

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

СЛУЧАЙ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОДИСПЛАЗИИ В СОЧЕТАНИИ С РАЗРЫВОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ АНЕВРИЗМЫ И ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

Шулешова Н.В.¹, Панченко Н.И.², Панях М.Б.³

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Приводится редкое клиническое наблюдение 24-летней пациентки с клиническими и радиологическими проявлениями прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, которая сочеталась с разрывом мешотчатой аневризмы головного мозга и гиперпаратиреозом. Особенностью данного случая явилась сочетанная патология церебральных сосудов с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, первые проявления которой возникли после внутричерепной геморрагии с развитием тяжелого двигательного неврологического дефицита, что сопровождалось суставным и выраженным спастическим синдромами, грубыми мышечно-суставными контрактурами, а позже были выявлены признаки дефицита витамина D и гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия; кальцификация поперечно-полосатых миоцитов; аневризматическое паренхиматозно-субарахноидальное кровоизлияние; гиперпаратиреоз.

Для цитирования: Шулешова Н.В., Панченко Н.И., Панях М.Б. Случай прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии в сочетании с разрывом церебральной артериальной аневризмы и гиперпаратиреозом. *Российский неврологический журнал.* 2020;25(2):37–41. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-37-41.

Для корреспонденции: Панченко Никита Игоревич — e-mail: tumblerspb@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Шулешова Н.В., <https://orcid.org/0000-0002-1880-3122>

Панченко Н.И., e-mail: tumblerspb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7922-5047>

Панях М.Б., <https://orcid.org/0000-0002-2527-9058>

CASE OF PROGRESSIVE FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS IN COMBINATION WITH A RUPTURE OF CEREBRAL ARTERIAL ANEURYSM AND HYPERPARATHYROIDISM

Shuleshova N.V.¹, Panchenko N.I.², Paneyakh M.B.³

¹FSBEI HE «Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Multidisciplinary Hospital №2, St. Petersburg, Russia

³FSBEI HE «Saint Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

A rare clinical observation of a 24-year-old patient with clinical and radiological manifestations of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, combined with rupture of saccular cerebral aneurysm and hyperparathyroidism, is presented. A characteristic feature of this case was a combined pathology of cerebral vessels with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, the first manifestations of which appeared after intracranial haemorrhage with the development of severe motor neurological deficiency. It was accompanied by articulate and severe spastic syndromes, tough muscle and joint contractures, and the signs of Vitamin D deficiency and hyperparathyroidism were found later.

Key words: Fibrodysplasia Ossificans Progressiva; calcification of transversely striated myocytes; aneurysmal parenchymal-subarachnoid haemorrhage; hyperparathyroidism.

For citation: Shuleshova N.V., Panchenko N.I., Paneyakh M.B. Case of Progressive Fibrodysplasia Ossificans in Combination with a Rupture of Cerebral Arterial Aneurysm and Hyperparathyroidism. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal).* 2020;25(2):37–41 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-37-41.

For correspondence: Panchenko Nikita Igorevich — Neurologist Spgbuz City Multi-Profile Hospital №2. St. Petersburg, Russia; e-mail: tumblerspb@gmail.com

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Shuleshova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-1880-3122>

Panchenko N.I., e-mail: tumblerspb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7922-5047>

Paneyakh M.B., <https://orcid.org/0000-0002-2527-9058>

Введение. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия — это метапластический процесс, при котором происходит обызвествление, а в последующем и истинное окостенение соединительнотканых прослоек в толще мышц, фасций, апоневрозов, сухожилий. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (ПОФ) имеет несколько форм: травматический оссифицирующий миозит; прогрессирующий оссифицирующий миозит; трохоневротический оссифицирующий миозит [1, 2].

ПОФ (старое название — оссифицирующий миозит) — редкое генетически обусловленное заболевание, при котором окостенение в мышцах начинается спонтанно и непредсказуемо и с возрастом охватывает практически все группы мышц, превращая части мышц в кости. Исход всегда летален: после окостенения грудных и глотательных мышц пациенты погибают от глубокой одышки, переходящей в асфиксию, и физического истощения из-за невозможности принимать пищу [3]. Распространенность ПОФ составляет 1 на 2 млн человек.

