

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.05.16-22>

Оценка частоты фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей в России

Сермягина И.Г., Шагина О.А., Поляков А.В.

ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП, FOP, MIM135100) – редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся возникновением у больного очагов спонтанной оссификации различной локализации в мягких тканях. За развитие данного патологического состояния ответственны патогенные варианты, возникающие в гене, *ACVR1*. С 2009 по 2024 гг. было проведено диагностическое обследование 158 человек с подозрением на ФОП с использованием прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Причину заболевания удалось установить у 68 (43%) пробандов. На основании анализа возрастов пациентов была оценена частота встречаемости ФОП в Российской Федерации. Она составила не менее 1,656 на миллион или 1 на 604000 новорождённых.

Ключевые слова: фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая, ФОП, мутации в гене *ACVR1*, ДНК-диагностика, частота встречаемости ФОП.

Для цитирования: Сермягина И.Г., Шагина О.А., Поляков А.В. Оценка частоты фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей в России. *Медицинская генетика* 2025; 24(5): 16-22.

Автор для корреспонденции: Сермягина И.Г.; e-mail: sirina74@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ для ФГБНУ МГНЦ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.05.2025

Принята: 10.06.2025

Assessment of the frequency of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in Russia.

Sermyagina I.G., Schagina O.A., Polyakov A.V.

Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechie st., Moscow, 115522, Russian Federation

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP, MIM135100) is a rare autosomal dominant disease characterized by the appearance of foci of spontaneous ossification in soft tissues of various localization in the patient. Pathogenic variants occurring in the *ACVR1* gene are responsible for the development of this pathological conditions. From 2009 to 2024, a diagnostic examination of 158 people with suspected FOP using direct automatic Sanger sequencing was conducted. The cause of the disease was identified in 68 (43%) of the samples. Based on the analysis of the patients' ages, the incidence of Fibrodysplasia ossificans progressiva in the Russian Federation was estimated. It was at least 1,656 per million or 1 per 604,000 newborns.

Keywords: fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP, *ACVR1* gene mutations, DNA diagnostics, frequency of occurrence of FOP.

For citation: Sermyagina I.G., Schagina O.A., Polyakov A.V. Assessment of the frequency of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in Russia. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(5): 16-22. (In Russian).

Corresponding author: Sermyagina I.G.; e-mail: sirina74@mail.ru

Funding. The study was carried out under the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education for the Research Centre for Medical Genetics.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 29.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Введение

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП, FOP, MIM135100) — редкое ауто-сомно-доминантное заболевание, характеризующееся возникновением у больного очагов спонтанной оссификации в мягких тканях различной локализации. Этот процесс имеет, как правило, прогрессирующий характер, приводящий к глубокой инвалидизации. При рождении дети с ФОП выглядят нормально, за исключением характерных деформаций больших пальцев ног, которые присутствуют у всех пациентов с классической формой заболевания. В течение первого десятилетия жизни у них могут возникать эпизодические отёки мягких тканей в области шеи и спины, которые превращаются в гетеротопические оссификаты. Незначительные травмы, ушибы при падении, внутримышечные инъекции, фиксация нижней челюсти при стоматологических процедурах, а также хирургические манипуляции могут спровоцировать вспышки гетеротопической оссификации (ГО). Обострения ФОП носят эпизодический характер, но вновь возникающие оссификаты утяжеляют состояние пациента. К третьему десятилетию жизни большинство пациентов прикованы к инвалидному креслу или обездвижены, и нуждаются в пожизненной помощи при выполнении повседневных действий. Предполагаемая средняя продолжительность жизни по литературным данным составляет 56 лет. Смерть часто наступает в результате осложнений, вызванных дыхательной недостаточностью [1,2].

