

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ ОССИФИЦИРУЮЩАЯ ФИБРОДИСПЛАЗИЯ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И АНАЛИЗ 5 КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ)

Н.А. Коваленко-Клычкова, И.Ю. Клычкова, В.М. Кенис, Е.В. Мельченко

ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт
им. Г.И. Турнера» Минздрава России,
директор – член-корр. РАМН д.м.н. профессор А.Г. Баиндурашвили
Санкт-Петербург

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия представляет собой редкое генетически обусловленное нарушение остеогенеза, проявляющееся кальцификацией и окостенением мышц, сухожилий, связок, фасций и подкожных тканей в результате агрессивной пролиферации фибробластов. Заболевание, как правило, сопровождается врожденными скелетными аномалиями: клинодактилией первого пальца стоп, анкилозом первых межфаланговых суставов, а так же сгибательно-приводящей контрактурой первых пальцев кисти. Хирургические попытки иссечения оссификатов у больных не приводят к успеху и способствуют прогрессированию. Представлено 5 клинических случаев пациентов с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией. Описано течение заболевания, клиническая картина, исходы хирургических вмешательств. Детально описаны ортопедические проявления болезни – как врожденные аномалии кистей и стоп, являющиеся ключом к ранней клинической диагностике, так и вторичные изменения. Представлены осложнения хирургического лечения. Рекомендуется проявлять настороженность в отношении данного заболевания при планировании операций по поводу гетеротопических оссификаций, а также при наличии соответствующих аномалий кистей и стоп.

Ключевые слова: прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия, пороки развития кистей и стоп, врожденная клинодактилия.

FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA IN CHILDREN (REVIEW AND CLINICAL ANALYSIS OF 5 CASE REPORTS)

N.A. Kovalenko-Klychkova, I.Y. Klychkova, V.M. Kenis, E.V. Melchenko

Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics,
Director – A.G. Baindurashvili, MD Professor
St. Petersburg

Ossificans progressive fibrodysplasia (OPF) presents a rare genetically caused osteopenia manifested by calcification and ossification of muscles, tendons, ligaments, fascia, and subcutaneous tissues due to aggressive fibroblasts proliferation. The disease is usually associated with congenital skeletal abnormalities: clinodactyly of the first toe, ankylosis of the first interphalangeal joints, and flexion contracture of the first finger. Surgical attempts of ossifications excision are unsuccessful and worsen the situation. 5 patients with OPF are presented. A course of the disease, clinical pattern, and surgery outcomes are disclosed. Both orthopedic manifestations such as congenital hand and foot abnormalities being a key to early clinical evaluation and secondary changes are described in detail. Also, postoperative complications are presented. Surgeons are recommended to be on guard against this disease when planning the operations for heterotopic ossifications as well as for relating hand and foot abnormalities.

Key words: *fibrodysplasia ossificans progressiva*, congenital feet and hands deformities, toe clinodactyly.

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (ПОФ) (код по МКБ 10 – M61.1) представляет собой редкое генетическое нарушение остеогенеза, при котором происходит окостенение мышц, сухожилий, связок, фасций, подкожных тканей [14]. Частота встречаемости составляет 1 случай на 2 млн. человек. У болезни нет расовой, половой, географической предрасположенности [9].

Впервые в литературе описание этого заболевания представил J. Patin в 1648 г. [цит. по 4]. В мировой литературе описано, от 300 до 1000

случаев этого заболевания. В отечественной литературе имеются единичные работы, посвященные ПОФ [1, 2, 3, 5, 7]. Наиболее подробно и на большом количестве пациентов (30 детей от 1,5 до 14 лет с проявлениями ПОФ, из них 2 случая с генетическим подтверждением) прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия у детей изучена Т.В. Рябовой с соавторами [8].

Этиология и патогенез. Заболевание относится к врожденной наследственной патологии с аутосомно-доминантным типом наследования. За

развитие прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии ответственна мажорная мутация Arg206His в гене ACVR1, локализованном в локусе 2q23-q24 [15]. Данный ген кодирует рецептор ACVR1 (активин-рецептор типа 1), который относится к семейству BMP-рецепторов. BMP (bone morphogenetic protein) являются регуляторными белками, участвующими в процессе регуляции эмбрионального формирования костной ткани и постнатального восстановления костей скелета [11]. В большинстве случаев возникновение мутации Arg206His у больных ПОФ носит спорадический характер, однако описаны и семейные случаи данного заболевания [16].