Первое упоминание об этом заболевании относится к 1648 г., когда впервые Ratin описал «окостеневшую» пациентку. Заболевание вызвано патогенными изменениями в гене *ACVRI* и характеризуется гетеротопической оссификацией мягких тканей начиная со второго десятилетия жизни. Предполагается, что этот ген ответственен за гиперпродукцию морфогенного белка кости (bone morphogenetic protein-4) в клетках оссификатов и лимфатических клетках больного [4–6]. Различают 3 стадии развития окостенения. Первая стадия инфильтрации — разрастание молодой дегенеративной ткани и вторичные дегенеративные изменения в мышцах. Рентгенологически эти изменения не определяются, а морфологическое обследование выявляет воспалительные изменения в межмышечной соединительной ткани с ее отеком, круглоклеточной инфильтрацией и появлением кистоподобных образований. Вторая стадия фиброзной индурации соединительной ткани — ее рубцевание с вторичной атрофией мышечной ткани. Рентгенологически обнаруживаются «нежные» тени типа костной мозоли. Третья стадия окостенения — образование костной ткани в местах поражения мягких тканей, что отчетливо проявляется на рентгенограммах интенсивными тенями. Следует заметить, что все стадии могут определяться одновременно в разных отделах скелета. 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. Окостенение в мышцах начинается спонтанно и с возрастом охватывает практически все группы мышц, превращая части мышц в кости [7, 8].

Представляем наше наблюдение. Пациентка, 24 года, поступила в отделение неврологии в 2019 г.

с жалобами на ограничение движений и боли в суставах левой руки и обеих ног; вынужденное сгибательное положение левой руки в локтевом и лучезапястном суставах, сгибание и отведение в тазобедренных суставах (поза «лягушки»); выраженные боли в суставах при движениях, особенно пассивных; повышение массы тела на 10 кг за последние 6–12 мес.; нарушения менструального цикла, периодические пульсирующие головные боли в затылочной области высокой интенсивности.

Анамнез жизни и заболевания. Пациентка родилась от первой беременности путем естественного родоразрешения, росла и развивалась нормально. Наследственность неотягощена. С 16-летнего возраста отмечает периодические интенсивные пульсирующие головные боли (родителям не сообщала, к врачу не обращалась). 22.01.2017 г. внезапно утратила сознание, развились кома, судорожный синдром. Госпитализирована в стационар, где диагностирована мешотчатая аневризма М3-сегмента правой средней мозговой артерии (СМА) с разрывом и формированием субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярного кровоизлияния. В экстренном порядке выполнена костно-пластическая трепанация черепа (КПТЧ), микрохирургическое клипирование разорвавшейся мешотчатой аневризмы правой СМА.

В неврологическом статусе выявлялись: левосторонняя центральная гемиплегия, левосторонняя гемипарезия, левосторонняя гомонимная гемианопсия, глубокий парез в правой нижней конечности, мелкоамплитудный низкоамплитудный нистагм, яркие симптомы орального автоматизма, выраженный суставной синдром (боли в суставах левой руки, тазобедренных суставах, меньше — в обоих коленных), нарушение функции тазовых органов по центральному типу. Проводились реабилитационные мероприятия, в том числе инъекции ботулотоксина типа А в левую верхнюю конечность для уменьшения ее спастичности с положительным эффектом в виде уменьшения тонуса в левых конечностях. Через неделю после паренхиматозно-субарахноидально-вентрикулярного кровоизлияния развился эпилептический синдром в виде генерализованных приступов с тонико-клоническими судорогами. Назначена противоэпилептическая терапия: левитирацетам 1000 мг 2 раза в день, вальпроевая кислота 500 мг 1 раз утром. На фоне терапии судорожный синдром регрессировал (последний генерализованный судорожный припадок в октябре 2018 г.). Через 2 мес. с явлениями формирующихся мышечно-суставных контрактур крупных суставов пациентка была переведена в отделение реабилитации, где находилась на лечении в течение 2 мес. На фоне занятий лечебной гимнастикой отмечалось выраженное усиление болевого синдрома; припухлость и покраснение тазобедренных суставов, что даже затрудняло акт мочеиспускания; повышение температуры тела до 38 °С. В крови выявлено повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 5 мг/л.

