

Фосфопеническая форма остеомалации у пациента с опухолью, продуцирующей фактор роста фибробластов 23

А.С. Пушкарёва, Е.Е. Биби́к, А.К. Еремкина, М.В. Дегтярев, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России 117036, Российская Федерация, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

The National Medical Research Center for Endocrinology 117036, Russian Federation, Moscow, Ul. Dm. Ulyanova str., 11

Контакты:

Пушкарёва Анастасия Станиславовна, npushkareva96@mail.ru
Contacts: Anastasia Pushkareva, npushkareva96@mail.ru

Поступила 15.12.2021
Принята 04.03.2022

Онкогенная остеомалация является орфанным заболеванием, в основе которого лежит гиперпродукция фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) опухолями, что приводит к нарушениям минерализации костного матрикса. Характерными лабораторными изменениями являются гипофосфатемия, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, гиперфосфатурия, снижение индекса тубулярной реабсорбции фосфатов. В качестве основного метода лечения применяют хирургическое удаление источника избыточной секреции ФРФ23, при невозможности или неэффективности оперативного лечения используют препараты фосфора, кальция, витамина D. В статье представлен клинический случай поэтапной диагностики и лечения заболевания у пациента с хроническим болевым синдромом и множественными переломами костей.

Ключевые слова: остеомалация, опухоль, гипофосфатемия, перелом, FGF-23

Для цитирования: Пушкарёва АС, Биби́к ЕЕ, Еремкина АК, Дегтярев МВ, Мокрышева НГ.

Фосфопеническая форма остеомалации у пациента с опухолью, продуцирующей фактор роста фибробластов 23. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):249–255.

PHOSPHOPENIC FORM OF OSTEOMALACIA IN A PATIENT WITH FGF23 PRODUCING TUMOR

Anastasia S. Pushkareva, Ekaterina E. Bibik, Anna K. Eremkina, Mikhail V. Degtyarev, Natalia G. Mokrysheva

Oncogenic osteomalacia is an orphan disease caused by the overproduction of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in tumors, which leads to impaired bone matrix mineralization. Typical laboratory changes are hypophosphatemia, increased alkaline phosphatase, hyperphosphaturia, and decreased tubular phosphate reabsorption index. Surgery is the treatment of choice to eliminate an excessive production of FGF23. If surgical intervention is ineffective or impossible, preparations of phosphorus, calcium, vitamin D are prescribed. We present a clinical case of the stage-by-stage diagnosis and treatment of the patient with chronic pain syndrome in the bones and multiple fractures.

Key words: osteomalacia, tumor, hypophosphatemia, fracture, FGF23

For citation: Pushkareva AS, Bibik EE, Eremkina AK, Degtyarev MV, Mokrysheva NG. Phosphopenic form of osteomalacia in a patient with FGF23 producing tumor. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):249–255 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-249-255

Введение

Остеомалация — это метаболическое системное заболевание скелета, характеризующееся нарушением минерализации костного матрикса у взрослых [1].

Фосфопеническая остеомалация (ФО) опухолевого генеза, также известная как онкогенная остеомалация, представляет собой редкий паранеопластический синдром, развивающийся вследствие избыточной секреции фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) мезенхимальными опухолями [2].

При гиперпродукции ФРФ23 происходит интернализация натрий-фосфатных ко-транспортёров, что снижает почечную реабсорбцию фосфатов в проксимальных отделах извитых канальцев почек и приводит к гипофосфатемии [3].

В литературе описано менее 1000 случаев онкогенной ФО, однако данные об истинной распространенности и заболеваемости отсутствуют ввиду сложности диагностики и редкости данного заболевания [4].

Первое описание опухолевой остеомалации принадлежит R.A. McCance, который в 1947 г. удалил 15-летней пациентке с тяжелыми скелетными деформациями, страдавшей в течение 2 лет болями в костях и мышцах, васкуляризованный фрагмент бедренной кости с гигантскими клетками [5], после чего наблюдалось обратное развитие костных изменений. Однако на момент публикации автор не связывал развитие остеомалации с опухолью. Впервые взаимосвязь подобных клинических симптомов с наличием опухолевого образования отметил A. Prader в 1957 г. на примере «гигантоклеточной гранулемы» в ребре [5].

