

ТРУДНОСТИ ВЕДЕНИЯ КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА С ФИБРОДИСПЛАЗИЕЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ

Никитина Н.М.¹, Акулова А.И.¹, Шмелькова М.Ю.²

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России,

²ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратов, Россия

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади – оссифицирланувчи ривожланувчи фибродисплазияни ва псориадик артритни клиник бирга қўшилиб кечмоғни тақдимотиридир. Натижа ва муҳокама: тақдим этилган клиник кузатувда бемор орфан касалликка дучор бўлган – оссифицирланган ривожланувчи фибродисплазия ва қўшилиб псориадик артрит кечган, бу ҳолатни икки касалликнинг белгилари ўхшашлиги сабабли диагностикаси қийинлиги, ва даволаш жараенини синтетик препаратлар ёмон ўзлаштирилганлиги учун қийинлиги, ҳамда касалликнинг хусусиятлари сабабли дори воситаларни парентерал йўли билан юбориш имкони бўлмаганлиги тасвирланган.

Калит сўзлар: оссифицирланган ривожланувчи фибродисплазия, псориадик артрит, таргетная терапия, тофацицитиниб.

ВВЕДЕНИЕ

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) (от лат. fibro – волокно, dis – расстройство, нарушение, plasis – строение, структура и os, ossis – кость, facio – делать, окостенение) – это генетическое аутосомно-доминантное заболевание из группы гетеротопических оссификаций, ассоциированное с мутацией в гене ACVR1/ALK2 [1, 3, 6, 7]. ФОП это редкая нозологическая форма, его распространенность в 2011 г. составляла 1 случай на 2 млн населения [8]. Расовой и географической предрасположенности к ПОФ не обнаружено [5]. По данным литературы риск развития ФОП выше у мужчин (соотношение мужчины/женщины – 4 : 1) [7].

Для ФОП характерно развитие прогрессирующей гетеротопической эндохондральной оссификацией соединительной ткани (соединительнотканного прослойка в толще мышц, фасций, апоневрозов, сухожилий), вследствие чего формируется качественно нормальная костная ткань во внескелетных участках. ФОП ассоциируется с множественными врожденными скелетными аномалиями, наиболее типична врожденная деформация больших пальцев стоп, клинодактилия [1, 3].

Клиническая картина характеризуется обострениями, которые могут быть спровоцированы травмой, инвазивной манипуляцией или вирусной ин-

SUMMARY

The purpose of the study is to demonstrate the clinical combination of progressive fibrodysplasia ossificans and psoriatic arthritis. Results and discussion. In the described clinical observation, a patient has an orphan disease - progressive fibrodysplasia ossificans, in combination with psoriatic arthritis; difficulties in diagnosis due to similar clinical symptoms of the two diseases are discussed, as well as difficulties in treatment due to poor tolerability of basic synthetic drugs and the inability to use parenteral forms of drugs due to the nature of the disease.

Keywords: progressive fibrodysplasia ossificans, psoriatic arthritis, targeted therapy, tofacitinib.

фекцией. Обострения представляют собой рецидивирующие болезненные эпизоды припухлости мягких тканей, обусловленные процессом формирования гетеротопического оссификата [1, 2, 3, 7].

В настоящее время не разработано методов терапии, позволяющих добиться регресса и предотвращения оссификации, ассоциированной с ФОП [1, 3, 9]. Тактика ведения пациентов направлена на минимизацию провоцирующих факторов (избегание травм, инфекций, инвазивных манипуляций), лечение обострений и повышение качества жизни пациентов. В терапии используют системные глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), стабилизаторы мембран мастоцитов, антилейкотриеновые препараты и бисфосфонаты [3].

Перспективными направлениями являются исследования таких препаратов как агонист гамма-рецепторов ретиноевой кислоты (паловаротен), моноклональное антитело против активина А (саракатиниб), ингибитор mTOR (рапамицин) [9]. В литературе встречаются упоминания экспериментального использования ингибиторов интерлейкина 1 (анакинра и канакинумаб) с положительным эффектом в виде снижения частоты обострений ФОП [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано клиническое наблюдение коморбидной пациентки с фибродисплазией оссифици-

рующей прогрессирующей, наблюдавшейся в отделении ревматологии Областной клинической больницы города Саратов с 2017 года по настоящее время.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка В., 1998 года рождения, впервые госпитализирована в ревматологическое отделение Областной клинической больницы города Саратова в 2017 году (в 18 лет) с жалобами на боли при нагрузке в коленных, тазобедренных суставах (больше слева), боли в поясничном отделе позвоночника, тугоподвижность в шейном отделе позвоночника, мелких суставах конечностей, утреннюю скованность в позвоночнике, суставах до 30 минут, общую слабость, псориазические высыпания на коже спины, живота, волосистой части головы, разгибательной поверхности коленных, локтевых суставов.