После выписки из стационара состояние пациентки постепенно стабилизировалось; появились

легкие движения в паретичных конечностях, однако нижние конечности приобрели более выраженную позу флексии и абдукции бедер; периодически при пальпации правого бедра в нем возникало онемение и покалывание.

В апреле 2018 г. проводилось стационарное лечение в неврологическом отделении. При поступлении выявлялись умеренный когнитивный дефицит (гипомнезия), мелкоамашистый горизонтальный нистагм при взгляде в обе стороны, левосторонняя гомонимная гемианопсия, слабость конвергенции глазных яблок, центральный парез мимической мускулатуры слева, девиация языка влево; симптом Маринеску–Радовичи с двух сторон; гипотрофия мышц левой кисти; повышение мышечного тонуса в левых конечностях по пирамидному типу, сгибательные контрактуры в левых локтевом и лучезапястном суставах (пассивные движения болезненны), вынужденное положение тела в позе «лягушки» из-за контрактур в тазобедренных и коленных суставах, а также левом голеностопном суставе. Были возможны только легкие движения в левом плечевом суставе (сила снижена до 2–3 баллов); приведение бедер (слева — 1 балл, справа — 2 балла), разгибание голеней (1–2 балла); движения в левой стопе возможны только внутрь; движения в правой стопе сохранены. Глубокие рефлекссы с верхних конечностей оживлены, выше слева; рефлекссы с нижних конечностей также оживлены, выше справа; патологические кистевые знаки Россолимо–Вендеровича и патологические стопные знаки Бабинского с двух сторон. Также имелась гипестезия по наружной поверхности бедра слева; нарушение мышечно-суставной чувствительности в левых конечностях до локтевого сустава в руке и голеностопного в ноге. Функция тазовых органов нарушена по центральному типу.

По данным рентгенографии костей таза, тазобедренных и коленных суставов выявлены выраженный остеопороз; незначительная деформация головки левой бедренной кости и ее кистовидная перестройка; выраженное обызвествление четырехглавой мышцы бедра, запирающих мышц с 2 сторон, а также двусторонние консолидированные переломы лонных костей. Отмечался параартикулярный оссификат в подколенной ямке справа размерами 3,0 × 1,0 см.

На рентгенограммах плечевых суставов костно-травматических и деструктивных изменений не выявлено. На рентгенограмме левого голеностопного сустава в атипичной проекции (вынужденное положение) грубых костно-травматических изменений не выявлено, однако определялся выраженный пятнистый остеопороз.

По данным ЭЭГ от апреля 2018 г. выявлено наличие эпилептиформной активности в виде регистрации частых вспышек, в составе которых имеются полифазные комплексы и комплексы «острая–медленная волна», регистрируемые в правых центрально-лобно-теменно-височных отведениях.

На фоне проводимого медикаментозного лечения, физиотерапии, занятий ЛФК отмечалась положительная динамика в виде уменьшения тонуса в левых конечностях, увеличения амплитуды движений в коленных и тазобедренных суставах нижних конечностей.

В феврале 2019 г. при повторном поступлении в стационар выявлялась клиническая картина, представленная горизонтальным мелкоамплитудным нистагмом при взгляде в обе стороны, глубоким центральным тетрапарезом с формированием тяжелых контрактур тазобедренных, коленных, голеностопных, плечевых и правого лучезапястного суставов; гипестезией по наружной поверхности бедра слева; умеренным когнитивным дефицитом; левосторонней гомонимной гемианопсией; нарушением функции тазовых органов по центральному типу.

По данным рентгенографии тазобедренных суставов и мышц бедер выявлены выраженные явления прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии в виде обызвествления приводящей группы мышц, менее выраженные параартикулярные оссификаты по верхней поверхности бедра (рис. 1).

Также пациентке выполнены ЭХО-КГ, УЗИ органов малого таза, ЭЭГ, рентгенография органов грудной клетки и черепа, при этом патологических изменений не выявлено. По данным ЭМГ при проведении стимуляционных проб невральные ответы с *nn. cutaneus lateralis femoralis* не зарегистрированы с обеих сторон.