ПОФ, как правило, сопровождается другими врожденными патологиями и скелетными аномалиями: клинодактилией первого пальца стопы и анкилозом первого межфалангового сустава (этот признак отмечается в 95% случаев заболевания), адактилией, дисплазией метафизов, короткими фалангами, синостозом шейных позвонков, синостозом реберно-позвоночных сочленений, остеохондромами в проксимальной области большеберцовых костей, короткими широкими шейками плечевой кости, редкими волосами и т.д. [4, 8, 14].

Заболевание начинается с появления болезненных опухолевидных инфильтратов в мягких тканях с последующей их кальцификацией и оссификацией, что приводит к ограничению и скованности движений, вплоть до полного обездвиживания. Образование этих инфильтратов может провоцироваться ушибами, оперативными вмешательствами, внутримышечными инъекциями, однако патологические изменения могут возникать и без видимых причин [4]. Спровоцировать обострение заболевания могут не только травмы, но и гриппоподобные вирусные заболевания [18]. Появление инфильтратов сопровождается незначительным повышением температуры и покраснением кожи над ними. Наиболее часто они локализуются в паравerteбральных мышцах, мышцах плечевого и тазового пояса или на шее. Однако они могут располагаться в любом месте на туловище или конечностях. В процесс вовлекаются не только мышцы, но и другие мягкие ткани, включая апоневрозы, связки, сухожилия. При гистологическом исследовании инфильтратов выявлено, что в основе развития прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии лежит агрессивная пролиферация фибробластов, которая приводит к компрессии мышечных волокон и их дистрофии. Мононуклеарные инфильтраты располагаются в сухожилиях, связках, фасциях и мышцах и нередко спаяны с подкожной соединительной тканью. В дальнейшем в облас-

ти этих инфильтратов происходит отложение кальция, которое заканчивается оссификацией и окостенением [17].

Обызвествление распространяется вдоль мышцы в виде извитой виноградной лозы, которая ветвится, захватывая новые участки. Не все уплотненные очаги в дальнейшем оссифицируются. Характерно волнообразное течение болезни, интервалы между обострениями могут быть достаточно велики [3]. Не наблюдается обызвествления мышцы сердца, диафрагмы, гортани, языка, сфинктеров и глазных мышц. Локализация первичного процесса чаще всего располагается в следующем порядке: шея, околопозвоночная зона, плечи и руки, голова, лицо, челюсти, таз и ноги [4].

Прогрессирующее течение ПОФ и выраженная оссификация ведут к тяжелым осложнениям, включая кривошею с вовлечением *m. sternocleidomastoideus*, деформации верхней половины грудной клетки, сколиоз и тугоподвижность суставов. Продолжительность жизни больных различна. Значительная часть больных умирает до 10–20 лет. В качестве наиболее частых причин летального исхода выступает легочная инфекция на фоне гиповентиляции вследствие поражения межреберных мышц. Описаны случаи смертельного исхода из-за истощения, обусловленного окостенением жевательной и глотательной мускулатуры. [4].

При диагностике учитывают наличие врожденной патологии больших пальцев стоп (нередко в сочетании с патологией пальцев кистей) и внескелетные оссификаты. У детей дошкольного возраста, как правило, они возникают на шее, плечевом поясе и постепенно распространяются вниз. У детей старшего возраста оссификаты могут появляться в любых участках мягких тканей (мышцах, сухожилиях и др.), чаще вследствие травм любого генеза или на фоне гриппа и ОРВИ. Для выявления оссификатов широко используется компьютерная томография [10]. При подозрении на ПОФ необходим поиск мутаций в гене ACVR1 [8].

ПОФ вызывает большой интерес, так как расшифровка ее патогенеза может стать ключом к активному воздействию на регенерацию костной ткани при многих патологических процессах и к профилактике гетеротопической оссификации любого генеза. Уже сейчас экспериментально установлено, что сыворотка крови пациентов с фибродисплазией включает растворимые факторы, которые могут усиливать дифференциацию остеобластов [12]. Появление первого очага окостенения открывает долгий и неуклонный процесс превращения соединительной ткани в костную и, по-видимому, чем раньше он начинается, тем быстрее происходит его развитие [6].

Различают три стадии развития окостенения [3]:

I стадия – инфильтрация: разрастание молодой ткани и вторичные дегенеративные изменения в мышцах. Рентгенологически эти изменения не определяются, а гистологическое обследование выявляет воспалительные изменения в межмышечной соединительной ткани с ее отеком, круглоклеточной инфильтрацией и появлением кистоподобных образований.