Хотя ФОП известна уже более трёх столетий, её изучение началось лишь в 70-х годах XX века в Международной клинике ФОП при Пенсильванском университете в США. В 2006 г. была обнаружена молекулярная причина этого заболевания. У пациентов с ФОП выявляются патогенные варианты в гетерозиготном состоянии в гене рецептора активина А типа I (*ACVR1*). Этот рецептор, также известный как ALK-2, относится к семейству рецепторов BMP (bone morphogenetic protein). BMP являются регуляторными белками, участвующими в процессе регуляции эмбрионального формирования костной ткани и постнатального восстановления костей скелета. В большинстве случаев это миссенс-мутации. Наиболее распространённый патогенный вариант в гене *ACVR1* с.617G>A (p.Arg206His) обнаруживается примерно в 97% случаев [3]. ФОП является аутосомно-доминантным заболеванием, как правило, возникающим *de novo*.

Определение молекулярной причины заболевания явилось мощным толчком для разработки ДНК-диагно-

стики, исследований механизмов патогенеза ФОП и создания средств лечения. С этого момента осведомленность о данном заболевании стала стремительно расти и в медицинском сообществе, и среди больных. Международная ассоциация ФОП (International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association (IFOPA)) объединяет сообщества пациентов из разных стран мира, и российское сообщество «Живущие с ФОП» занимает активную позицию [4].

До недавнего времени, в литературных источниках частота встречаемости ФОП указывалась в диапазоне от 0,5 до 1 на 1 млн человек. Однако по мере накопления данных возник вопрос об уточнении этого показателя. Глобальная распространённость ФОП, основанная на базах данных организаций пациентов, вероятно, является заниженной оценкой истинной биологической распространённости ФОП. Во всех опубликованных зарубежных исследованиях по оценке встречаемости ФОП в мире и в отдельных странах авторами применялись совершенно разные подходы и методы подсчетов [5, 6]. Полученные значения оказались выше, чем считалось в ранних публикациях. Очевидно, что на оценку распространённости ФОП оказывает влияние уровень осведомленности врачей и пациентов об этом заболевании. Важную роль играют организация медико-генетического и клинического консультирования пациентов, а также доступность методов ДНК-диагностики в конкретной стране. Большое исследование, проведенное под эгидой ассоциации IFOPA, выявило значительные различия в частоте встречаемости заболевания в разных странах мира. Так, во Франции показатель составил 1,36 на миллион жителей, в США — 0,88, а в Испании — 0,36 [7–9]. Данных о частоте встречаемости ФОП в Российской Федерации нет.

Цель исследования: обобщение результатов ДНК-диагностики ФОП у российских пациентов и оценка частоты данного заболевания в России.

Методы

С 2009 г. в лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова проводится молекулярно-генетическое подтверждение клинического диагноза ФОП. Образцы биологического материала пациентов с ФОП, предназначенные для исследования, поступают в лабораторию из медицинских учреждений, расположенных в различных регионах Российской Федерации.

Всего было обследовано 158 неродственных пробандов. Возраст участников на момент проведения ДНК-диагностики варьировал от 1 года до 70 лет, при этом медиана возраста составила 9 лет. Пациенты мужского и женского пола в выборке были представлены примерно одинаково.

В трех семьях были исследованы образцы ДНК родителей больных ФОП с целью определения природы возникновения мутации.

Образцы геномной ДНК получены из венозной крови пациентов с помощью наборов для выделения WizardGenomic DNA PurificationKit (PromegaCorporation, WI, USA) и DIAtom™ DNA Prep 200, согласно протоколам фирм-производителей. Для поиска мутаций в гене *ACVR1* (*NM_001105.5*) использованы пары праймеров, выбранные в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ и синтезированные в НПФ «Литех». Амплификация необходимых фрагментов ДНК проводилась методом полимеразной цепной реакции на программируемом термоциклере МС2 фирмы «ДНК-технология» (Россия). Определение нуклеотидной последовательности амплифицированных фрагментов ДНК осуществлялось методом Сэнгера с использованием набора для секвенирования и протокола фирмы производителя. Результаты оценивали с помощью прибора для капиллярного электрофореза ABI Prism 3130 («Applied Biosystems», США).

Для расчета встречаемости ФОП использовались данные Росстата о ежегодной рождаемости в Российской Федерации [10].