По лабораторным данным отмечено понижение уровня витамина D до 8,81 нг/мл (норма 30–100 нг/мл), протромбина до 47,7% (норма 80–



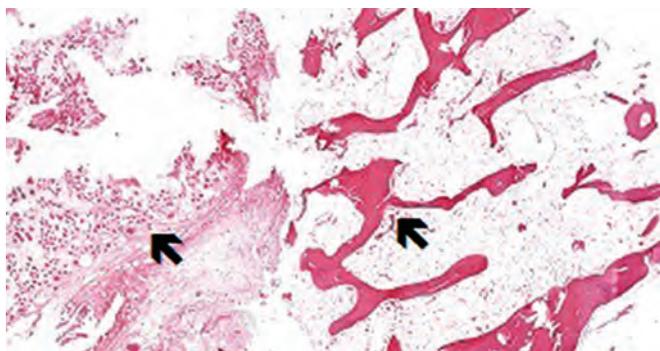
Рис. 1. Рентгенограммы тазобедренных суставов. Определяется обызвествление приводящей группы мышц, менее выраженные параартикулярные оссификаты по верхней поверхности бедра

Fig. 1. Radiographs of the hip joints. Calcification of the adductor muscle group is determined, paraarticular ossification on the upper thigh surface is less pronounced

130%) в крови; снижение уровня кальция в моче до 1,2 ммоль/л (норма 2,5–7,5 ммоль/л) и повышенные паратгормона в сыворотке крови до 70,56 пг/мл (норма 15–65 пг/мл). Данных за патологию гипофизарной функции не выявлено (пролактин, кортизол, ЛГ, ФСГ в норме). Пациентка консультирована эндокринологом, рекомендовано добавить к терапии витамин D и кальций. Генетическое исследование для исключения генетически детерминированного оссифицирующего миозита провести не удалось.

На основании обследований и клинической картины установлен диагноз: «Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия. Состояние после субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярного кровоизлияния в результате разрыва артериальной аневризмы правой СМА».

Через 2 мес, в апреле 2019 г. пациентка госпитализирована в отделение травматологии и ортопедии, где ей была выполнена операция — артролиз, удаление гетеротопических оссификатов правого тазобедренного сустава (рис. 2) с последующим тотальным эндопротезированием правого тазобедренного сустава. В настоящий момент продолжается динамическое наблюдение.



Заключение. Особенностью описанного случая явилась сочетанная патология церебральных сосудов в виде разрыва мешотчатой аневризмы правой СМА с ПОФ нетравматической природы и гиперпаратиреозом у молодой пациентки. Описания случаев с подобным сочетанием патологий со стороны мышечно-суставной, сосудистой и эндокринной систем в литературе мы не встретили. Первые проявления ПОФ появились у больной после внутрочерепной геморрагии с развитием грубого двигательного неврологического дефицита, что сопровождалось выраженным суставным и спастическим синдромами с развитием мышечно-суставных контрактур. Лабораторные признаки дефицита витамина D и гиперпаратиреоза были выявлены значительно позже. Помимо лабораторных изменений уровня паратгормона, у пациентки имелись и рентгенологические признаки гиперпаратиреоза: выраженный остеопороз костей скелета, кистовидная перестройка головок трубчатых костей, консолидированные переломы костей таза. Развитию оссификации мышечной ткани предшествовал выраженный суставной синдром с повышением уровня СРБ. Считается, что оссифицирующий миозит резко прогрессирует после про-

Рис. 2. А. Гистологический препарат оссифицированной мышцы. Определяются фрагменты пластинчатой костной ткани с прилегающей поперечно-полосатой мышечной ткани с крупными очагами склероза. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. ×20

Fig. 2. A. Tissue specimen of ossified muscle. Fragments of lamellar bone tissue with adjacent striated muscle tissue with large foci of sclerosis are determined. Hematoxylin-eosin staining. Enlargement: ×20

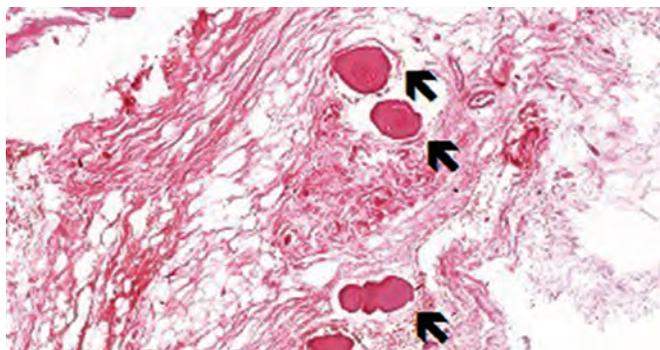


Рис. 2. В. Оссификаты мышечной ткани. Определяется кальцификация поперечно-полосатых миоцитов. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. ×100