II стадия – фиброзная индурация соединительной ткани, ее рубцевание с вторичной атрофией мышечной ткани. Рентгенологически обнаруживаются «нежные» тени типа костной мозоли.

III стадия – окостенение: образование костной ткани в местах поражения мягких тканей, что отчетливо проявляется на рентгенограммах интенсивными тенями.

Патоморфологическая картина свидетельствует, что по своему строению вновь образованная кость ничем не отличается от нормальной. Очаги костной ткани постепенно увеличиваются, сливаются между собой, принимая ветвистую форму с губчатым веществом в глубине и компактным в поверхностных отделах кости. В более старых костных образованиях среди балок появляется костный мозг [3].

Прогноз при ПОФ считается неблагоприятным, однако известны примеры спонтанного регресса изменений, и вопреки общепринятому мнению, С.Р. Wheeless считает, что со временем объем гетеротопической кости может уменьшаться [20].

Лечение с использованием кортикостероидов, проведенное R.S. Illingworth, привело к ремиссии заболевания в течение 16 лет, но только у одного пациента из двух, что позволило автору считать, что кортикостероиды могут играть некоторую роль в лечении ПОФ [13].

В настоящее время идет работа над генными

блокаторами мутации в гене ACVR1/ALK2. В апреле 2011 года учеными университета Томаса Джефферсона опубликована работа по применению ретиноевой кислоты для лечения гетеротопической оксификации лабораторным мышам. Препарат показал свою действенность как в генетически обусловленной, так и в посттравматической оксификации [19].

На сегодняшний день наиболее существенна своевременная диагностика данного заболевания до появления развернутой клинической картины и прогрессирования оксификации. Это позволит избежать ряда возможных негативных последствий инвазивных процедур и операций. Особое место в клинической картине заболевания занимают врожденные аномалии развития переднего отдела стоп. Как правило, до появления оксификатов они являются наиболее ярким клиническим проявлением ПОФ. Оксификаты в области различных мышц появляются в более старшем возрасте (наиболее ранние описания соответствуют 10 месяцам жизни как результат хирургического вмешательства и 1,5 годам после перенесенного ОРВИ).

Под нашим наблюдением находятся 5 пациентов – 2 мальчика и 3 девочки (10 месяцев, 3 года, 7, 14 и 16 лет). Все пациенты обследовались клинически и рентгенологически. Выполнялись обзорные рентгенограммы конечностей и позвоночника в стандартных проекциях, рентгенограммы стоп в прямой и боковой проекциях и рентгенограммы кистей в прямой проекции; при необходимости – рентгенограммы черепа. По показаниям производились компьютерная и магнитно-резонансная томографии позвоночника и конечностей.

Поводом для обращения в отделение у всех пациентов были деформации переднего отдела стоп, приводящие к косметическому дефекту, затруднению при подборе и ношении обуви (рис. 1).

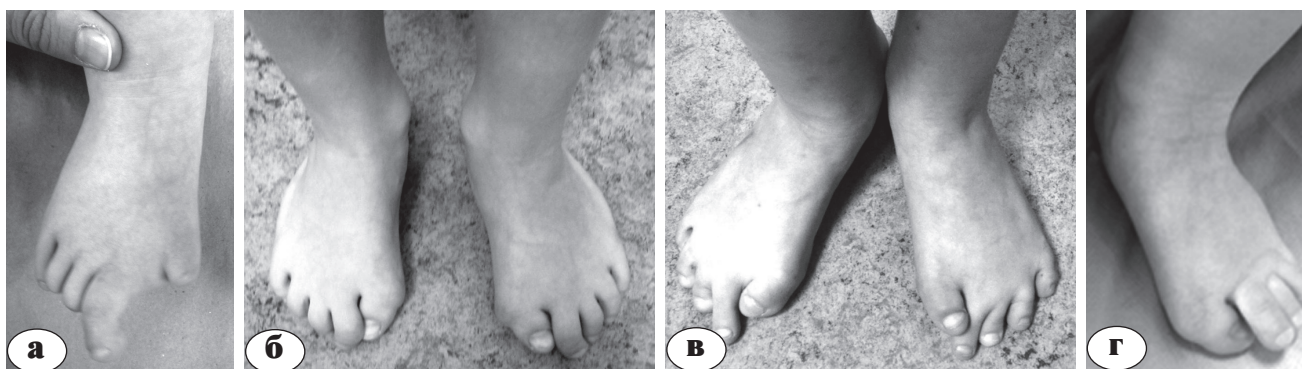


Рис. 1. Варианты пороков развития первого луча у пациентов с ПОФ: а – адактилия 1-го пальца у ребенка 2,5 лет с бурным прогрессированием заболевания; б – пациентка 7 лет; в – пациентка 16 лет; г – пациент 10 месяцев

У четырех детей к моменту обращения также имелись нарушения более общего характера (пальпируемые образования по ходу различных мышц и мышечных групп, ограничение амплитуды движений в суставах, нарушение походки) (рис. 2). У ребенка 10 месяцев оссификаты отсутствовали, и диагноз ПОФ был поставлен по косвенным проявлениям.