Результаты и обсуждение

К концу 2024 г. проведено обследование 158 неродственных пациентов и выявлены молекулярные причины ФОП у 68 больных. Наиболее часто выявляемым патогенным вариантом является с.617G>A (p.Arg206His) в экзоне 6 гена *ACVR1*, на долю которого в выборке российских пациентов, обследованных в Медико-генетическом научном центре, приходится 88%. Кроме того, были выявлены патогенные варианты в экзонах 8 и 9. Экзоны 6, 7, 8 и 9 кодируют консервативные глицин-сериновый и киназный домены белка *ACVR1*. Эти экзоны образуют «горячую область» выявления патогенных вариантов в данном гене (табл. 1).

Все выявленные у российских пациентов варианты были ранее описаны при ФОП в когортах пациентов из разных стран. В 62 случаях (91%) мутации были выявлены в экзоне 6 гена *ACVR1*. Таким образом, полученные данные позволяют оптимизировать процесс ДНК-диагностики данного заболевания, начиная ее с экзона 6 и только при отрицательном результате анализа на первом этапе проводить определение последовательности ДНК других экзонов гена. На долю самого частого варианта с.617G>A приходится 88% всех подтвержденных диагнозов. При исследовании выборок ФОП из других стран данный вариант также являлся наиболее частой причиной болезни. Размеры исследованных в разных работах выборок не позволяют зафиксировать статистически достоверные различия в спектре патогенных вариантов и говорить о силь-

Таблица 1. Спектр патогенных вариантов в гене *ACVR1* у российских пациентов.

Table 1. Spectrum of pathogenic variants in the *ACVR1* gene in Russian patients.

Экзон	Замена нуклеотида	Замена в белке	Число больных
6	с.605G>T	p.Arg202Ile	1
6	с.617G>A	p.Arg206His	60
6	с.619C>G	p.Gln207Glu	1
8	с.974G>C	p.Gly325Ala	1
8	с.982G>A	p.Gly328Arg	1
8	с.983G>A	p.Gly328Glu	1
9	с.1067G>A	p.Gly356Asp	3

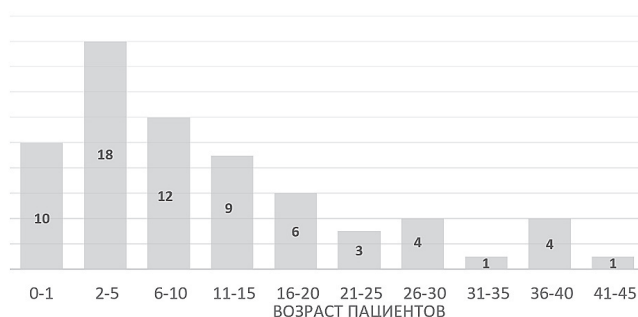
ном преобладании варианта с.617G>A (p.Arg206His) у пациентов из других стран по сравнению с российскими пациентами (табл. 2).

Возраст пациентов, у которых была установлена молекулярная причина заболевания варьировал от нескольких месяцев до 44 лет. Возрастная медиана составила 9 лет. Большинству обследованных (49 человек) диагноз ФОР был подтвержден до 15 лет, что составило 72% (рисунок).

За пятнадцать лет работы с ФОР была собрана обширная информация о результатах ДНК-диагностики российских пациентов. На основе этих данных был проведен анализ частоты этого заболевания в России. Для определения частоты встречаемости заболевания пациенты с выявленными мутациями в гене *ACVR1* были распределены по годам рождения. Диапазон возрастов включает пациентов с 1973 по 2023 года рождения.

Для исследования частоты ФОР была сформирована группа из 33 пациентов, родившихся в период с 2008 по 2018 год. Это было сделано потому, что в возрасте от 6 до 16 лет заболевание чаще всего уже проявляет себя и формируется клиническая картина классической формы ФОР. Также учитывалось, что с 2014 года организация «Живущие с ФОР» и ведущие российские специалисты в области диагностики и лечения этой патологии активно работали над повышением осведомленности врачей и родителей [11-13]. Это привело к тому, что молекулярная диагностика ФОР в России стала более доступной и охват пациентов существенно возрос, поэтому для оценки частоты данного заболевания в России учитывались только случаи ФОР, подтвержденные молекулярно-генетически (табл. 3).