Fig. 2. B. Muscle tissue ossificates. Hematoxylin-eosin staining. Calcification of transversely striated myocytes determined. Enlargement: ×100

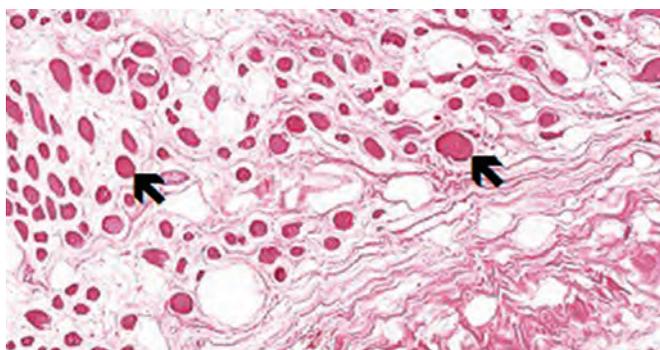


Рис. 2. С. Мышечная ткань. Наблюдается разрежение мышечных волокон, разделенных утолщенными фиброзными прослойками, и очаговая кальцификация поперечно-полосатых миоцитов. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. ×100

Fig. 2. C. Muscular tissue. There is a depression of muscle fibers separated by thickened fibrous layers and focal calcification of transversely striated myocytes. Hematoxylin-eosin staining. Enlargement: ×100

ведения различных, в том числе хирургических, вмешательств, однако в нашем наблюдении состояние пациентки после планового травматологического хирургического вмешательства оставалось стабильным, даже с некоторой положительной динамикой. По нашему мнению, при обнаружении у пациента признаков ПОФ или прогрессирующего оссифицирующего миозита следует проводить дополнительное исследование состояния церебральных артерий и парашитовидных желез для исключения аномалий их развития, онкологических процессов и нарушенный кальциевого обмена (типа гиперпаратиреоза) и обмена витамина D.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Корж А.А., Логачев К.Д. Гетеротопические оссификации. Общие вопросы ортопедии и травматологии. Под ред. проф. Новаченко Н.П., проф. Новожилова Д.А. М.: Медицина. 1967;496–515. [Korzh A.A., Logachev K.D. Heterotopic ossifications. General issues of orthopedics and traumatology. Edited by prof. Novachenko N.P., prof. Novozhilova D.A. M.: Medicine. 1967;496–515. (In Russian)].
2. Проскурова В.И., Костенко И.Н. О множественном прогрессирующем миозите (оссифицирующем). *Врачебное дело*. 1973;4:114–118. [Proskurova V.I., Kostenko I.N. About multiple progressive myositis (ossifying). *Medical business*. 1973;4:114–118. (In Russian)].
3. Kaplan F.S., Le Merrer M., Glaser D.L., Pignolo R.J., Goldsby R.E., Kitterman J.A. et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2008;22(1):191–205.
4. Olmsted E.A., Kaplan F.S., Shore E.M. Bone morphogenetic protein-4 regulation in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin. Orthop*. 2003;408:331–343.
5. Pignolo R.J., Shore E.M., Kaplan F.S. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. *Orphanet J. Rare Dis*. 2011;6:80.
6. Semonin O. et al. Identification of three novel mutations of the noggin gene in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Am. J. Med. Genet*. 2001;110(4):314–7.
7. Wortman R.L. Inflammatory Diseases on Muscle. *Textbook of Rheumatology*. Fourth edition 1993;II:1170.
8. Murray J., Favus M.D. Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva. *Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. First edition. 1990;267–269.
9. Kazakov V.M., Rudenko D.I., Stuchevskaya T.R., Kolynin V.O., Shuleshova N.V. Subacute Fibrosing Nodular Polymyositis: Nodular Variant of Polymyositis with Pronounced Contractures of «Woody» Firm Muscles and Painless Intramuscular Nodules: A case report. *Neurology Current Research*. 2018;1:1003.

Поступила 15.01.20
Принята к печати 28.04.20