В анамнезе у двух пациентов появление оссификатов связано с перенесенным ОРВИ, у одного пациента уплотнения появились после занятий спортом, и у одной пациентки стремительное появление оссификатов произошло после хирургического вмешательства на тазобедренном суставе, что привело к резко выраженному болевому синдрому и анкилозу сустава. Два последующих вмешательства по удалению оссификатов привели к ухудшению ортопедического статуса, появлению новых образований (см. рис. 2 г).

Беременность и роды у всех матерей протекали без особенностей. Наследственный анам-

нез неотягощен. Дети до появления первых симптомов болезни росли и развивались по возрасту.

При клиническом обследовании у всех пациентов отмечены амимичное выражение лица, неправильная форма черепа, визуально короткая шея, ограничение движений в шейном отделе позвоночника. У всех пациентов имело место ограничение движений в плечевых суставах, у двух – в локтевых суставах. В тазобедренных суставах движения были ограничены у трех пациентов (у двух из них анкилоз тазобедренного сустава в порочном положении), в коленных суставах – у 2 пациентов. Движения в голеностопных суставах были в полном объеме у всех 5 пациентов.

У всех пациентов имелись деформации пальцев кистей различной степени тяжести (рис. 3).

У 4 пациентов вдоль позвоночного столба пальпаторно определялись плотные, безболезненные, несмещаемые образования, без изменения цвета кожных покровов над ними (рис. 4).

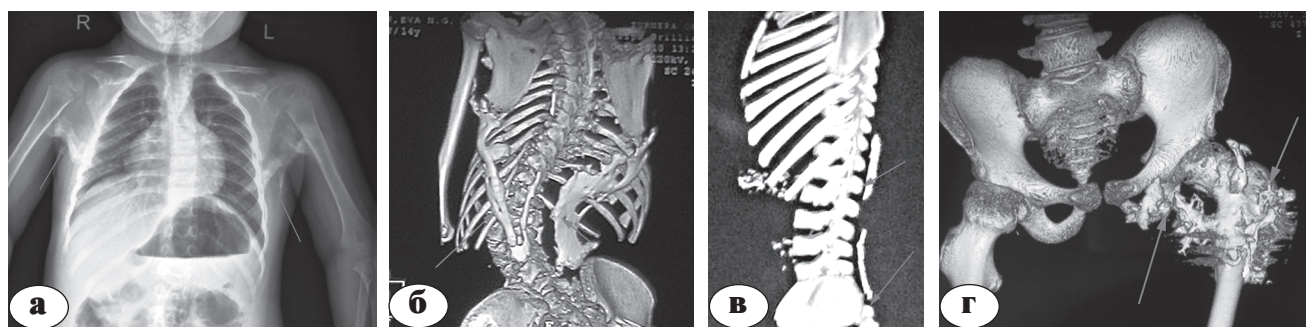


Рис. 2. Рентгенологическая картина патологической оссификации мышц у детей с ПОФ: а – пациент 2,5 лет; б – пациентка 16 лет; в – пациент 7 лет; г – пациентка 14 лет после хирургического вмешательства на шейке левой бедренной кости



Рис. 3. Сгибательно-приводящие деформации первого пальца у детей с ПОФ: а – легкая степень; б – средняя степень тяжести; в – тяжелая степень

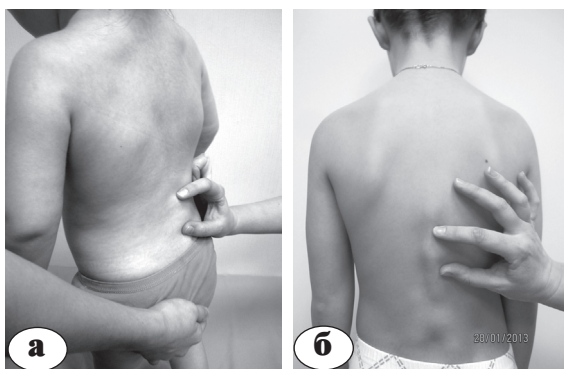


Рис. 4. Подкожные несмещаемые плотные образования вдоль позвоночного столба у пациентов с ПОФ

Наиболее показательным, на наш взгляд, является клинический пример пациента Б., который поступил в 10-месячном возрасте для хирургического лечения по поводу порока развития первых лучей кистей и стоп. Мать предъявляла жалобы на выраженную деформацию первых пальцев стоп и кистей, затруднения в подборе обуви, нарушение функционального схвата кистей.