Из анамнеза известно, что больна с 4-летнего возраста (2002 года), когда возникло ограничение движений в локтевых суставах, в мелких суставах кистей, в шейном отделе позвоночника, нарушение осанки. Мамой обращено внимание на деформацию 1 пальцев стоп, недоразвитие ногтевых фаланг пальцев кистей. Осмотрена ортопедом, выставлен диагноз врожденной аномалии развития кистей, стоп. В 11 лет

(2009г) после ушиба - боли, ограничение движений в левом голеностопном суставе. Лечение не получала. В 14 лет (2012 год) присоединение ограничений движения в коленных суставах, левом тазобедренном суставе. При обследовании выявлены множественные экзостозы в области тазобедренных, коленных суставов, анкилоз межфаланговых суставов 1 пальцев кистей. Выставлен диагноз «Множественная ортопедическая патология. Многоплоскостная деформация проксимальных отделов бедер. Экзостозная хондродисплазия. Акродиастоз неизвестной этиологии». Выполнено оперативное вмешательство – тенотомия приводящих мышц бедра слева, удаление оссификатов левого бедра. При гистологическом исследовании – картина костно-хрящевой экзостоза. В октябре 2012 года (14 лет) – консультация в НИИ ревматологии (г. Москва, И.П. Никишина). Были выявлены следующие «диагностические критерии» оссифицирующей прогрессирующей фибродисплазии: наличие очагов эктопической оссификации; инфильтраты в мышцах; характерные фенотипические скелетные стигматы – аномалия шейного отдела позвоночника, клинодактилия с анкилозом межфалангового сустава 1 пальца; адактилия первых пальцев стоп (рис. 1).



Рис. 1. Адактилия первых пальцев обеих стоп.

(Из архива автора, фото использовано с разрешения пациента).

Для подтверждения диагноза было выполнено молекулярно-генетическое типирование, при ДНК-анализе зарегистрирована мутация pGln207Glu в экзоне 6 гена ACVR1 («Activin A type-I/activin-like kinase-2») в гетерозиготном состоянии. Таким образом, диагноз верифицирован генетически.

Осенью 2012 года (14 лет) – появление псориазических бляшек на коже спины, в области операционного рубца, на коленных суставах. Выставлен диагноз вульгарного псориаза. Суставной синдром трактовался в рамках фибродисплазии. Ввиду отсутствия на тот момент убедительных данных за псориазический артрит противовоспалительная терапия не назначалась. В качестве лечения ФОП назначались Этидроновая кислота (2%) внутрь, НПВП (мелоксикам 15 мг/сут) внутрь, преднизолон коротким курсом, по схеме, внутрь. В 15 лет (2013 год) – появление болей в крестце, поясничном отделе позво-

ночника в покое и при нагрузках, сохранялись боли в коленных суставах, боли и ограничение движения в голеностопных суставах. В 16-17 лет (2015-2016 гг) беспокоили рецидивирующие синовиты коленных суставов, сохранялись псориазические высыпания на спине, области коленных суставов. В лечении - преднизолон короткими курсами, НПВС, алендроновая кислота.

В 2017 году при госпитализации в ревматологическое отделение областной клинической больницы города Саратова на основании множественных поражений дистальных отделов кистей и стоп с деформацией эпифизов (внутрикостный остеолит и множественные костные анкилозы), сакроилиита, наличия псориазических бляшек на коже спины, в области операционного рубца, на коленных суставах была высказана гипотеза о сочетании ФОП с псориазическим артритом.

При обследовании острофазовые показатели в норме (СОЭ 4 мм/ч, СРБ 1,3 мг/л), при рентгенографии крестцово-подвздошных сочленений выявлен двусторонний сакроилиит IV ст., экзостоз в зоне опе-

ративного вмешательства (рис. 2); шейного отдела позвоночника – явления спондилита; коленных суставов – артроз 2 стадии, тазобедренных суставов – артроз 2 стадии, кистей – артрит 4 стадии.



Рис. 2. Двусторонний сакроилиит 4 стадии, экзостоз (отмечен стрелкой) в области левого тазобедренного сустава, анкилоз в левом тазобедренном суставе после операции с использованием металлической конструкции

Был выставлен диагноз: «Псориатический артрит с ювенильным началом, спондилоартритический вариант, активность III (DAPSA 60, ASDAS 4,58, BASDAI 6,1), двусторонний сакроилиит Ro IV ст, полиартрит, Ro 4 стадии. Вторичный остеоартроз. Ro 3 стадии. Псориаз, папулезно – бляшечный, стадия прогрессирования. Фибродисплазия прогрессирующая оссифицирующая. Подкожный кальциноз. Фиброзный анкилоз в левом тазобедренном суставе после операции с использованием металлической конструкции».

