

Применение паловаротена в патогенетической терапии фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей: опыт реальной клинической практики

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

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) — ультраредкое моногенное заболевание, проявляющееся неконтролируемым процессом генерализованной гетеротопической оссификации. Первым и единственным препаратом, показавшим в клинических исследованиях способность замедлять рост новых оссификатов, является паловаротен (ПВТ) — селективный агонист γ -подтипа рецептора ретиноевой кислоты (RAR γ), который был зарегистрирован для лечения ФОП в определенных возрастных группах в нескольких странах. Опубликованные данные о его применении в условиях реальной клинической практики немногочисленны.

Цель исследования — проанализировать опыт применения ПВТ при ФОП в условиях реальной российской клинической практики с акцентом на детальную характеристику пациентов, оценку эффективности и безопасности терапии.

Материал и методы. Для назначения ПВТ отобрано 19 пациентов с тяжелым течением ФОП (средний возраст — 12,4 года, 14 пациентов младше 14 лет), соответствовавших критериям отбора. Прогрессирование объема гетеротопических оссификатов (ГО) оценивали с применением низкодозовой компьютерной томографии (НДКТ) всего тела. Анализировали количество «вспышек» до и на фоне терапии. Функциональный статус пациентов определяли по шкалам CAJIS и CHAQ. Регистрировали нежелательные явления (НЯ), возникшие в процессе лечения.

Результаты и обсуждение. У 19 пациентов с ФОП имелся классический фенотип заболевания с патогенным вариантом гена ACVR1. Из них 15 получают ПВТ в текущем режиме в комбинации с ингибитором Янус-киназ тофацитинибом (ТОФА), у 8 из этих пациентов продолжительность терапии составляет более 1 года (медиана — 18 мес). Еще 4 пациента ожидают получения препарата. По данным НДКТ в динамике с интервалом 12 мес существенного прироста общего объема ГО не выявлено. На фоне терапии не отмечено ухудшения функционального статуса. Серьезных НЯ не зарегистрировано. У 14 из 15 пациентов выявлены НЯ со стороны кожи и слизистых оболочек (сухость, зуд, ретиноидный дерматит) различной степени выраженности.

Заключение. Предварительный анализ применения ПВТ у пациентов с ФОП показал отсутствие значимого прогрессирования ГО и вместе с тем благоприятный профиль безопасности препарата. Комплементарность патогенетических эффектов ПВТ и ТОФА может стать новой терапевтической стратегией при ФОП.

Ключевые слова: фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая; гетеротопическая оссификация; паловаротен; тофацитиниб.

Контакты: Ирина Петровна Никишина; irpetnik@yandex.ru

Для цитирования: Никишина ИП, Маткава ВГ, Арсеньева СВ, Гасымов ЭГ. Применение паловаротена в патогенетической терапии фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей: опыт реальной клинической практики. Современная ревматология. 2026;20(1):71–79. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-71-79>

Use of palovarotene in pathogenetic therapy of fibrodysplasia ossificans progressiva: real-world clinical practice experience

Nikishina I.P., Matkava V.G., Arsenyeva S.V., Gasymov E.G.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is an ultra-rare monogenic disease manifested by an uncontrolled process of generalized heterotopic ossification. The first and only drug that has demonstrated in clinical trials the ability to slow the growth of new ossifications is palovarotene (PVT), a selective agonist of the gamma subtype of the retinoic acid receptor (RAR γ), which has been approved for the treatment of FOP in certain age groups in several countries. Published real-world data on its use are limited.

Objective: to analyze the experience of using PVT in FOP in real-world Russian clinical practice, with an emphasis on detailed patients' characteristics description and assessment of treatment efficacy and safety.

Material and methods. Nineteen patients with severe FOP (mean age 12.4 years; 14 patients younger than 14 years) who met the selection criteria were chosen for PVT therapy. Progression of the total volume of heterotopic ossifications (HO) was assessed using low-dose whole-body computed tomography (LDCT). The number of flare-ups before and during therapy was analyzed. Functional status was assessed using the CAJIS and CHAQ scales. Adverse events (AEs) occurring during treatment were recorded.

Results and discussion. All 19 patients with FOP had the classic disease phenotype with a pathogenic variant of the ACVR1 gene. Of these, 15 are

currently receiving PVT in the ongoing regimen in combination with the Janus kinase inhibitor tofacitinib (TOFA); in 8 of these patients, treatment duration exceeds 1 year (median 18 months). Another 4 patients are awaiting access to the drug. According to serial LDCT examinations with a 12-month interval, no substantial increase in the total HO volume was detected. No deterioration in functional status was observed during therapy. No serious AEs were recorded. In 14 of 15 patients, mucocutaneous AEs (dryness, pruritus, retinoid dermatitis) of varying severity were observed. **Conclusion.** Preliminary analysis of PVT use in patients with FOP showed no significant progression of HO and, at the same time, a favorable safety profile. Complementarity of the pathogenetic effects of PVT and TOFA may become a new therapeutic strategy for FOP.

Keywords: fibrodysplasia ossificans progressiva; heterotopic ossification; palovarotene; tofacitinib.