Ребенок родился от третьей беременности на сроке 38 недель, кесаревым сечением; оценка по Апгар 7–8 баллов; вес при рождении 3400; рост 52 см. Развивался в соответствии с возрастом. Деформация стоп и кистей выявлена с рождения. Обращают на себя внимание амимичное

лицо, неправильная форма черепа, сглаженность поясничного лордоза, укорочение шеи, ограничение амплитуды движений шейного отдела позвоночника. Амплитуда движений в крупных суставах верхних и нижних конечностей не ограничена. Отмечается гипоплазия первых пальцев кистей и первых пястных костей. Сгибание в первых пястно-фаланговых суставах ограничено, а в межфаланговых суставах подвижность отсутствует. Имеет место клинодактилия первых пальцев стоп (см. рис 1 д), натоптыш (рис. 5 а) по наружной поверхности межфаланговых суставов первых пальцев (рис. 5 б). На рентгенограммах прослеживается щель первого плюснефалангового сустава (рис. 5 в).

На основании клинико-рентгенологической картины у пациента был заподозрен диагноз ПОФ. Однако в связи с малым возрастом ребенка, отсутствием оссификатов и наличием деформации, препятствующей ношению обуви, было принято решение о хирургическом лечении клинодактилии первых пальцев стоп.

Пациенту проведено оперативное вмешательство – реконструкция первого луча левой стопы (релиз первого плюснефалангового сустава, удлинение сухожилий сгибателя и разгибателя первого пальца, корригирующая укорачивающая остеотомия первой плюсневой кости с фиксацией спицами) (рис. 5 г). Выполнена кожная пластика межпальцевого промежутка.

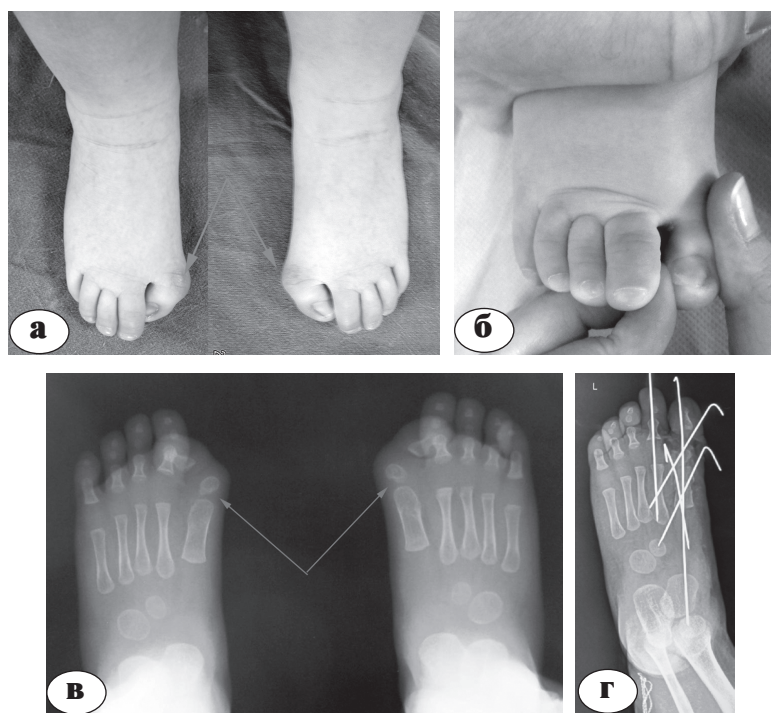


Рис. 5. Фото и рентгенограммы стоп пациента Б., 10 месяцев: а – натоптыши в области плюснефаланговых суставов; б – пассивная коррекция деформации 1-го пальца; в – суставная щель плюснефаланговых суставов; г – рентгенограмма после оперативного вмешательства

Послеоперационный период протекал гладко. Пациент был выписан для амбулаторного лечения в циркулярной гипсовой повязке до верхней трети левой голени.