В Российской Федерации описания ФО единичны [6, 7]. Нами ранее был описан случай ФО у пациента с мезенхимальной опухолью в области правого коленного сустава, у которого имелось выраженное снижение минеральной плотности кости, нарушение углеводного обмена, гипертония, акне, множественные мелкие элементы на боковых поверхностях языка, в которых подозревали нейрофибромы, что требовало проведения

дифференциальной диагностики с другими эндокринопатиями [6].

ФРФ23-продуцирующие опухоли в равной степени поражают мужчин и женщин и развиваются обычно в возрасте 40–45 лет [4]. Основной метод лечения онкогенной остеомалиции — хирургический. При невозможности оперативного лечения или неполной резекции образования ввиду его анатомического расположения применяют медикаментозную терапию препаратами фосфора, кальция, активными метаболитами витамина D.

В статье представлен клинический случай поэтапной диагностики ФО с последующим хирургическим удалением мезенхимальной опухоли.

Клинический случай

Пациент Ж., 54 года, впервые обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на выраженную постоянную боль в области позвоночника, ребер, в правом плечевом суставе, тазобедренных, голеностопных суставах левой нижней конечности, а также на боль и жжение в левой стопе, ограничение самостоятельного передвижения, слабость.

Мужчина более 20 лет работал сварщиком в закрытых помещениях. Семейный анамнез отягощен по сахарному диабету (у матери), значимую костную патологию у родственников отрицал. Также длительное время у пациента отмечалась артериальная гипертензия.

Боли в левой стопе и спине стали беспокоить с 49 лет, предшествующие травмы отсутствовали. В дальнейшем отмечалось прогрессирование симптомов, появились трудности при ходьбе. С 54 лет стал передвигаться с использованием трости. В связи с выявленным переломом 3-го грудного позвонка была выполнена вертебропластика. По результатам обследования диагностированы недостаточность витамина D, двусторонний остеоартрит тазобедренных суставов 1-й степени,

протрузии межпозвоночных дисков L2–S1, спондилоартроз крестцового отдела позвоночника.

Принимая во внимание хронические боли в костях и повышение скорости оседания эритроцитов, мужчина консультирован гематологом с целью исключения миеломной болезни. По результатам анализа мочи на белок Бенс-Джонса и трепанобиопсии подвздошной кости данных, свидетельствующих о гематологическом заболевании, не получено.

В течение 3 лет пациент регулярно получал антирезорбтивную терапию бисфосфонатами внутрь и парентерально. На фоне лечения, по данным рентгеновской денситометрии, сохранялась остеопения в области шейки бедренной кости (до $-1,3$ SD по Т-критерию) и в поясничном отделе позвоночника, однако возникали новые низкотравматичные переломы.

В сентябре 2020 г. пациент находился на стационарном лечении в ревматологическом отделении городской больницы по месту жительства, где на основании повышенного уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) был заподозрен нормокальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза (табл. 1). При ультразвуковом исследовании определялись нижние околощитовидные железы (слева — 0,59 см, справа — 0,66 см). Однако при скинтиграфии данных, свидетельствующих о наличии новообразования в области околощитовидных желез, получено не было. По данным скинтиграфии костей всего тела с ^{99m}Tc -Пирфотехом визуализировались очаги патологической гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) в задних отрезках 9–11-го ребер справа, в левой лонной кости. Отмечалось повышенное накопление РФП в плечевых, локтевых, коленных суставах, в левой пяточной кости.

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России пациент получал колекальциферол 2000 МЕ в сутки, карбонат кальция 1000 мг в сутки, различные нестероидные противовоспалительные

Таблица 1. Данные лабораторного обследования пациента Ж.