Contact: Irina Petrovna Nikishina; irpetnik@yandex.ru

For citation: Nikishina IP, Matkava VG, Arsenyeva SV, Gasyimov EG. Use of palovarotene in pathogenetic therapy of fibrodysplasia ossificans progressiva: real-world clinical practice experience. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(1):71–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-71-79>

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) – ультраредкое генетическое заболевание (распространенность – около 1:1 000 000) с аутосомно-доминантным типом наследования. ФОП вызвана патогенным вариантом гена *ACVRI*, который обуславливает активацию сигнального пути костного морфогенетического белка, приводящую к формированию очагов гетеротопической оссификации в мышцах, фасциях, сухожилиях и связках с последующим прогрессирующим ограничением функциональных возможностей, утратой способности к самообслуживанию и в итоге – к выраженной инвалидизации вплоть до полной обездвиженности [1]. Течение ФОП характеризуется эпизодами возникновения болезненных воспалительных инфильтратов («вспышек»), которые могут быть спонтанными, но чаще провоцируются триггерами: бытовыми травмами, падениями, внутримышечными инъекциями (в том числе при вакцинации), хирургическими вмешательствами, стоматологическими манипуляциями, инвазивными диагностическими процедурами, например биопсией тканей [2, 3]. Важнейшим условием профилактики ятрогенных гетеротопических оссификатов (ГО) является ранняя диагностика ФОП. Заподозрить заболевание можно уже при рождении, задолго до появления ГО, по характерной врожденной мальформации больших пальцев стоп, обычно двусторонней, с укорочением и вальгусной девиацией, однако окончательный диагноз должен быть подтвержден результатом молекулярно-генетического исследования с выявлением патогенного варианта гена *ACVRI* [1]. До недавнего времени терапевтические возможности ограничивались преимущественно симптоматическими и противовоспалительными опциями, не способными предотвратить формирование новых ГО [4, 5]. Паловаротен (ПВТ) стал первым препаратом с доказанной патогенетической активностью при ФОП. Его действие основано на селективной активации γ -рецептора ретиноевой кислоты (RAR γ), что приводит к ингибированию фосфорилирования SMAD 1/5/8 и, как следствие, к подавлению ALK2/SMAD-зависимого хондрогенеза и эндохондрального окостенения [6].

Терапевтический потенциал ПВТ был последовательно изучен в масштабной международной программе клинических исследований, включавшей рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы II (NCT02190747), открытое расширенное (с назначением препарата пациентам, получавшим плацебо) клиническое исследование PVO-1A-202 (NCT02279095), а также клиническое исследование фазы III MOVE (NCT03312634), в ко-

тором группу сравнения составляли пациенты, включенные в исследование естественного течения заболевания (NHS, NCT02322255) [6–9]. В клиническом исследовании фазы II у пациентов с ФОП, получавших ПВТ во время «вспышек», по данным компьютерной томографии на 12-й неделе средний объем новых ГО составил в группах с разными режимами дозирования ПВТ $1,3 \times 10^3$ и $3,8 \times 10^3$ мм³ (доза 5/2,5 и 10/5 мг соответственно) в сравнении с $18,0 \times 10^3$ мм³ в группе плацебо, однако эти различия не были статистически значимыми ($p=0,12$) [6]. Несмотря на недостаточно убедительные результаты, в первую очередь из-за малочисленности сравниваемых групп, закономерной для такого редкого заболевания, авторами был сделан вывод о потенциальной эффективности препарата. В исследовании фазы III MOVE была подтверждена способность ПВТ замедлять прогрессирование ГО при длительной терапии (до 48 мес), включающей как режим поддерживающей дозы, так и усиленную терапию при «вспышках». В условиях такого режима, применяемого до 48 мес, годовой прирост новых ГО составил в среднем $9,4$ см³, что на 54–60% ниже, чем в когорте естественного течения ($20,3$ см³/год). Особое внимание при использовании ПВТ уделяли изучению свойственного всем ретиноидам потенциально негативного влияния на зоны роста, что обуславливает необходимость учета возраста и стадии скелетного созревания. В исследовании MOVE преждевременное закрытие зон роста было зафиксировано у 21 (37%) из 57 пациентов младше 14 лет. В связи с этим в инструкциях по медицинскому применению препарата, включая российскую (сентябрь 2024 г.), рекомендовано начинать терапию в возрасте не ранее 8 лет у девочек и 10 лет у мальчиков, осуществляя регулярный мониторинг показателей костного возраста и линейного роста. Сложные многогранные аспекты патогенеза ФОП закономерно и неразрывно взаимосвязаны с физиологическими процессами костеобразования, что создает объективные трудности с разработкой эффективного средства подавления гетеротопической оссификации без негативного влияния на ортотопическую кость.

Множественность потенциальных точек приложения, способных тормозить избыточный остеогенез, широко обсуждается в литературе последних лет, включая возможность комбинаций препаратов, воздействующих на различные молекулярные мишени. Как отмечено в руководстве Международного клинического совета по ФОП (International Clinical Council on FOP, ICC) 2024 г. и в других недавних публикациях, воспалительная фаза «вспышки» предшествует хондрогенезу

и последующему развитию ГО [4, 5]. В этом контексте обосновано применение для уменьшения активности воспаления ингибиторов Янус-киназ, в частности тофацитиниба (ТОФА), подавляющего внутриклеточную передачу сигнала от провоспалительных цитокинов. Тем самым препарат оказывает универсальный противовоспалительный эффект у пациентов с тяжелым рефрактерным течением ФОП [10]. Стратегия мультитаргетной терапии предполагает синергический эффект ТОФА (подавление воспалительного процесса на раннем этапе формирования ГО, т. е. в период «вспышки») и ПВТ (блокирование позднего этапа развития ГО – эндохондрального окостенения путем ингибирования RAR γ /SMAD-зависимого пути) [11]. Первый российский опыт применения ПВТ в комбинации с ТОФА у 2 пациентов с активной ФОП оказался успешным и был описан в 2025 г. [12]. Постепенно накапливающийся клинический опыт патогенетической терапии в когорте российских больных имеет важное практическое значение для лечения этого тяжелого заболевания с фокусом на выбор режима терапии, мониторинг безопасности, оценку эффективности, а отсутствие публикаций в мировой литературе о применении ПВТ у пациентов с ФОП вне программ клинических исследований создает условия для приоритета российской медицины на международном уровне.