Повторно пациент поступил через 4 месяца после оперативного вмешательства в возрасте 1 год 2 месяца в связи с наличием новообразования на тыльной поверхности левой стопы, которое появилось через 3 месяца после операции. При осмотре левой стопы выявлено, что первый палец находится в среднем положении, движения в плюснефаланговом суставе качательные, ногтевая пластинка изменена. По передней поверхности стопы послеоперационный рубец спаян с подкожной клетчаткой. У

основания разреза пальпируется образование костной плотности, гиперемированное, безболезненное, несмещаемое, размером 0,7 x 0,5 см (рис. 6).

Рентгенологически выявлено наличие костного образования в зоне оперативного вмешательства. При компьютерной томографии визуализируются оссификаты в зоне оперативного вмешательства и проксимальных отделах (область таранной кости) (рис. 7).

Симптомокомплекс заболевания у пациента Б. в значительной степени соответствовал прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, ранняя манифестация. В дальнейшем диагноз был подтвержден генетически.

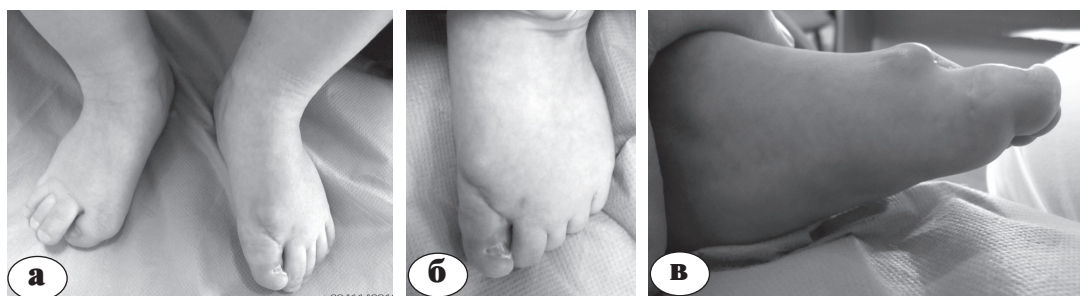


Рис. 6. Пациент Б., 1 год 2 мес.: а — внешний вид стоп после оперативного лечения на левой стопе; б, в — через 4 мес. после оперативного вмешательства

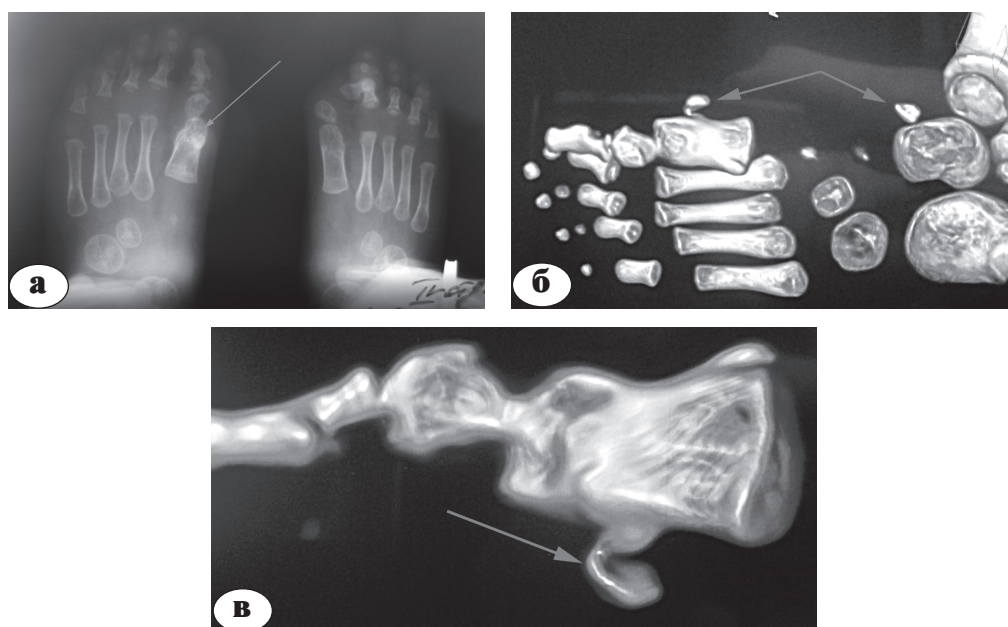


Рис. 7. Рентгенограммы и СКТ пациента Б., 1 год 2 мес.: а — рентгенограмма стоп; б, в — СКТ левой стопы: оссификат по передней поверхности плюсневой кости, в области ранее проведенной остеотомии и оссификат в области шейки таранной кости (отмечены стрелками)

