 55,6 см³; в области правой нижней конечности — 0,811 см³; в области левой нижней конечности — 0,106 см³). Наличие множественных ГО, стремительно образовавшихся за 9 мес, а также достижение пациентом возраста 10 лет послужили основанием для назначения патогенетической терапии паловаротеном.

Динамика и исходы

Пациент получает паловаротен с ноября 2023 г., первоначально в «режиме обострения» (в дозе 12,5 мг/сут), на фоне чего отмечались явления «ретиноидного дерматита» с выраженной распространенной кожной сыпью и зудом. После перехода к поддерживающей дозе (3 мг/сут) элементы кожной сыпи регрессировали (рис. 7А–Г).

На фоне приема паловаротена отмечалось существенное улучшение функционального статуса с достоверным увеличением объема движений в плечевых суставах. Важно подчеркнуть, что за 9 мес наблюдения, несмотря на прием паловаротена, линейный рост пациента увеличился на 5 см и составил 149,6 см. Стоит отметить, что последняя «вспышка» (после травмы) с появлением очага припухлости в области поясницы отмечалась в марте 2024 г. без ухудшения функционального статуса. По данным НДКТ, выполненного через год, общий объем участков ГО увеличился всего лишь на 4,95 см³ и составил 60,55 см³ (в шейной области — 0,182 см³; в области туловища — 59,45 см³; в области правой нижней конечности — 0,811 см³; в области левой нижней конечности — 0,106 см³) (рис. 8А–Д).

Прогноз

Аналогично предыдущему клиническому наблюдению, описанному в данной статье, в целом прогноз заболевания следует рассматривать как неблагоприятный, учитывая быстрые сроки развития ГО в течение года с момента первичной манифестации ФОП. Предшествовавшие началу клинических проявлений оперативные вмешательства, направленные на исправление деформаций первых пальцев стоп, несомнен-



Рис. 6. А — активные очаги фибродисплазии в области спины (указаны стрелками). Б — визуализируемые оссификаты на рентгенограмме ОГК (04.2023) (фото из архива медицинских документов пациента) (указаны стрелками). В — визуализируемые оссификаты на НДКТ всего тела (06.2023) (указаны стрелками)

Примечание. ОГК — органы грудной клетки; НДКТ — низкодозная компьютерная томография.

Источник: Никитина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 6. А — active foci of fibrodysplasia in the back area (indicated by arrows). Б — visualized ossifications on the TO X-ray (04.2023) (photo from the archive of the patient's medical documents) (indicated by arrows). В — visualized ossifications on the LDCT of the whole body (06.2023) (indicated by arrows)

Note. TO (ОГК) — thoracic organs; LDCT (НДКТ) — low-dose computed tomography.

Source: Nikishina I.P. et al., 2025.



Рис. 7. А — «ретиноидный дерматит» в области нижних конечностей и живота на фоне повышенной дозы («режим обострения») паловаротена (выделено овалом). Б — крупнопластинчатое шелушение в области первого пальца левой стопы (выделено овалом). В, Г — регрессия кожного синдрома после перехода на поддерживающий режим приема паловаротена (выделено овалом)
Источник: Никишина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 7. А — “retinoid dermatitis” in the lower extremities and abdomen on the background of an increased dose (“acute mode”) of palovarotene (highlighted in an oval). Б — large-plate peeling in the area of the first toe of the left foot (highlighted in an oval). В, Г — regression of the skin syndrome after switching to a supportive palovarotene regimen (highlighted in oval)
Source: Nikishina I.P. et al., 2025.

но, оказали негативное влияние на прогрессирование ГО. Прогноз для жизни можно считать благоприятным, однако выявленное при аудиометрии нарушение слуха, находящееся в спектре частых коморбидных состояний у пациентов с ФОП, требует отдельного внимания и мониторинга при долгосрочном наблюдении [6].