Цель исследования – проанализировать российский опыт применения ПВТ при ФОП в условиях реальной клинической практики с акцентом на детальную характеристику пациентов, оценку эффективности и безопасности терапии.

Материал и методы. С октября 2022 г. по декабрь 2025 г. в открытое когортное исследование включены пациенты, отобранные для назначения патогенетической терапии ПВТ в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Всем пациентам проведены общепринятые для ревматологической практики лабораторные и инструментальные исследования, в также низкодозовая компьютерная томография (НДКТ) всего тела. На каждого пациента оформляли заключение, обосновывающее необходимость назначения ПВТ и режим дозирования. На основании полученного заключения оформлялся пакет документов на лекарственное обеспечение из средств Государственного фонда «Круг добра». ПВТ назначали в соответствии с официально утвержденной инструкцией – в режиме поддерживающей дозы (3–5 мг/сут в зависимости от массы тела) или в дозе, предназначенной для купирования обострения – «вспышки» (4 нед в дозе 12,5–20 мг/сут и 8 нед в дозе 6–10 мг/сут в зависимости от массы тела).

Критерии включения: генетически подтвержденный диагноз ФОП; наличие активных проявлений ФОП; пациенты женского пола от 8 до 18 лет и мужского пола от 10 до 18 лет.

Диагноз устанавливали по следующим критериям: клиническая картина заболевания (врожденная мальформация I пальцев стоп, наличие участков гетеротопической оссификации) в сочетании с патогенным вариантом в гене *ACVR1*, подтвержденным результатами молекулярно-генетического исследования в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова».

Критерии невключения: отказ от терапии ПВТ.

Эффективность терапии оценивали по изменению общего объема гетеротопической оссификации (в см³) по данным НДКТ всего тела с волюметрическим измерением. У пациентов с длительностью терапии ПВТ более 12 мес сравнивали значения этого показателя при динамическом

исследовании с интервалом в 12 мес. Для определения активности заболевания анализировали количество клинически манифестных обострений («вспышек»), возникших в период наблюдения.

Визуализацию ГО проводили с применением НДКТ без контрастирования на 128-срезовом компьютерном томографе GE Revolution EVO (GE HealthCare). Для программы сканирования были выбраны следующие параметры: напряжение – 100 кВ, сила тока – 85 мА, толщина среза – 1,25 мм. На рабочей станции GE Revolution EVO для просмотра изображений формата DICOM PACS применяли программу Volume Viewer с посрезовым выделением всех ГО отдельно в нескольких анатомических областях. Объем ГО определяли путем сегментации каждого аксиального среза с использованием полуавтоматических алгоритмов; дополнительно для оптимизации применяли ручное контурирование (AW Server, версия 3.2). Объем ГО (в мм³) рассчитывали отдельно для каждой анатомической области и затем суммировали для общего объема тела.

Эффективность терапии дополнительно оценивали по функциональному статусу пациентов с использованием опросника CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) [13] и Кумулятивной аналоговой шкалы степени поражения суставов при ФОП (Cumulative analogue joint involvement scale, CAJIS) [14]. Кроме того, анализировали динамику антропометрических показателей (рост), данные клинко-лабораторного мониторинга (клинический, биохимический анализы крови), а также частоту и характер нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии ПВТ и сопутствующей терапии.

Статистическая обработка данных. Расчет необходимого размера выборки на этапе планирования исследования не проводили. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ Statistica, версия 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели описывали с указанием медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й процентиля]) или среднего значения в зависимости от характера распределения и объема данных. Для сравнения количественных данных НДКТ всего тела (общий объем ГО), зарегистрированных в ходе визитов 1 (на момент назначения ПВТ) и 2 (через 12 мес после назначения ПВТ) использовали критерий Вилкоксона.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №2 от 27.01.2022). При госпитализации от каждого пациента и его законного представителя получено информированное согласие на анонимное использование его медицинских данных в научных целях. Представленные в настоящей статье сведения обезличены, идентифицирующая информация удалена.

Результаты. В исследование включено 19 пациентов (68% лиц женского пола) с ФОП, которым была назначена патогенетическая терапия ПВТ. У всех пациентов было подтверждено наличие патогенного варианта гена *ACVR1*: у 18 – с.617G>A (p.Arg206His), у 1 пациентки – ультраредкий вариант с.1067G>A (p.Gly356Asp). Клинико-демографическая характеристика пациентов приведена в табл. 1. Все 19 пациентов соответствовали классическому фенотипу ФОП. Распределение клинических проявлений и рентгенологических признаков представлено на рис. 1.