Заключение

Все пациенты, описываемые в данном исследовании, обратились к нам с жалобой на деформацию переднего отдела стоп и затруднения при подборе и ношении обуви. Из четырех пациентов, наблюдавшихся нами и имевших к моменту обращения оссификаты, ни в одном случае аномалии переднего отдела стоп ранее не получали адекватной интерпретации в качестве одного из проявлений системного процесса. Представленная нами серия пациентов, обратившихся в ортопедическую клинику, ярко демонстрирует необходимость комплексного анализа пациентов с пороками развития стоп, которые, как показывает практика, зачастую являются признаком более существенных нарушений на генетическом уровне.

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия является тяжелым генетическим заболеванием, требующим диагностической настороженности со стороны практикующих врачей. Патогномичными признаками, позволяющими заподозрить данное состояние, являются врожденные пороки развития первых лучей стоп (укорочение, клинодактилия или адактилия), сгибательно-приводящая контрактура первых пальцев кисти различной степени тяжести, амимичное лицо, ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника на фоне короткой шеи. Все пациенты с подозрением на ПОФ должны быть направлены на генетическое обследование для подтверждения диагноза. Патогенетического лечения ПОФ на данный момент не существует.

Попытки хирургического иссечения очага или его части у больного с ПОФ не приводят к успеху. В области оперативного вмешательства нередко очень быстро развивается оссификат еще большего размера.

Из наблюдавшихся нами пяти пациентов оперативные вмешательства выполнялись двоим, в том числе одному ребенку в нашей клинике. В обоих случаях результатом было появление или прогрессирование оссификации. Анализируя эти случаи, мы еще раз хотим подчеркнуть приоритетность постановки диагноза. Для подтверждения или опровержения диагноза ПОФ необходимо генетическое обследование.

У пациентов с подозрением на ПОФ должны быть исключены плановые оперативные вмешательства. Любые инвазивные вмешательства приводят к разрастанию оссификатов и ухудшению ортопедического и соматического статуса пациентов. Возраст пациента при этом значения не имеет. Показанием к хирургическому вмешательству может являться только состояние, угрожающее жизни ребенка, вне зависимости от его возраста.

Литература

1. Адамбаев З. И. Оссифицирующий миозит. Неврология. 2011; (2): 62-67.
Adambaev Z.I. Ossifitsiruyushchiy miozit [Myositis ossificans]. Nevrologiya. 2011; (2): 62-67.
2. Бадокин В.В. Клинико-генетические аспекты прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии. *Consilium medicum. 2007; 9(2): 12-17.*
Badokin V.V. Kliniko-geneticheskie aspekty progressiruyushchey ossifitsiruyushchey fibrodizplazii [Clinical and genetic aspects of fibrodysplasia ossificans progressiva]. Consilium medicum. 2007; 9(2):12-17.
3. Давыдова В.М., Мальцев С.В., Мустакимова Д.Р., Валиев В.С. Случай прогрессирующего оссифицирующего миозита у девочки 11 лет. Практическая медицина. 2009; 7(39): 130-132.
Davydova V.M., Mal'tsev S.V., Mustakimova D.R., Valiev V.S. Sluchay progressiruyushchego ossifitsiruyushchego miozita u devochki 11 let [Myositis ossificans progressiva in a girl of 11 years]. Prakticheskaya meditsina. 2009; 7(39): 130-132.
4. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых. М.: Медицина, 2001. 639 с.
Zatsepin S.T. Kostnaya patologiya vzroslykh [Adult bone pathology]. M.: Meditsina, 2001. 639 s.
5. Злобина Т.И., Сафонова О.Э., Калягин А.Н. Клинико-рентгенологические аспекты прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии. Сибирский медицинский журнал. 2010; (3): 116-119.
Zlobina T.I., Safonova O.E., Kalyagin A.N. Kliniko-rentgenologicheskie aspekty progressiruyushchey ossifitsiruyushchey fibrodizplazii [Clinical and radiological aspects of myositis ossificans progressiva]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2010; (3):116-119.
6. Корж А. А., Логачев К. Д. Гетеротопические оссификации. Общие вопросы ортопедии и травматологии. М.: Медицина, 1967; (1):496-515.
Korzha A.A., Logachev K.D. Geterotopicheskie ossifikatsii [Heterotopic ossifications]. Obshchie voprosy ortopedii i travmatologii. M.: Meditsina, 1967; (1): 496-515.
7. Ложбанидзе Т.Б., Антелова О.А., Никишина И.П. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия. РМЖ. 2005; (8):560-564.
Lozhanigze T.B., Antelava O.A., Nikishina I.P. Progressiruyushchaya ossifitsiruyushchaya fibrodizplaziya [Fibrodysplasia ossificans progressiva]. RMZH. 2005; (8):560-564.
8. Рябова Т.В., Геппе Н.А., Михалева Г.В., Сермягина И.Г. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия у детей. Вопросы практической педиатрии. 2011; 6(2): 99-106.
Ryabova T. V., Geppe N. A., Michaleva G. V., Semryagina I. G. Progressiruyushchaya ossifitsiruyushchaya fibrodizplaziya u detey [Fibrodysplasia ossificans progressive in children]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2011; 6(2):99-106.
9. Blaszczyk M., Majewski S., Brzezinska-Wcislo L., Jablonska S. Fibrodysplasia ossificans progressive. *Eur. J. Dermatol. 2003; 13(3):234-237.*
10. Carter S.R., Davies A.M., Evans N., Grimer R.J. Value of bone scanning and computed tomography in