По информации Росстата, в Российской Федерации с 2008 по 2018 год родилось 19925759 детей [10]. Среди них было выявлено 33 случая ФОР. Это позволило рассчитать частоту встречаемости ФОР, которая



Число пациентов разных возрастов на момент подтверждения молекулярно-генетического диагноза ФОР.

Number of patients of different ages at the time of confirmation of the molecular genetic diagnosis of FOP.

составила не менее 1,656 на миллион или 1 на 604000 новорожденных.

Крупное исследование, проведенное под эгидой ассоциации IFORA, выявило значительные различия в частоте встречаемости заболевания в разных регионах мира. Предполагаемая распространенность зарегистрированных и подтвержденных пациентов с ФОР варьировалась от 0,65 на миллион в Северной Америке и 0,47 на миллион в Западной Европе до 0,27 на миллион в Латинской Америке, 0,05 на миллион в Африке и примерно 0,04 на миллион в Азиатско-Тихоокеанском регионе [5]. Очевидно, что на оценку распространенности ФОР значительное влияние оказывает уровень информированности как врачей, так и пациентов об этом заболевании. Немаловажную роль играет организация медико-генетического и клинического консультирования пациентов, а также доступность методов ДНК-диагностики в конкретной стране.

Подобное исследование было проведено в США. Был рассчитан скорректированный с учетом выжи-

Таблица 2. Доля патогенного варианта p.Arg206His в гене *ACVR1* в разных странах.

Table 2. The proportion of the pathogenic variant p.Arg206His in the *ACVR1* gene in different countries.

Страна	Общее число подтвержденных случаев ФОР в исследовании	Вариант p.Arg206His	Доля, %	Ссылка на статью в списке литературы
Россия	68	60	88	Данное исследование
Польша	16	13	81	[19]
Бразилия	17	16	94	[20]
Италия	17	15	88	[21]
Китай	72	70	97	[22]

ваемости показатель распространенности ФОП равный 0,88 на миллион жителей США [9]. Авторы также считают, что общепринятый показатель распространенности ФОП, равный 0,5 на миллион человек, существенно занижен. Во всех опубликованных зарубежных исследованиях по оценке встречаемости ФОП в мире и в отдельных странах, авторами применялись совершенно разные подходы и методы подсчетов [14, 15]. Например, во Франции этот показатель составил 1,36 на миллион жителей, в то время как в Испании 0,36 [7, 8].

Исследования показывают, что в странах, где существуют сообщества пациентов с ФОП, реальная частота встречаемости этого заболевания выше, чем предполагалось. Например, в таких странах, как Швеция, Финляндия, Дания, Великобритания, Аргентина, Австралия, Канада, Нидерланды и Италия реальная частота превышает 0,5 на миллион жителей [5, 14-16].

Таким образом, частота ФОП в России не менее 1,656 на миллион новорожденных, определенная нами, оказалась одной из самых высоких в мире, а учитывая наличие атипичных форм с поздней манифестацией болезни можно ожидать еще большую распространенность болезни [17]. Высокая частота в РФ, зафиксированная нами обусловлена высокой квалификацией врачей, которые не только устанавливают кли-

нический диагноз, но и стремятся к его генетической верификации; наличием бесплатной для пациентов диагностической программы; наличием сплоченного пациентского сообщества; появлением и доступностью для отечественных пациентов специфической терапии.

В настоящее время Фонд «Круг добра» закупает препарат Паловаротен (Sohonos) для лечения ФОП. Это высокоизбирательное вещество, которое активирует гамма-рецепторы ретиноевой кислоты (RAR γ). Оно блокирует путь ВМР и подавляет активность генов, отвечающих за формирование хрящевой и костной тканей. Лекарственное средство показано к использованию у пациентов с ФОП с учетом степени развития костной системы для девочек, достигших возраста 8 лет, и мальчиков, достигших возраста 10 лет [18, 23]. В соответствии с клиническими рекомендациями по использованию таргетной терапии, крайне важно как можно раньше диагностировать заболевание и как можно дольше предотвращать его прогрессирование.