	Кальций общий, ммоль/л (норма – 2,15–2,55 ммоль/л)	Кальций ионизированный, ммоль/л (норма – 1,0–1,29 ммоль/л)	Кальций скорректированный на альбумин, ммоль/л (норма – 2,15–2,55 ммоль/л)	Фосфор, ммоль/л (норма – 0,74–1,52 ммоль/л)	ПТГ, пг/мл (норма – 15–65 пг/мл)	Витамин D, нг/мл	Щелочная фосфатаза, ммоль/л (норма – 40–150 ммоль/л)	Кальций в сут. моче, ммоль/сут. (норма – 2,5–8,0 ммоль/сут.)	Фосфор в сут. моче, ммоль/сут. (норма – 13–42 ммоль/сут.)	Тубулярная реабсорбция фосфатов, %
2018 г.	–	–	–	–	81	21	286	–	–	–
Сентябрь 2020 г.	–	1,12	–	0,51	439,9	35,5	115	1,66	–	–
Ноябрь 2020 г.	2,02	–	1,94	0,27	224,3	32,3	111	5,28	24,69	70,75
Январь 2021 г.	2,24	–	2,06	0,41	46,46	26,6	–	–	40,67	66
Март 2021 г.	2,1	–	–	0,44	–	–	352	–	–	–
Апрель 2021 г.	2,25	1,04	–	0,5	4,75 пмоль/л (1,6–6,9 пг/мл)	–	–	–	–	–
Июнь 2021 г.	2,45	1,17	–	0,68	–	–	–	–	–	–

Примечание: полужирным выделены низкие показатели фосфора и тубулярной реабсорбции фосфатов; ПТГ – паратиреоидный гормон

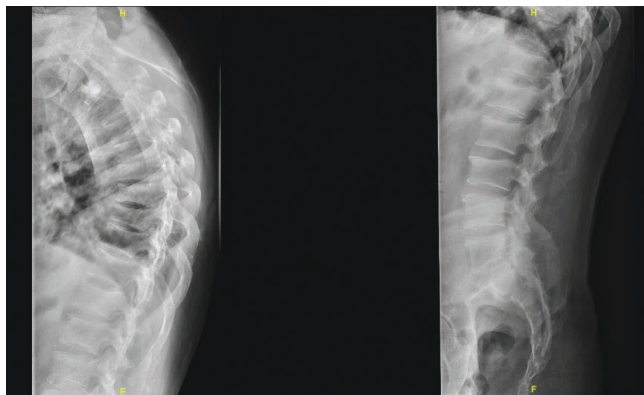


Рис. 1. Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции. Множественные компрессионные переломы тел Th3, Th4, Th6–Th8, Th10–Th12, L1–L3 (II степени), Th9 (III степени)

средства — ежедневно, трамадол по 100 мг — периодически, при выраженной боли.

При осмотре рост составил 165 см (снижение роста на 12 см за жизнь), масса тела — 73 кг, индекс массы тела — 26,8 кг/м². Обращали на себя внимание грудной кифоз, ограничение движения в поясничном отделе позвоночника, правом плечевом суставе, тазобедренных и голеностопных суставах, укорочение левой нижней конечности

В ходе обследования выявлены повышение содержания ПТГ, гипокальциемия, нормокальциурия, недостаточность витамина D, что соответствовало вторичному гиперпаратиреозу (ВГПТ) вследствие нарушения метаболизма витамина D. В отделении инициирована терапия альфа-кальцитриолом по 1 мкг в сутки, увеличена доза карбоната кальция до 1500 мг в сутки с положительной динамикой в виде значимого снижения уровня ПТГ до 88,7 пг/мл, нормализации содержания альбумин-скорректированного кальция крови. В анализах крови неоднократно фиксировалась выраженная гипофосфатемия на фоне нормальной скорости клубочковой фильтрации (табл. 1). С целью исключения тубулопатии исследована концентрация основных электролитов в моче — отклонений не выявлено. Отмечалось снижение индекса реабсорбции фосфатов до 70% (при норме 85–95%). При рентгенографии были подтверждены множественные компрессионные переломы тел Th3, Th4, Th6–8, Th10–Th12, L1–L3 (II степени), Th9 (III степени), переломы левой большеберцовой и малоберцовой костей, верхней ветви лонной кости справа, нижних ветвей лонных костей, крыла подвздошной кости, ребер (рис. 1). Клиническая картина (гипофосфатемия в сочетании с низким тубулярным индексом реабсорбции фосфатов, множественные низкотравматичные переломы) и анамнестические данные (начало заболевания во взрослом возрасте) позволили заподозрить онкогенную ФО. Выявлено повышение уровня ФРФ23 в крови (С-терминальный фрагмент) до 36,12 пмоль/л (271,6 пг/мл).