Временная шкала

Хронология развития болезни, ее ключевые события и терапия для пациента 2 представлены на рис. 9.

ОБСУЖДЕНИЕ

ФОП является экстремально редким и крайне тяжелым заболеванием, имеющим генетическую природу, обусловленную наличием патогенной мутации в гене *ACVR1* [1–7], и ряд проявлений, сходных с «классическими» ревматическими заболеваниями [12]. ГО представляет собой процесс неконтролируемого остеогенеза с формированием зрелой костной ткани вне физиологических локализаций. Прогрессирование ГО при ФОП имеет настолько агрессивный характер, что постепенно захватывает все тело пациента, приводя к полной обездвиженности.

Представленные в настоящей статье два клинических наблюдения демонстрируют трудности диагностики ФОП на ранних стадиях болезни и сложный путь к правильному диагнозу у обоих пациентов. В обоих случаях в кругу дифференцируемых состояний исключалась онкологическая группа болезней, что у первой пациентки явилось обоснованием к выполнению биопсии новообразованных узлов в мягких тканях, а у второго пациента только благодаря высокой профессиональной компетенции врачей-онкологов удалось избежать проведения инвазивных диагностических процедур. Важно подчеркнуть, что любые медицинские манипуляции, сопряженные с нарушением целостности мягких тканей, провоцируют образования ятрогенных ГО и способствуют быстрому прогрессированию ФОП, существенно отягощая прогноз болезни. У второго пациента, вероятнее всего, имен-