Для ФОП (# 135100) на сегодняшний день известен единственный причинный ген *ACVR1* (<https://omim.org/entry/135100>), поэтому прямое определение частоты по генетически верифицированным случаям является единственным адекватным способом оценить частоту ФОП в России, при условии, что все пациенты, поступившие с подозрением на дан-

Таблица 3. Количество родившихся в РФ и число пациентов с ФОП, родившихся с 2008 по 2018 гг.

Table 3. Number of births in the Russian Federation and the number of patients with FOP born from 2008 to 2018.

Год	Родившиеся, чел.	Число пациентов с подтвержденной ФОП, рожденных в данном году
2008	1713947	3
2009	1761687	3
2010	1788948	2
2011	1796629	4
2012	1902084	3
2013	1895822	4
2014	1942683	2
2015	1940579	4
2016	1888729	4
2017	1690307	2
2018	1604344	2
Всего	19925759	33

ную патологию, были одинаково молекулярно-генетически обследованы. Высокая информативность диагностики (40%) подтверждает высокую квалификацию российских врачей при клиническом формировании когорты пациентов для селективного скрининга ФОП.

Анализ частоты этого заболевания в соотношении с показателями рождаемости имеет большое значение для оценки количества выявленных пациентов, разработки программ скрининга и диагностики болезни. В настоящее время за рубежом и в России активно разрабатываются и внедряются методы таргетной терапии ФОП. Результаты нашего исследования важны для прогнозирования потребности в лечении и планирования бюджета на закупку препаратов.

Благодарности

Авторы статьи выражают особую признательность за сотрудничество межрегиональной общественной организации «Живущие с ФОП» в лице Урвановой С.С. и Беляевой А.В.; сотрудникам ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой и к.м.н., заведующей лабораторией ревматических заболеваний детского возраста Никишиной И.П.; научному сотруднику Боровикову А.О. и врачам консультативного отделения и лаборатории молекулярно-генетической диагностики №1 ФГБНУ МГНЦ.