В рамках комплексной топической диагностики ФРФ23-секретирующей опухоли на первом этапе проведены радионуклидные исследования: остеосцинтиграфия с ^{99m}Tc-Технефором и соматостатин-рецепторная сцинтиграфия всего тела с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc-Тектритидом (рис. 2, 3).

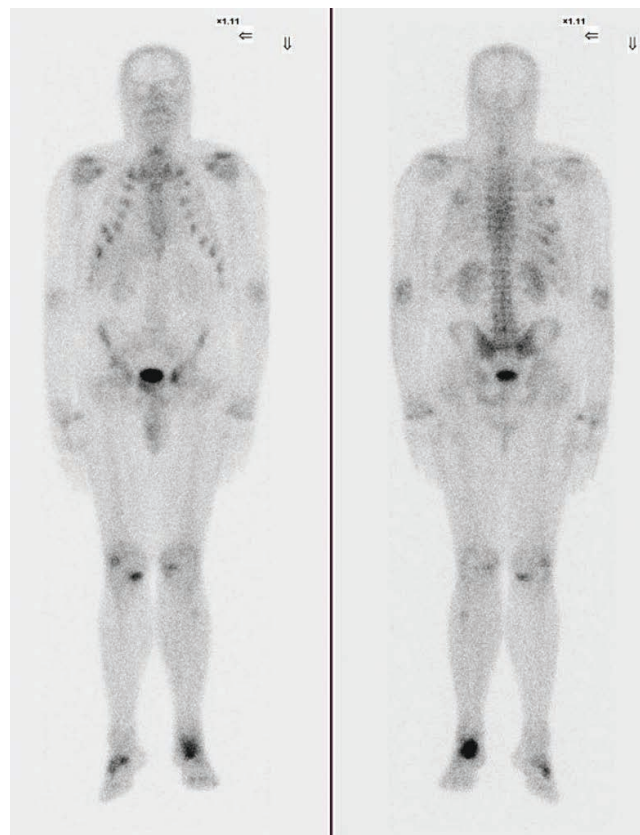


Рис. 2. Сцинтиграфия костей скелета с ^{99m}Tc-Технефором. Очаги умеренной гиперфиксации РФП — в проекции задних отростков 6-го, 8–11-го ребер справа, верхней ветви левой лонной кости (ближе к вертлужной впадине), левой большеберцовой кости, обоих коленных суставов, костей свода правой стопы. Очаг интенсивного накопления РФП — в проекции левой пяточной кости

По данным сцинтиграфии костей скелета определялись очаги умеренной гиперфиксации РФП в местах всех низкотравматичных переломов. Очаговое накопление ^{99m}Tc-Тектритида отмечено только в левой пяточной кости, в связи с чем для уточнения характера патологических изменений данной локализации проведены мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием и магнитно-резонансная томография (МРТ) левой стопы (рис. 3, 4). При МСКТ выявлена деструкция пяточной кости левой стопы с формированием патологического перелома с небольшим смещением, на этом фоне в центральных отделах пяточной кости визуализировалась зона неоднородной плотности с преобладанием мягкотканного компонента размером 37×33 мм. На T1-взвешенных МРТ определялась обширная зона гипоинтенсивного сигнала размером 57×30 мм с наличием участка разрежения костной ткани 13×10 мм (рис. 5).