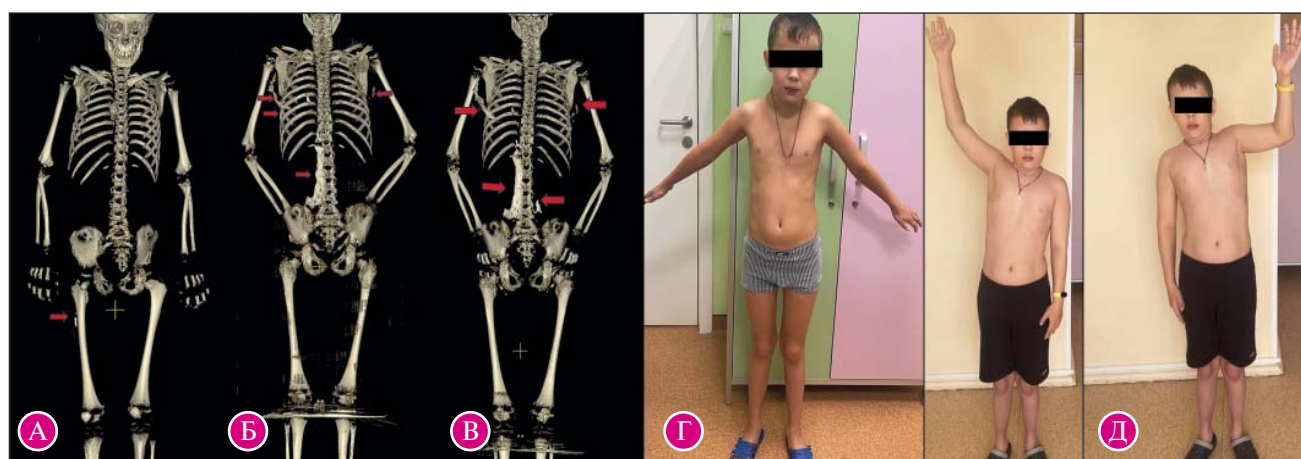


Рис. 8. А — НДКТ от 10.2022: общий объем ГО — 1,234 см³ (ГО в области правого бедра как исход вакцинации АКДС) (участки ГО выделены стрелками). Б — НДКТ от 06.2023: общий объем ГО — 56,699 см³. В — НДКТ от 05.2024: общий объем ГО — 60,55 см³. Г — объем движений в плечевых суставах в октябре 2022 г. Д — объем движений в плечевых суставах в 2024 г. (положительная динамика)
Примечание. НДКТ — низкодозная компьютерная томография; ГО — гетеротопическая оссификация.
Источник: Никишина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 8. А — LDCT from 10.2022: the total volume of HO — 1.234 cm³ (HO in the right thigh area as an outcome of DTaP) (HO areas are highlighted by arrows). Б — LDCT from 06.2023: the total volume of HO — 56.699 cm³. В — LDCT from 05.2024: the total volume of HO — 60.55 cm³. Г — the volume of movements in the shoulder joints in October 2022. Д — the volume of movements in the shoulder joints in 2024 (positive dynamics)
Note. LDCT (НДКТ) — low-dose computed tomography; HO (ГО) — heterotopic ossification.
Source: Nikishina I.P. et al., 2025.

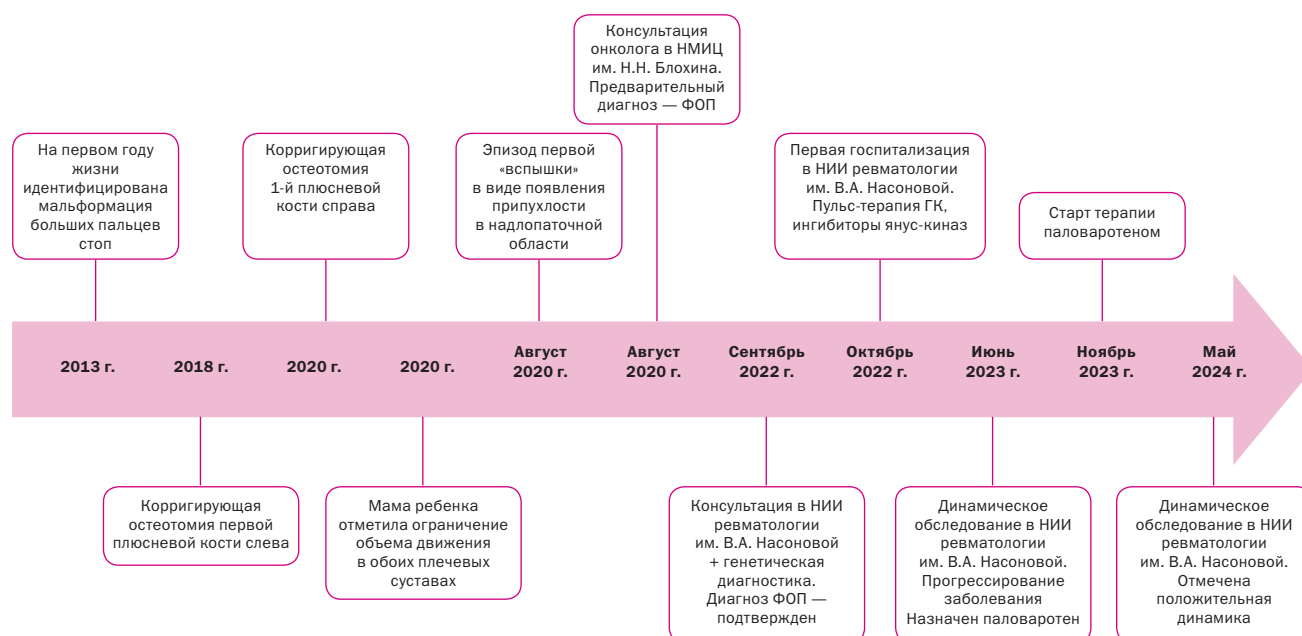


Рис. 9. Пациент 2: хронология развития болезни, ключевые события и терапия
Источник: Никишина И.П. и соавт., 2025.

Fig. 9. Patient 2: chronology of disease development, key events and therapy
Source: Nikishina I.P. et al., 2025.