На основании результатов обследования, выявившего признаки артрита крупных суставов и сакроилиита, у всех

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ФОП
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with FOP

Показатель	Значение
Пол, n (%): женский мужской	13 (68,4) 6 (31,6)
Возраст на момент назначения ПВТ: М (min–max), годы <14 лет, n (%)	12,4 (8–17,9) 14 (74)
Антропометрические показатели на момент назначения ПВТ, М (min–max): рост, см масса тела, кг	151 (129–180) 45 (25–78)

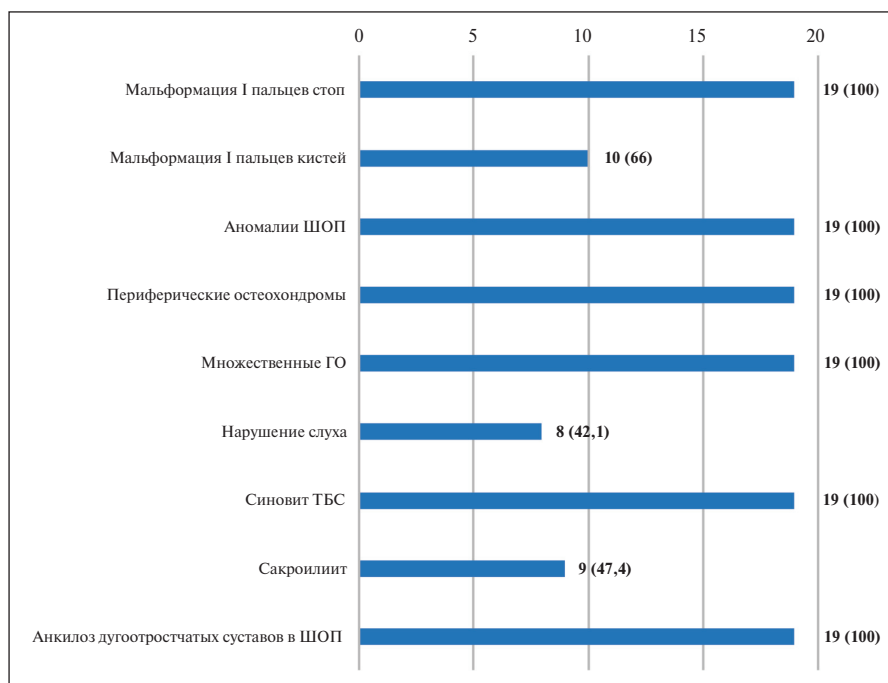


Рис. 1. Фенотипические и ревматологические характеристики пациентов с ФОП, n (%). ШОП – шейный отдел позвоночника; ТБС – тазобедренные суставы
Fig. 1. Phenotypic and rheumatologic characteristics of patients with FOP, n (%). ШОП – cervical spine; ТБС – hip joints

Таблица 2. Терапия, предшествующая назначению ПВТ у пациентов с ФОП (n=19), n (%)
Table 2. Therapy prior to PVT initiation in patients with FOP (n=19), n (%)

Препарат	Количество пациентов
НПВП	19 (100)
ГК: внутри внутривенно («пульс-терапия»)	10 (53) 11 (58)
Бисфосфонаты	7 (37)
ТОФА	18 (95)

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды.

Полный спектр препаратов, применявшихся на разных этапах курации пациентов с ФОП, отражен в табл. 2. На момент проведения настоящего анализа 15 пациентов получают ПВТ, 4 ожидают получения препарата. Более чем половине больных (n=9, 60%) ПВТ назначали в поддерживающей дозе, а у 6 (40%) дополнительно использовался режим повышенной дозы при обострении («вспышке»). Средняя продолжительность терапии составляет 18 мес (от 1 до 32 мес). 7 пациентов получают ПВТ менее 1 года, 2 – менее 2 лет, 6 – более 2 лет. Ключевые показатели на момент назначения терапии ПВТ у всех 15 пациентов с ФОП, последовательно включенных в анализируемую группу, представлены в табл. 3.

Для оценки патогенетического действия ПВТ и прироста ГО проводилась НДКТ всего тела с фиксированными временными интервалами измерения, оптимально ежегодно. К настоящему времени всего 8 больных (5 женского и 3 мужского пола) получают терапию ПВТ более 1 года. Результаты их динамического наблюдения были отобраны для финального анализа с оценкой общего объема ГО по данным НДКТ всего тела, динамики функционального статуса с использованием функциональной шкалы САJIS, опросника СНАQ в ходе двух последовательных визитов: на момент назначения ПВТ и через 12 мес (табл. 4). Средние значения этих показателей на момент исходного визита и через 12 мес после начала терапии ПВТ представлены в табл. 5.

По всем анализируемым показателям за 12 мес терапии ПВТ не выявлено нарастания ($p>0.05$) объема ГО, значений САJIS и СНАQ (см. табл. 5, рис. 2).

Динамика общего объема ГО по данным НДКТ всего тела у пациентов № 1, 2 и 5 показана на рис. 3.

С момента назначения ПВТ у 4 пациентов были отмечены «вспышки» ФОП. При этом нарастания объема ГО у них не выявлено, как и у других 4 пациентов, у которых сохранялось стабильное состояние на фоне применения препарата. Детальная характеристика НЯ у каждого пациента отражена в табл. 3. За время лечения серьезных НЯ не зарегистрировано, поэтому ни у одного пациента препарат не был отменен. У 14 из 15 больных наблюдались класс-специфические для всей группы ретиноидов кожно-слизистые проявления различной степени выраженности в зависимости от дозы

пациентов был обоснован конкурирующий ревматологический диагноз (ювенильный хронический артрит – у 10 или ювенильный анкилозирующий спондилит – у 9).