С учетом всех полученных данных локализация патологического ФРФ23-образования более вероятно соответствовала левой пяточной кости. Пациент консультирован травматологом, рекомендовано хирургическое лечение. В предоперационном периоде больному назначена терапия препаратами фосфора — до 2160 мг в сутки, карбоната кальция — 1500 мг в сутки, увеличена доза альфакальцитриола до 4 мкг в сутки, колекальциферола — до 7000 МЕ в сутки. На фоне лечения пациент субъективно

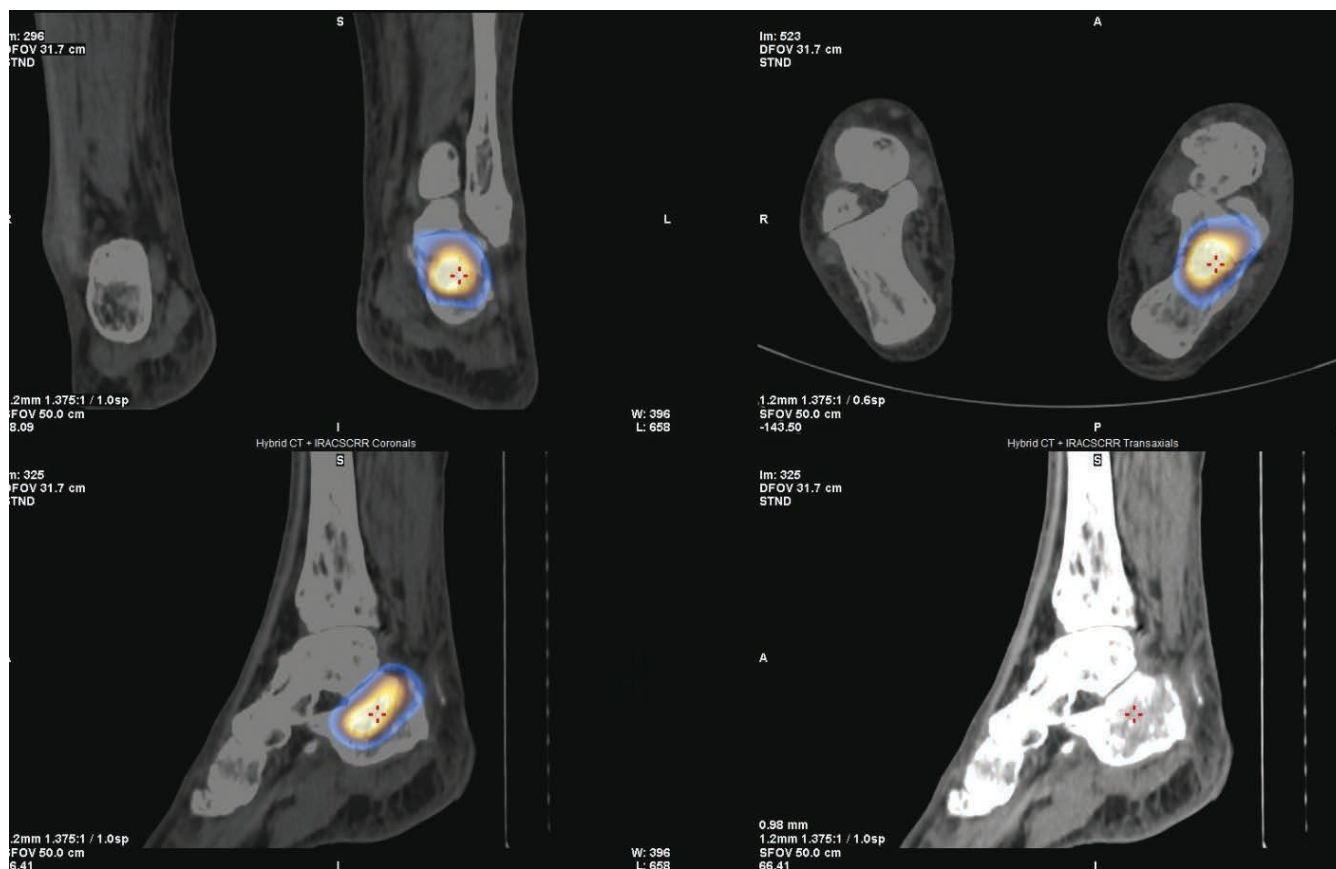


Рис. 3. Соматостатин-рецепторная сцинтиграфия всего тела и ОФЭКТ/КТ нижних конечностей с ^{99m}Tc -Тектротидом. Очаговое накопление РФП в левой пяточной кости