- fibrodysplasia ossificans progressive. Br. J. Radiol. 1989; 62:269-272.
11. Groppe J.C., Shore E.M., Kaplan F.S. Functional Modeling of the ACVR1 (R206H) mutation in FOP. Clin. Orthop. Relat. Res. 2007;462:87-92.
 12. Hisa I., Kawara A., Katagiri T., Sugimoto T., Kaji H. Effects of serum from a fibrodysplasia ossificans progressiva patient on osteoblastic cells. Open J. Endocr. Metabol. Dis. 2012; 2(1):1-6.
 13. Illingworth R. S. Myositis ossificans progressiva (Munchmeyer's disease): brief review with report of two cases treated with corticosteroids and observed for 16 years. Arch Dis Child. 1971; (46): 264-268.
 14. Kaplan F.S., Glaser D.L., Shore E.M. et al. The phenotype of fibrodysplasia ossificans progressive. Clin. Rev. Bone Miner. Metab. 2005; (3-4):183-188.
 15. Koster B., Pauli R.M., Reardon W. 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; 303:79-90.
 16. Nakajima M., Haga N., Takikawa K. et al. The ACVR1 617G>A mutation is also recurrent in three Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. J. Hum. Genet. 2007; 52(5):473-475.
 17. Olmsted E.A., Kaplan F.S., Shore E.M. Bone morphogenetic protein-4 regulation in fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin. Orthop. Relat. Res. 2003; 408: 331-343.
 18. Scarlett R.F., Rocke D.M., Kantanie S. et al. Influenza-like viral illnesses and flare-ups of fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin. Orthop. Relat. Res. 2004; 423:275-279.
 19. Shimono K., Tung W.E., Macolino C., Chi A.H., Didizian J.H., Mundy C. et al. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor-gamma agonists. Nat. Med. 2011, 17:454-460.
 20. Wheelless C.R. Myositis ossificans (Sterner's tumor). Wheelless' text book of orthopaedics. Available from: <http://www.nedug.ru/lib/traum/wheelless/93-4.htm>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Коваленко-Клычкова Надежда Александровна – очный аспирант отделения патологии стопы, нейроортопедии и системных заболеваний

e-mail: n-kovalenko85@mail.ru;

Кенис Владимир Маркович – к.м.н. руководитель отделения патологии стопы, нейроортопедии и системных заболеваний

e-mail: kenis@mail.ru;

Клычкова Ирина Юрьевна – д.м.н. заведующая отделением патологии стопы, нейроортопедии и системных заболеваний

e-mail: klyckova@yandex.ru;

Мельченко Евгений Викторович – к.м.н. научный сотрудник отделения стопы, нейроортопедии и системных заболеваний

e-mail: emelchenko@gmail.com.

AUTHOR'S DATA:

Kovalenko-Klychkova Nadezda A. – postgraduate student

e-mail: n-kovalenko85@mail.ru;

Kenis Vladimir M. – head of the department of foot pathology, neuroorthopedics and systemic diseases

e-mail: kenis@mail.ru;

Klychkova Irina Yu. – chief of the department of foot pathology, neuroorthopedics and systemic diseases

e-mail: klyckova@yandex.ru;

Melchenko Evgeny V. – scientific associate of the department of foot pathology, neuroorthopedics and systemic diseases

e-mail: emelchenko@gmail.com.

Рукопись поступила 12.12.2013