Литература

- Pignolo R.J., Shore E.M., Kaplan F.S. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:80. doi: 10.1186/1750-1172-6-80.
- Kaplan F.S., Zasloff M.A., Kitterman J.A., et al. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(3):686-91. doi: 10.2106/JBJS.I.00705.
- Shore E.M., Xu M., Feldman G.J., et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet.* 2006;38(5):525-527. doi: 10.1038/ng1783.
- Pignolo R.J., Bedford-Gay C., Cali A., et al. Current challenges and opportunities in the care of patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): an international, multi-stakeholder perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):168. doi: 10.1186/s13023-022-02224-w.
- Pignolo R.J., Bedford-Gay C., Liljeström M., et al. The Natural History of Flare-Ups in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Comprehensive Global Assessment. *J Bone Miner Res.* 2016;31(3):650-6. doi: 10.1002/jbmr.2728.
- Fury M., John M., Schexnayder S., et al. The Implications of Inaccuracy: Comparison of Coding in Heterotopic Ossification and Associated Trauma. *Orthopedics.* 2017;40(4):237-241. doi: 10.3928/01477447-20170208-02.
- Morales-Piga A., Bachiller-Corral J., Trujillo-Tiebas M.J., et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva in Spain: epidemiological, clinical, and genetic aspects. *Bone.* 2012;51(4):748-55. doi: 10.1016/j.bone.2012.07.002.
- Baujat G., Choquet R., Bouée S., et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: an estimate based on a record linkage of two national databases. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):123. doi: 10.1186/s13023-017-0674-5.
- Pignolo R.J., Hsiao E.C., Baujat G., et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in the United States: estimate from three treatment centers and a patient organization. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):350. doi: 10.1186/s13023-021-01983-2.
- Электронный ресурс <https://rosstat.gov.ru>
- 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; 1:102-109.
- Антелав О.А., Никишина И.П., Гусева И.А. и др. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия. *РМЖ.* 2015; 23(7): 415-420.
- Электронный ресурс <https://foprussia.ru>
- Liljeström M., Pignolo R., Kaplan F. Epidemiology of the global fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) community. *J Rare Dis Res Treat.* 2020;5(2):31-36. doi: 10.29245/2572-9411/2020/2.1196.
- Anwar S., Yokota T. Navigating the Complex Landscape of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: From Current Paradigms to Therapeutic Frontiers. *Genes.* 2023; 14: 2162. <https://doi.org/10.3390/genes14122162>
- Mahapatra S., Muragundi P.M., Choughule S., Piruka, A. A Literature Review of HRQoL and Prevalence of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J. Appl. Pharm. Sci.* 2022; 13: 53-59.
- Whyte M.P., Wenkert D., Demertzis J.L., et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: middle-age onset of heterotopic ossification from a unique missense mutation (c.974G>C, p.G325A) in ACVR1. *J Bone Miner Res.* 2012;27(3):729-37. doi: 10.1002/jbmr.1473.
- Pignolo R.J., Hsiao E.C., Al Mukaddam M., et al. Reduction of New Heterotopic Ossification (HO) in the Open-Label, Phase 3 MOVE Trial of Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *J Bone Miner Res.* 2023;38(3):381-394. doi: 10.1002/jbmr.4762
- Szozkiewicz A., Szczepanek M., Bukowska-Olech E., et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: genetic and clinical characterization in a cohort of Polish patients and review of potential therapies. *J Appl Genet.* 2025 Apr 12. doi: 10.1007/s13353-025-00966-4.
- Carvalho D.R., Navarro M.M., Martins B.J., et al. Mutational screening of ACVR1 gene in Brazilian fibrodysplasia ossificans progressiva patients. *Clin Genet.* 2010;77(2):171-6. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01256.x.
- Boccardi R., Bordo D., Di Duca M., Di Rocco M., Ravazzolo R. Mutational analysis of the ACVR1 gene in Italian patients affected with fibrodysplasia ossificans progressiva: confirmations and advancements. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(3):311-8. doi: 10.1038/ejhg.2008.178.
- Zhang W., Zhang K., Song L., et al. The phenotype and genotype of fibrodysplasia ossificans progressiva in China: a report of 72 cases. *Bone.* 2013;57(2):386-91. doi: 10.1016/j.bone.2013.09.002.
- Никишина И.П., Маткава В.Г., Арсеньева С.В., Гасымов Э.Г., Арефьева А.Н. Первый российский опыт применения паловаротена для лечения фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей: два клинических наблюдения. *Педиатрическая фармакология.* 2025;22(1):19-30. <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2851>