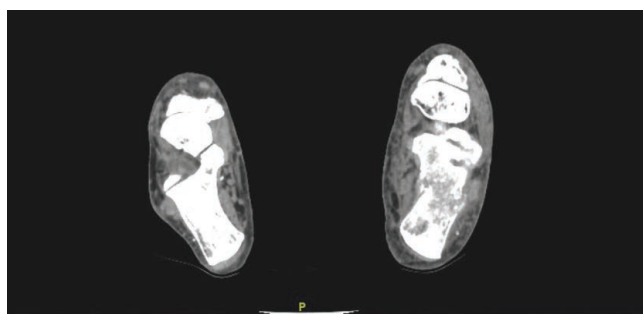


Рис. 4. МСКТ стоп с контрастным усилением. Зона неоднородной плотности с преобладанием мягкотканного компонента размером 37×33 мм

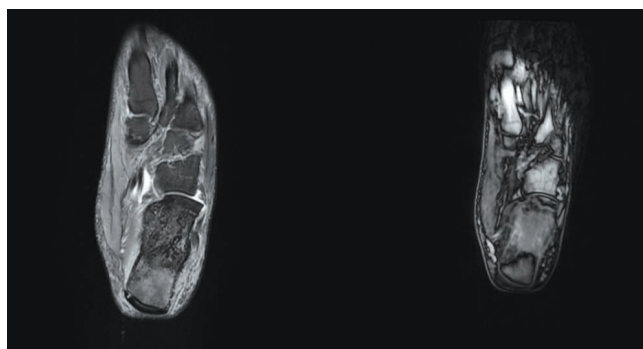


Рис. 5. МРТ стоп с контрастным усилением. Зона гипоинтенсивного сигнала 57×30 мм с наличием участка разрежения костной ткани 13×10 мм

отмечал улучшение самочувствия в виде уменьшения общей слабости.

В марте 2021 г. в специализированном учреждении проведена трепанобиопсия патологического очага левой пяточной кости. По данным гистологического исследования выявлены метаболические изменения и признаки кавернозной гемангиомы, не исключающие фосфатурическую мезенхимальную опухоль. Учитывая сложность клинического случая, локализацию опухолевого процесса, высокий риск прогрессирования и метастазирования опухоли, данные рентгенографии, МСКТ, МРТ, радионуклидной диагностики, отсутствие в настоящее время альтернативных методов лечения, врачебным консилиумом принято решение о необходимости хирургического иссечения ФРФ23-секретирующего образования. Пациенту выполнена миопластическая ампутация левой нижней конечности на уровне верхней трети голени. В послеоперационном периоде у мужчины наблюдались гипокальциемия и гипопаратгормонемия, однако субъективно он отмечал улучшение самочувствия. При выписке назначены препараты активного метаболита и нативного витамина D, карбоната кальция. Пациент направлен на протезирование левой нижней конечности по месту жительства. При динамическом наблюдении на фоне проводимой терапии достигнута нормокальциемия при сохранении умеренной гипопаратгормонемии, что свидетельствует о персистирующем течении заболевания. После окончания реабилитационных мероприятий пациенту рекомендовано повторное комплексное обследование для определения дальнейшей тактики лечения.

Обсуждение

Причинами приобретенной гипофосфатемии могут быть ФО, повреждение почечных канальцев тяжелыми металлами или лекарственными препаратами (такими как аминогликозидные антибиотики), тяжелый хронический дефицит витамина D, первичный или вторичный гиперпаратиреоз [8]. В представленном клиническом случае описаны трудности диагностики и особенности лечения ФО.