но выполнение оперативного лечения деформации 1-х пальцев стоп послужило триггерным фактором к активации заложенного генетически процесса ГО.

До недавнего времени не существовало патогенетической терапии, направленной на предупреждение и торможение развития оссификатов. Все попытки остановить прогрессирование ФОП были нацелены на подавление воспалительных процессов на начальных стадиях ГО. Имея уникальный опыт наблюдения одной из наиболее многочисленных в мире когорт пациентов с ФОП, сконцентрированных в одном центре (58 человек), а также располагая научно обоснованными знаниями и практическими навыками использования разнообразных опций антиревматической терапии, разочаровавшись в возможностях применения глюкокортикоидов, оказывающих кратковременный и парциальный эффект у пациентов с ФОП, мы пришли к решению о целесообразности применения таргетной противовоспалительной терапии ингибиторами янус-киназ [12, 15].

За последние 5 лет уже 34 пациента с ФОП получают препарат тофацитиниб в непрерывном текущем режиме, что позволило сократить количество «вспышек» и опосредованно уменьшить риск формирования новых ГО.

Препаратом, обладающим непосредственным патогенетическим эффектом торможения патологического костеобразования, изучавшимся в рамках международных клинических исследований, является паловаротен. К сожалению, российские врачи и пациенты с ФОП не имели возможности принять участие в этих исследованиях, поэтому после появления паловаротена на фармацевтическом рынке в Российской Федерации представляется исключительно важным уделить особое внимание анализу собственного опыта применения паловаротена в реальной клинической практике, который к настоящему времени включает наблюдения 8 пациентов с тяжелым течением заболевания [15].

Поскольку среди пациентов с ФОП, наблюдающихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, практически все, кто имел существенные проявления активности заболевания, получали терапию тофацитинибом, а в силу организационных причин период от момента решения федерального врачебного консилиума до начала приема паловаротена мог занять несколько месяцев, было принято решение использовать оба препарата в комбинации, не отменяя предшествующую терапию. Такой подход весьма логичен из-за ожидаемого синергического эффекта паловаротена и ингибиторов янус-киназ, влияющих на разные фазы формирования ГО [16], и весьма привычен для ревматологии, где вся концепция фармакотерапии хронических ревматических заболеваний базируется на принципах комплексного взаимодействия симптом-модифицирующих и базисных противовоспалительных средств, включая таргетные синтетические и биологические препараты.

Все пациенты подписали информированное согласие и соответствовали критериям назначения терапии паловаротеном (подтвержденный молекулярно-генетическими методами ФОП; возраст старше 8 и старше 10 лет для пациентов женского и мужского пола соответственно). Паловаротен назначался в соответствии с официальной инструкцией — в режиме поддерживающей дозы или в дозировке, предназначенной для обострения.

Серьезных нежелательных явлений на фоне применения препарата зарегистрировано не было. У всех пациентов отмечались кожные изменения различной интенсивности, соответствующие классическим нежелательным явлениям для группы ретиноидов. Выраженность поражения кожи зависела от дозы паловаротена. У 4 пациентов, находившихся на поддерживающем режиме приема препарата, наблюдались поражения кожи легкой степени тяжести, такие как сухость кожи, хейлит и кратковремен-