У 14 из 15 больных наблюдались класс-специфические для всей группы ретиноидов кожно-слизистые проявления различной степени выраженности в зависимости от дозы

Таблица 3. Исходные характеристики пациентов на момент назначения ПВТ, режим дозирования и НЯ
 Table 3. Baseline characteristics at PVT initiation, dosing regimen, and AEs

№ пациента	Пол	Возраст, годы	Рост, см	Масса тела, кг	Объем ГО, см ³	Дата начала лечения ПВТ	Длительность терапии, мес	Использование режима «вспышки»	НЯ
1	Жен.	14	161	52	49,7	23.04.2023	32	Нет	Сухость кожи, невыраженный зуд
2	Жен.	10,1	147	35	271,2	30.09.2023	27	Нет	Сухость кожи, хейлит
3	Муж.	17,9	180	60	622,65	15.07.2023	29	Да	Сильный зуд и дерматит при использовании повышенной дозы
4	Жен.	14,3	150	59	710	18.12.2023	24	Да	Выраженное шелушение, зуд, гиперемия кожи при использовании повышенной дозы
5	Муж.	10,1	144	37	56,69	16.11.2023	25	Да	Ретиноидный дерматит, выраженное шелушение кожи при использовании повышенной дозы
6	Жен.	11	156	39	46,9	15.02.2024	22	Нет	Сухость кожи
7	Жен.	13,6	150	45	297,13	15.04.2023	32	Да	Ретиноидный дерматит
8	Муж.	12,9	155	41	182,1	15.04.2024	20	Нет	Сухость кожи
9	Муж.	13,1	165	65	359,45	01.12.2024	13	Нет	Кратковременные диспепсические явления, сухость кожи
10	Жен.	13,2	129	25	Н.д.	26.12.2024	12	Нет	Кратковременные диспепсические явления, сухость кожи
11	Жен.	17	166	56	9,2	15.04.2025	8	Нет	Обострение артрита КС и ТБС, небольшая сухость кожи
12	Жен.	8,9	133	28	89,67	03.02.2025	10	Нет	Сухость кожи
13	Жен.	8,1	147	73	231,2	01.12.2024	13	Да	Диспепсические явления, повышение уровня трансаминаз (<3 норм), сухость кожи
14	Жен.	10,7	160	44	147,25	01.06.2025	7	Да	Сухость кожи и слизистых оболочек при использовании повышенной дозы
15	Жен.	8,1	122	28	26,81	15.11.2025	1	Нет	Нет

Примечание. Н. д. – нет данных. КС – коленные суставы.

Таблица 4. Общий объем ГО, показатели САJIS, CHAQ у 8 пациентов с ФОП, получающих ПВТ более 12 мес
Table 4. Total HO volume and CAJIS and CHAQ scores in 8 patients with FOP receiving PVT for more than 12 months

№ пациента	Возраст на момент назначена ПВТ, мес	Длительность лечения, мес	Объем ГО, В1	САJIS, В1	CHAQ, В1	Объем ГО, В2	САJIS, В2	CHAQ, В2
1	168	32	49,7	9	2	53,79	10	2,25
2	122	27	271,2	7	1,875	271,4	7	1,875
3	215	29	622,65	16	2,5	622,8	13	2,5
4	172	24	710,0	11	2,5	711,5	11	2
5	122	25	56,69	4	1,875	60,55	6	1,625
6	132	22	46,9	10	1,625	47,2	10	1,625
7	163	32	297,13	6	1,875	297,4	6	1,75
8	155	20	182,1	11	2,625	182,1	11	2,625

Примечание. В1 – визит 1; В2 – визит 2.

Таблица 5. Медиана и средние значения общего объема ГО и показателей САJIS, CHAQ у пациентов с ФОП (n=8)
Table 5. Median and mean values of total HO volume and CAJIS and CHAQ scores in patients with FOP (n=8)

Показатель	Исходно	Через 12 мес
Общий объем ГО, см ³ : Me [25-й; 75-й перцентили] M (min-max)	226,7 [54,9; 378,51] 279,5 (46,9–710,0)	226,7 [58,8; 378,51] 280,5 (46,9–710,0)
Общий счет по САJIS: Me [25-й; 75-й перцентили] M (min-max)	9,5 [6,75; 11,0] 9,25 (4–16)	10,0 [6,7; 11,0] 9,25 (4–13)
Общий счет по CHAQ: Me [25-й; 75-й перцентили] M (min-max)	1,94 [1,88; 2,5] 2,1 (1,625–2,625)	1,94 [1,84; 2,3] 2,0 (1,625–2,625)

ПВТ. У 11 возникли изменения кожи легкой степени тяжести – сухость, хейлит и кратковременный зуд. У 4 больных, получавших ПВТ в повышенной дозе (при режиме «вспышки»), зарегистрированы более значимые кожные проявления по типу «ретиноидного дерматита» с эритемой, шелушением с выраженным зудом, регрессировавшие после коррекции дозы препарата и применения эмоленов. У 3 пациентов отмечались кратковременные диспепсические явления (тошнота, диарея, рвота), купировавшиеся самостоятельно. У 1 больной с коморбидным ожирением 3-й степени и жировым гепатозом выявлено кратковременное повышение (<3 норм) уровня аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы. Еще у 1 пациентки 17,5 лет, исходно не получавшей ТОФА, в течение первого месяца терапии ПВТ развилось обострение артрита, подтвержденное данными УЗИ и магнитно-резонансной томографии суставов, возможно, в рамках естественного течения заболевания при поздней (после 15-летнего возраста) манифестации клинических проявлений ФОП либо вследствие опосредованного провоспалительного эффекта ретиноидов. После добавления к терапии ТОФА было достигнуто уменьшение проявлений артрита.