References

1. Pignolo R.J., Shore E.M., Kaplan F.S. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:80. doi: 10.1186/1750-1172-6-80.
2. Kaplan F.S., Zasloff M.A., Kitterman J.A., et al. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(3):686-91. doi: 10.2106/JBJS.I.00705.
3. Shore E.M., Xu M., Feldman G.J., et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet*. 2006;38(5):525-527. doi: 10.1038/ng1783.
4. Pignolo R.J., Bedford-Gay C., Cali A., et al. Current challenges and opportunities in the care of patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): an international, multi-stakeholder perspective. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):168. doi: 10.1186/s13023-022-02224-w.
5. Pignolo R.J., Bedford-Gay C., Liljeström M., et al. The Natural History of Flare-Ups in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Comprehensive Global Assessment. *J Bone Miner Res*. 2016;31(3):650-6. doi: 10.1002/jbmr.2728.
6. Fury M., John M., Schexnayder S., et al. The Implications of Inaccuracy: Comparison of Coding in Heterotopic Ossification and Associated Trauma. *Orthopedics*. 2017;40(4):237-241. doi: 10.3928/01477447-20170208-02.
7. Morales-Piga A., Bachiller-Corral J., Trujillo-Tiebas M.J., et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva in Spain: epidemiological, clinical, and genetic aspects. *Bone*. 2012;51(4):748-55. doi: 10.1016/j.bone.2012.07.002.
8. Baujat G., Choquet R., Bouée S., et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: an estimate based on a record linkage of two national databases. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):123. doi: 10.1186/s13023-017-0674-5.
9. Pignolo R.J., Hsiao E.C., Baujat G., et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in the United States: estimate from three treatment centers and a patient organization. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):350. doi: 10.1186/s13023-021-01983-2.
10. Electronic resource <https://rosstat.gov.ru> (In Russ.)
11. Kovalenko-Klychkova N.A., Klychkova I.Y., Kenis V.M., Melchenko E.V. Progressiruyushchaya ossifitsiruyushchaya fibrodysplaziya u detey (obzor literatury i analiz 5 klinicheskikh sluchayev) [Fibrodysplasia ossificans progressiva in children (review and clinical analysis of 5 case reports)]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2014; 1:102-109. (In Russ.)
12. Antelava O.A., Nikishina I.P., Guseva I.A. et al. Progressiruyushchaya ossifitsiruyushchaya fibrodysplaziya [Progressive ossifying fibrodysplasia]. *RMZH Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2015; 23(7): 415-420. (In Russ.)
13. Electronic resource <https://foprussia.ru> (In Russ.)
14. Liljeström M., Pignolo R., Kaplan F. Epidemiology of the global fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) community. *J Rare Dis Res Treat*. 2020;5(2):31-36. doi: 10.29245/2572-9411/2020/2.1196.
15. Anwar S., Yokota T. Navigating the Complex Landscape of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: From Current Paradigms to Therapeutic Frontiers. *Genes*. 2023; 14: 2162. <https://doi.org/10.3390/genes14122162>
16. Mahapatra S., Muragundi P.M., Choughule S., Piruka A. A Literature Review of HRQoL and Prevalence of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J. Appl. Pharm. Sci*. 2022; 13: 53-59.
17. Whyte M.P., Wenkert D., Demertzis J.L., et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: middle-age onset of heterotopic ossification from a unique missense mutation (c.974G>C, p.G325A) in ACVR1. *J Bone Miner Res*. 2012;27(3):729-37. doi: 10.1002/jbmr.1473.
18. Pignolo R.J., Hsiao E.C., Al Mukaddam M., et al. Reduction of New Heterotopic Ossification (HO) in the Open-Label, Phase 3 MOVE Trial of Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *J Bone Miner Res*. 2023;38(3):381-394. doi: 10.1002/jbmr.4762
19. Szoszkiewicz A., Szczepanek M., Bukowska-Olech E., et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: genetic and clinical characterization in a cohort of Polish patients and review of potential therapies. *J Appl Genet*. 2025 Apr 12. doi: 10.1007/s13353-025-00966-4.
20. Carvalho D.R., Navarro M.M., Martins B.J., et al. Mutational screening of ACVR1 gene in Brazilian fibrodysplasia ossificans progressiva patients. *Clin Genet*. 2010;77(2):171-6. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01256.x.
21. Boccardi R., Bordo D., Di Duca M., Di Rocco M., Ravazzolo R. Mutational analysis of the ACVR1 gene in Italian patients affected with fibrodysplasia ossificans progressiva: confirmations and advancements. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(3):311-8. doi: 10.1038/ejhg.2008.178.
22. Zhang W., Zhang K., Song L., et al. The phenotype and genotype of fibrodysplasia ossificans progressiva in China: a report of 72 cases. *Bone*. 2013;57(2):386-91. doi: 10.1016/j.bone.2013.09.002.
23. Nikishina I.P., Matkava V.G., Arsenyeva S.V., Gasyimov E.G., Arefieva A.N. Pervyy rossiyskiy opyt primeneniya palovarotena dlya lecheniya fibrodysplazii ossifitsiruyushchey progressiruyushchey: dva klinicheskikh nablyudeniya [The First Russian Experience of Using Palovarotene for the Treatment of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Two Case Reports]. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric pharmacology]. 2025;22(1):19-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v22i1.2851>