ный зуд. У 4 пациентов, получающих паловаротен в повышенной дозе («режим обострения»), наблюдались более серьезные повреждения кожи по типу «ретиноидного дерматита» с эритемой, шелушением кожи с выраженным зудом. После коррекции дозы паловаротена все кожные проявления значительно регрессировали, что наглядно продемонстрировано в описываемых в данной статье клинических примерах. Так же, как и в международном исследовании паловаротена, в условиях клинической практики для оценки эффективности терапии необходимо использовать безупречные критерии, роль которых в случае с изучением ФОП выполняет НДКТ в режиме «все тело». Эта методика не является рутинной и в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой была внедрена специально, поскольку планировалось участие российских центров в серии международных клинических исследований инновационных препаратов. Для оценки динамики прогрессирования ФОП НДКТ является высокоинформативным методом, показавшим замедление темпов прогрессирования ГО по сравнению с расчетными данными по приросту объема ГО, отмеченными в международном наблюдательном исследовании [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, паловаротен является перспективным методом лечения для пациентов с ФОП, учитывая благоприятный профиль безопасности. Комплементарный эффект паловаротена и тофацитиниба может являться новой стратегией терапии для пациентов с ФОП, но требует дальнейших исследований.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Получено подписанное пациентом и его законным представителем информированное согласие на анонимное использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания: пациент 1 — 08.09.2022, пациент 2 — 14.10.2022). Представленные в настоящей статье сведения обезличены, идентифицирующая информация удалена.

INFORMED CONSENT

An informed consent was obtained, signed by the patient and his legal representative, for the anonymous use of his medical data (results of examination, treatment and observation) for scientific purposes (date of signature: patient 1 — 08.09.2022, patient 2 — 14.10.2022). The information presented in this article has been depersonalized and the identifying information has been deleted.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают признательность за сотрудничество и помощь в обследовании пациентов заведующему отделением лучевой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой Л.М. Бланку; сотрудникам Медико-генетического центра им. акад. Н.П. Бочкова: научному сотруднику А.О. Боровикову, д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетической диагностики О.А. Шагиной, врачу-генетику И.Г. Сермягиной; старшему научному сотруднику детскому онкологу НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Г.Б. Сагоян, главному внештатному специалисту детскому ревматологу Ульяновской области Л.В. Горшковой.

EXPRESSION OF APPRECIATION

The authors express their gratitude for the cooperation and assistance in examining patients to the head of the Department of Radiation Diagnostics of the V.A. Nasonova

Federal State Budgetary Scientific Research Institute L.M. Blank; the staff of the Medical Genetics Center named after V.A. Nasonova. Academician N.P. Bockhova: to researcher A.O. Borovikov, MD, Head. Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics of O.A. Shchagina, geneticist I.G. Sermyagina; Senior Researcher, Pediatric Oncologist, N.N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology, G.B. Sagoyan, chief freelance specialist, pediatric rheumatologist, Ulyanovsk region, L.V. Gorshkova.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.П. Никишина — разработка концепции статьи, обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, отбор, обследование и лечение пациентов; обоснование стратегии фармакотерапии; обработка, анализ и интерпретация данных; утверждение рукописи для публикации; подготовка иллюстраций, редактирование статьи.

В.Г. Маткава — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, отбор, обследование и лечение пациентов; сбор клинического материала; обработка, анализ и интерпретация данных; подготовка иллюстраций, редактирование статьи.

С.В. Арсеньева — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, отбор, обследование и лечение пациентов; сбор клинического материала; обработка, анализ и интерпретация данных; подготовка иллюстраций, редактирование статьи.

Э.Г. Гасымов — инструментальное обследование пациентов, анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций.

А.Н. Арефьева — отбор, обследование и лечение пациентов; сбор клинического материала.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina P. Nikishina — concept of the article, review of scientific publications on the topic of the article, writing, working with the list of references, selection, examination and treatment of patients; justification of the pharmacotherapy strategy; processing, analysis and interpretation of data; approval of the manuscript for publication; preparation of illustrations, editing.

Valeriya G. Matkava — review of scientific publications on the topic of the article, writing, working with the list of references, selection, examination and treatment of patients; collection of clinical material; processing, analysis and interpretation of data; preparation of illustrations, editing.

Svetlana V. Arsenyeva — review of scientific publications, writing, working with the list of references, selection, examination and treatment of patients; collection of clinical material; processing, analysis and interpretation of data; preparation of illustrations, editing.

Emil G. Gasymov — instrumental examination of patients, analysis and interpretation of data, preparation of illustrations.