Лечение: Метотрексат 7,5 мг/нед внутрь (при увеличении дозы – тошнота); Эторикоксиб 90 мг/сут внутрь в постоянном режиме; Ибандроновая кислота 150 мг 1 р/мес внутрь. Эффект от терапии неполный, в 2018-2019 гг. периодически отмечала усиление болей в тазобедренных, коленных суставах, периодически рецидивировал синовит коленных суставов, сохранялись псориатические высыпания. В 2019 году (21 год) Метотрексат отменен в связи с плохой переносимостью, в качестве базисной терапии назначался Сульфасалазин до 2 г/сут с дальнейшим снижением дозы до 1,5 г/сут в связи с тошнотой и рвотой. В 2020 году в связи с рецидивирующими инфекциями сульфасалазин был отменен. Артрит, кожный псориаз сохранялись. С 2020 года решением врачебной комиссии пациентке назначен в качестве базисной терапии ингибитор JAK – киниз – Тофацитиниб 5 мг 2 раза в сутки внутрь. На фоне лечения Тофацитинибом – купирование явлений артрита, болей в спине воспалительного характера, кожного псориаза. Пациентка отметила улучшение общего состояния, расширение функциональных возможностей. Обострений артрита, кожного псориаза в течение 3 лет терапии не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сложности диагностики и дифференциальной диагностики псориатического артрита у пациентов с

ФОП обусловлены сходными жалобами и локализацией повреждения, частым наличием «ревматологических» проявлений у пациентов с ФОП, такими как сакроилиит при МРТ, синовит, постепенное анкилозирование дугоотростчатых суставов и тел позвонков по типу синдесмофитов, постепенное развитие анкилозов в суставах. В описанном клиническом случае дополнительным критерием диагноза псориатического артрита явились кожные высыпания. Трудности в лечении ПсА у данной пациентки были связаны с плохой переносимостью базисной терапии синтетическими препаратами, а так же невозможностью применения парентеральных средств (травма ведет к прогрессированию ФОП). Применение таргетной терапии Тофацитинибом значительно улучшило качество жизни пациентки, позволило добиться низкой активности псориатического артрита, а так же отсутствия обострений и прогрессирования ФОП. В последние годы появились данные об эффективности применения блокаторов JAK – киназ в лечении пациентов с ФОП. Назначение тофацитиниба по поводу коморбидной патологии, возможно, позволит контролировать и тяжелое орфанное заболевание – ФОП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФОП является редким трудно диагностируемым заболеванием. Важной задачей является повышение осведомленности врачей, ранняя диагностика данного заболевания во избежание проведения хирургических вмешательств, инвазивных процедур с диагностической или лечебной целью, которые могут привести к прогрессированию заболевания. Трудности диагностики коморбидной патологии опорно-двигательного аппарата, в том числе ревматических заболеваний, у пациентов с ФОП обусловлены схожестью клинической картины.

Благодарности.

Авторы статьи выражают признательность про-

фессору Никишиной Ирине Петровне, первой выставившей пациентке В. диагноз ФОП, а также за консультирование пациентки после достижения ей 18 – летнего возраста и помощь в выборе базисной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антелаво О.А., Никишина И.П., Гусева И.А. и др. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия. РМЖ, 2015; 23 (7): 415–420. Antelava OA, Nikishina IP, Guseva IA, et al. Progressiruyushchaya ossifitsiruyushchaya fibrodizplaziya. RMJ. 2015;23(7):415–420. (In Russ).
2. Коваленко-Клычкова Н.А., Клычкова И.Ю., Кенис В.М., Мельченко Е.В. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия у детей (обзор литературы и анализ 5 клинических случаев). Травматология и ортопедия России, 2014; 20 (1): 102–109. doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-51> [Kovalenko-Klychkova NA, Klychkova IY, Kenis VM, Melchenko EV. Fibrodysplasia ossificans progressiva in children (review and clinical analysis of 5 case reports). *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2014;20(1):102–109. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-51>]
3. Кorableva Н.Н., Berestnev Е.В., Kиселев С.М., Чипсанова Н.Ф. Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая: литературный обзор и описание клинического случая. Вопросы современной педиатрии, 2022; 21(6S): 558–569. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2482>.
4. Korableva Natalya N., Berestnev Evgeniy V., Kiselyov Sergey M., Chipsanova Natalya F. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Literature Review and Case Report. *Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics*. 2022;21(6S):558–569. (In Russ).
5. Haviv R, Moshe V, De Benedetti F, et al. Is fibrodysplasia ossificans progressiva an interleukin-1 driven auto-inflammatory syndrome? *Pediatr Rheumatol*. 2019;17(1):84. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0386-6>
6. Kaplan F.S., Le Merrer M., Glaser D.L., Pignolo R.J., Goldsby R., Kitterman J.A., Groppe J., Shore E.M. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 2008; 22; 191–205 . doi: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.11.007>
7. Miao J, Zhang C, Wu S, et al. Genetic abnormalities in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Genes Genet Syst*. 2012; 87(4):213–219. doi: <https://doi.org/10.1266/ggs.87.213>
8. Pignolo R, Shore E, Kaplan F. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical and Genetic Aspects. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6(1):80. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-80>
9. Shaikh N, Arif F. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Pak Med Assoc*. 2011;61(4):397–399
10. Wentworth K, Masharani U, Hsiao E. Therapeutic advances for blocking heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1180–1187. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13823>