На фоне лечения измеряли показатели линейного роста исходно и после 12 мес терапии. Средний рост при исходном визите составил $155,43 \pm 11,2$ см, через 12 мес – $158,45 \pm 10,6$ см, среднегодовой прирост роста – $3,025 \pm 2,4$ см/год, что свидетельствует об отсутствии значимого подавления роста на фоне терапии ПВТ. Показатели роста соот-

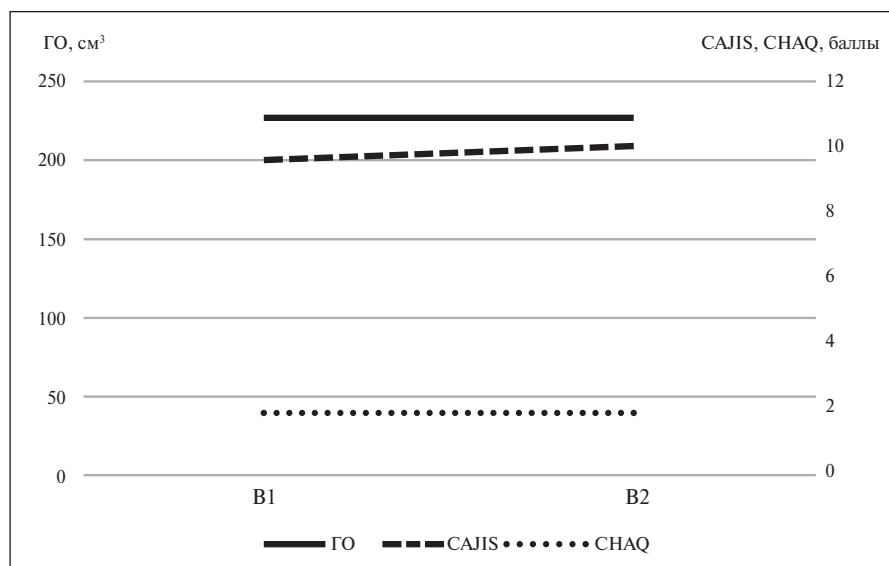


Рис. 2. Динамика медианы показателей общего объема ГО, САJIS, CHAQ в течение 12 мес лечения ПВТ

Fig. 2. Changes in the median total HO volume, CAJIS, and CHAQ over 12 months of PVT therapy

ветствовали возрастным нормативам для данной возрастной группы (средний Z-score: $-0,42 \pm 0,85$), что указывает на отсутствие негативного влияния ПВТ на линейный рост пациентов при использовании в указанных дозах. Персонализированные данные, отражающие динамику роста, представлены в табл. 6.

Обсуждение. Настоящая работа включает всех российских пациентов с ФОП, которым проводилась терапия ПВТ, и на сегодняшний день является единственной в мире публикацией, посвященной реальной клинической практике его применения. Путь получения доказательств эффективности ПВТ оказался непростым, поскольку специфика развития заболевания и его исключительная редкость осложняли выбор методологии клинического исследования с определением первичных и вторичных конечных точек в рамках классического рандомизированного плацебо-контролируемого дизайна [6]. Изменение дизайна на открытый режим в исследовании фазы III MOVE и проведение параллельного исследования пациентов с естественным течением заболевания (NHS) в качестве группы сравнения позволили доказать эффективность ПВТ в отношении торможения роста новых ГО. Следует подчеркнуть, что у 29% пациентов, получавших ПВТ, было зафиксировано уменьшение объема ГО, тогда как в группе естественного течения такая динамика отмечалась только в 5% случаев, хотя эти показатели изначально не входили в критерии эффективности в конечных точках исследования. Целесообразно отметить, что российские центры не были включены в программу международных клинических исследований, несмотря на наши неоднократные обращения к их организаторам, тем не менее несколько российских пациентов по инициативе пациентской организации являлись участниками исследования естественного течения ФОП [9]. Это позволяет нам с уверенностью использовать опубликованные данные указанного наблюдательного исследования для сопоставления с полученными нами результатами, осо-