Alia N. Arefieva — selection, examination and treatment of patients; collection of clinical material.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Представленные клинические наблюдения и подготовка рукописи были выполнены в рамках фундаментальной научной темы (исследования, выполняемого в рамках государственного задания) № 1021051302580-4 в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой.

FINANCING SOURCE

The presented clinical observations and the preparation of the manuscript were carried out within the framework of the fundamental scientific topic (research carried out within the framework of the state assignment) No. 1021051302580-4 at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kaplan FS, Chakkalakal SA, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva: mechanisms and models of skeletal metamorphosis. *Dis Model Mech*. 2012;5(6):756–762. doi: <https://doi.org/10.1242/dmm.010280>.
2. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:80. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-80>
3. Anwar S, Yokota T. Navigating the Complex Landscape of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: From Current Paradigms to Therapeutic Frontiers. *Genes (Basel)*. 2023;14(12):2162. doi: <https://doi.org/10.3390/genes14122162>
4. Liljeström M, Pignolo RJ, Kaplan FS. Epidemiology of the Global Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Community. *J Rare Dis Res Treat*. 2020;5(2):31–36. doi: <https://doi.org/10.29245/2572-9411/2020/2.1196>.
5. Baujat G, Choquet R, Bouée S, et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: an estimate based on a record linkage of two national databases. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):123. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0674-5>
6. Pignolo RJ, Baujat G, Brown MA, et al. Natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: cross-sectional analysis of annotated baseline phenotypes. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):98. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1068-7>
7. Kaplan FS, 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*. 2009;30(3):379–390. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.20868>
8. Kaplan FS, Al Mukaddam M, Baujat G, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Proc Intl Clin Council FOP*. 2024;3:1–159.
9. Антелава О.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. Progressive ossifying fibrodysplasia. *RMJ*. 2015;(7):415–420 (In Russ).]
10. Connor JM, Skirton H, Lunt PW. A three generation family with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Med Genet*. 1993;30(8):687–689. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.30.8.687>
11. Towler OW, Peck SH, Kaplan FS, et al. Dysregulated BMP signaling through ACVR1 impairs digit joint development in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Dev Biol*. 2021;470:136–146. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2020.11.004>
12. 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: <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00856-1>
13. 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: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4655>
14. Pignolo RJ, Hsiao EC, Al Mukaddam M, et al. Reduction of New Heterotopic Ossification (HO) in the Open-Label, Phase 3 MOVE Trial of Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *J Bone Miner Res*. 2023;38(3):381–394. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4762>
15. Nikishina I, Matkava V, Arsenyeva S, et al. Combination therapy with palovarotene and tofacitinib in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva: hopeful promising for a hopeless disease. *Pediatr Rheumatol*. 2024;22(Suppl 2):83. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-024-01005-y>
16. Diolintzi A, Pervin MS, Hsiao EC. Immunologic Aspects in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Biomolecules*. 2024;14(3):357. doi: <https://doi.org/10.3390/biom14030357>

Статья поступила: 24.12.2024, принята к печати: 16.02.2025

The article was submitted 24.12.2024, accepted for publication 16.02.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Никишина Ирина Петровна, к.м.н. [Irina P. Nikishina, MD, PhD]; **адрес:** 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А [address: 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation]; **телефон:** +7 (910) 437-65-06; **e-mail:** irpetnik@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2265-0046

Маткава Валерия Георгиевна [Valeriya G. Matkava, MD]; **e-mail:** valeriamatkava@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 6295-7187

Арсеньева Светлана Владимировна [Svetlana V. Arsenyeva, MD]; **e-mail:** s.arsenyeva@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9881-4524

Гасымов Эмиль Гадирович [Emil G. Gasymov, MD]; **e-mail:** gasymoveg@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 3987-0967

Арефьева Алия Наилевна [Alia N. Arefieva, MD]; **e-mail:** latypova28a@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 3316-6904