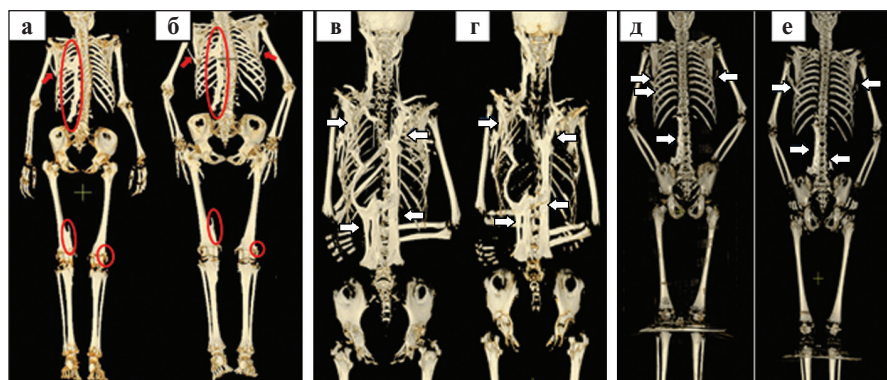


Рис. 3. Оценка общего объема ГО по данным НДКТ всего тела на фоне терапии ПВТ у пациентов № 1, 2 и 5 исходно (а, в, д) и через 12 мес (б, з, е). Пациент № 1, 14 лет: а – 49,7 см³, б – 53,79 см³. Пациент № 2, 11 лет: в – 271,2 см³, з – 271,4 см³. Пациент № 5, 10 лет: д – 56,69 см³, е – 60,55 см³.
Fig. 3. Assessment of total HO volume based on whole-body LDCT during PVT therapy in patients № 1, 2, and 5 at baseline (а, в, д) and after 12 months (б, з, е). Patient № 1, 14 years: а – 49.7 cm³, б – 53.79 cm³. Patient № 2, 11 years: в – 271.2 cm³, з – 271.4 cm³. Patient № 5, 10 years: д – 56.69 cm³, е – 60.55 cm³.

бенно в части прогнозируемого прироста объема ГО по данным НДКТ.

Наши предварительные результаты применения ПВТ оказались весьма обнадеживающими и в целом сопоставимыми с данными исследования MOVE. Так, у одной пациентки 14 лет, начавшей терапию ПВТ в 2023 г., прирост ГО составил всего 2,73 см³ (с 49,7 до 53,79 см³) за 1,5 года, а у другого пациента через 10 лет после начала применения ПВТ прирост ГО равнялся 4,95 см³/год, что оказалось значительно ниже темпов прироста ГО до начала терапии (очень быстрый рост объема ГО с 1,234 до 56,69 см³ за 9 мес). Проведенный анализ показал, что назначение ПВТ позволит затормозить скорость прироста ГО у пациентов с ФОП. У пациентов с исходным объемом ГО <100 см³ отмечалась их стабильность или умеренное увеличение объема (в среднем + 7,5%), а у пациентов с исходным объемом ГО >200 см³ – полная стабилизация процесса (отсутствие прироста). В отличие от исследования MOVE, в котором оценивался прирост новой гетеротопической оссификации, в наших наблюдениях анализировался общий объем ГО, а полученные

Таблица 6. Динамика показателей линейного роста у пациентов с ФОП, получающих ПВТ
Table 6. Changes in linear growth parameters in patients with FOP receiving PVT

№ пациента	Пол	Возраст на момент назначения ПВТ, годы	Рост на момент назначения ПВТ, см	Рост после 12 мес терапии ПВТ, см	Рост после 24 мес терапии ПВТ, см
1	Жен.	14,0	161,0	161,0	161,0
2	Жен.	10, 2	147,0	153,0	155,0
3	Муж.	17,9	180,0	182,0	182,0
4	Жен.	14,3	150,0	152,0	152,0
5	Муж.	10,2	144,0	149,6	–
6	Жен.	11,0	156,0	159,0	–
7	Жен.	13,6	150,0,	150,0	–
8	Муж.	12,9	155,0	161,0	–

нами результаты продемонстрировали даже большую эффективность в отношении снижения темпов прогрессирования ГО, чем в международном исследовании MOVE. Мы полагаем, что это может быть связано с комбинированной терапией, применяемой у всех наших пациентов. Синергический эффект двух препаратов, воздействующих на разные этапы патогенеза ФОП (ретиноидный путь и JAK/STAT-зависимое воспаление), вероятно, обеспечивает более выраженное торможение прогрессирования ГО, что наводит на мысль о потенциальных преимуществах комбинированной терапии для пациентов с ФОП. Важно отметить, что наибольшей эффективности ПВТ и сохранения функциональных возможностей пациентов закономерно можно достичь при раннем начале терапии, на стадиях, опережающих формирование массивных ГО. Динамический анализ CAJIS показал преимущественную стабилизацию показателей, однако у отдельных пациентов фиксировались изменения в обе стороны — как снижение значений CAJIS (улучшение), так и их повышение. Параметры SNAQ при стабильных показателях общего объема ГО у большинства пациентов оставались неизменными, при этом в части случаев наблюдались небольшие разнонаправленные сдвиги (как улучшение, так и ухудшение), что может отражать влияние боли, активности ФОП, ограничения подвижности и бытовой активности в конкретные периоды, не всегда совпадающие с моментами заполнения опросника. В целом можно отметить, что показатели CAJIS/SNAQ демонстрировали преимущественно стабильный функциональный статус с умеренной индивидуальной вариабельностью.

Одним из важных аспектов безопасности терапии ретиноидами, широко обсуждаемым в литературе, является потенциальное ускорение закрытия зон роста в костях. В наших наблюдениях не выявлено значимого отрицательного влияния ПВТ на динамику линейного роста пациентов подросткового возраста. У 7 (87,5%) из 8 пациентов в период терапии сохранялся прирост роста (средний прирост — $0,8 \pm 0,3$ см/год), а у одного мальчика, начавшего лечение ПВТ в возрасте 10 лет, в течение первого года рост увеличился на 5 см, а за 2 года — суммарно на 8 см. Это указывает на отсутствие выраженного подавляющего эффекта ПВТ на ростовые зоны при используемых дозах. Уникальный опыт нашего центра, включающий наблюдение 65 пациентов с ФОП, большинство из которых в настоящее время достигли взрослого возраста, свидетельствует о том, что это заболевание нередко ассоциируется с высокорослостью, а периоды максимального прогрессирования ГО совпадают с периодами линейного роста, при этом крупные ГО, поражающие несколько сегментов

опорно-двигательного аппарата, являются ведущей причиной грубых деформаций тела.

Немаловажное значение для интерпретации результатов нашего исследования имеет характер сопутствующей терапии. У всех больных наряду с ПВТ применялась противовоспалительная терапия, что соответствует реальной клинической практике ведения пациентов с активным течением ФОП. С учетом патогенеза заболевания [11] целесообразно рассматривать полученные результаты как отражение комплементарного влияния двух направлений терапии. При этом таргетная противовоспалительная терапия потенциально могла способствовать снижению частоты и/или выраженности «вспышек», а ПВТ за счет воздействия на поздние этапы эндохондрального костеобразования — стабилизации объема ГО, что и нашло отражение в минимизации прироста суммарного объема ГО по данным серийной НДКТ у большинства пациентов. Принимая во внимание дизайн исследования, малый размер выборки и отсутствие контрольной группы, выделить количественный вклад каждого компонента терапии невозможно, но следует учитывать, что применение ТОФА почти у всех пациентов предшествовало назначению ПВТ и не противоречило необходимости использования последнего. Тем не менее сама структура наблюдаемого эффекта (преимущественная стабильность суммарного объема ГО при умеренной вариабельности функциональных шкал) поддерживает клиническую гипотезу, исходящую из того, что контроль воспалительной фазы «вспышек» и блокирование эндохондрального окостенения могут взаимно усиливать друг друга, формируя практическую стратегию ведения пациентов с активной ФОП.

Заключение. Результаты наблюдательного исследования, посвященного применению ПВТ, позволяют сделать вывод о возможности торможения с его помощью прогрессирования гетеротопической оссификации у пациентов с ФОП. С учетом патогенеза заболевания представляется обоснованным рассматривать стратегию комбинированного применения ПВТ и ТОФА как синергическую мультитаргетную модель терапии.

Благодарности

Авторы выражают признательность за помощь в обследовании пациентов заведующему отделением лучевой диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Л.М. Бланку, сотрудникам ФГБНУ «Медико-генетический центр им. акад. Н.П. Бочкова» — научному сотруднику А.О. Боровикову, д.м.н., заведующей лабораторией молекулярно-генетической диагностики О.А. Шагиной, врачу-генетику И.Г. Сермягиной, врачам лечебно-профилактических учреждений, в которых наблюдались пациенты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kaplan FS, Chakkalakal SA, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva: mechanisms and models of skeletal metamorphosis. *Dis Model Mech*. 2012 Nov;5(6):756-62. doi: 10.1242/dmm.010280.
- Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Dec 1;6:80. doi: 10.1186/1750-1172-6-80.
- Антелава ОА, Никишина ИП, Гусева ИА и др. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия. Русский медицинский журнал. 2015;23(7):415-420.
- Antelava OA, Nikishina IP, Guseva IA, et al. Progressive ossifying fibrodysplasia. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;23(7):415-420. (In Russ.).
- 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.
- Kaplan FS, Al Mukaddam M, Baujat G, et al. Medical guidelines for fibrodysplasia ossificans progressiva. *JBMR Plus*. 2025 Sep 19;9(11):zifaf150. doi: 10.1093/jbmrpl/zifaf150.
- 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 Oct;37(10):1891-1902. doi: 10.1002/jbmr.4655.
7. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02279095>
8. Pignolo RJ, Hsiao EC, Al Mukaddam M, et al. Reduction of new heterotopic ossification in the open-label, phase 3 MOVE trial of palovarotene for fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Miner Res.* 2023 Mar;38(3):381-394. doi: 10.1002/jbmr.4762.
9. 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 May 3;14(1):98. doi: 10.1186/s13023-019-1068-7.
10. Nikishina IP, Arsenyeva SV, Matkava VG, et al. Successful experience of tofacitinib treatment in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2023 Aug 29;21(1):92. doi: 10.1186/s12969-023-00856-1.
11. Diolintzi A, Pervin MS, Hsiao EC. Immunologic aspects in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Biomolecules.* 2024 Mar 16;14(3):357. doi: 10.3390/biom14030357.
12. Никишина ИП, Маткава ВГ, Арсеньева СВ и др. Первый российский опыт применения паловаротена для лечения фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей: два клинических наблюдения. *Педиатрическая фармакология.* 2025; 22(1):19-30.
13. Кузьмина НН, Никишина ИП, Шайков АВ и др. Российский адаптированный вариант опросников для оценки качества жизни и состояния здоровья детей с ювенильными хроническими артритами. *Научно-практическая ревматология.* 2002; (1):40-44.
14. Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. A cumulative analogue joint involvement scale (CAJIS) for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone.* 2017 Aug;101:123-128. doi: 10.1016/j.bone.2017.04.015.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.11.2025/19.01.2026/22.01.2026

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы № 1021051302580-4. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the basic scientific research project № 1021051302580-4.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Никишина И.П. <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Маткава В.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3815-0608>

Арсеньева С.В. <https://orcid.org/0000-0001-9803-0221>

Гасымов Э.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6430-9590>