При поступлении в отделение выявленная гипокальциемия и недостаточность витамина D были расценены как проявления ВГПТ, что было подтверждено при проведении функциональной пробы с альфакальцитолом. При нормальном функционировании почек гипокальциемия, обусловленная дефицитом витамина D, сопровождается гипофосфатемией и увеличенным почечным клиренсом фосфатов, обусловленным компенсаторным ВГПТ вследствие гипокальциемической стимуляции секреции ПТГ, экспрессии гена ПТГ и пролиферации клеток окоштитовидных желез [9]. При гиперпаратиреозе, как правило, наблюдается мягкая гипофосфатемия, содержание фосфора редко опускается ниже 0,6 ммоль/л [10].

После адекватной насыщающей терапии колекальциферолом и нормализации уровня ПТГ обращало на себя внимание сохранение выраженной гипофосфатемии, позволившей заподозрить у пациента сопутствующую патологию. Длительное пребывание в состоянии гипофосфатемии привело к ярко выраженной остеомалации с множественными низкотравматичными переломами, деформацией левой нижней конечности и формированием синдрома хронической боли. Основными проявлениями ФО служат боли в костях, переломы в области тел позвонков или шейки бедра, возникающие при минимальной травме, а также генерализованная слабость мышц [11]. При длительном течении онкогенной остеомалации у взрослых могут развиваться деформации скелета, включая искривление позвоночника, деформацию грудной клетки и костей таза, реже — длинных трубчатых костей. Дополнительно могут возникать расстройства психоэмоциональной сферы [7].

Неспецифический характер симптомов заболевания препятствует его раннему распознаванию, и время от появления первых признаков до постановки диагноза составляет в среднем $2,9 \pm 2,3$ года. Наиболее часто пациентов ведут с такими ошибочными диагнозами, как грыжа межпозвоночного диска, спондилоартрит и остеопороз [12]. У нашего пациента диагноз был установлен только спустя 6 лет после первичного обращения. Рентгеновская денситометрия не позволяет различить снижение минеральной плотности ткани, вызванное остеомалацией и остеопорозом. Наличие таких симптомов, как мышечная слабость, боли в костях, затруднение при ходьбе, которые не соответствуют диагнозу остеопороза, и возникновение псевдопереломов, должно насторожить клинициста в отношении альтернативного диагноза [13].

Проводимая у пациента Ж. антирезорбтивная терапия затрудняла оценку лабораторных параметров, способствовала прогрессированию ВГПТ, еще большему снижению концентрации фосфора крови и уменьшению костного ремоделирования в целом. А. Betlachin и соавт. [14] описали временное повышение уровня ФРФ23 до 287 Ед/мл (при норме <180 Ед/мл) и выраженную гипофосфатемию

до 0,9 мг/дл (0,29 ммоль/л; норма — 2,3–4,4 мг/дл) у пациента после инфузии золедроновой кислоты в отсутствие мезенхимальной фосфатурической опухоли. Авторы предположили, что причиной этих нарушений стала значимая гипокальциемия и гипофосфатемия вследствие инфузии золедроновой кислоты, развитие ВГПТ с активацией секреции ФРФ23. Таким образом, временное повышение уровня ФРФ23 носило скорее не патологический, а физиологический характер.

К характерным лабораторным признакам ФО, наблюдаемым и у нашего пациента, относятся гипофосфатемия (0,33–2,2 мг/дл или 0,1–0,7 ммоль/л), значительное повышение активности щелочной фосфатазы и гиперфосфатурия. Уровень сывороточного кальция чаще всего остается в пределах нормы, иногда возможна гипокальциурия [6]. Обращают на себя внимание низкие, неопределяемые концентрации $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D_3 при нормальных показателях его предшественника $25(\text{OH})$ -витамина D_3 [6]. У пациента Ж. также определялась недостаточность витамина D_3 , вероятно, сочетанной этиологии — алиментарной и вследствие гиперсекреции ФРФ23. С одной стороны, ФРФ23 подавляет экспрессию *Cyp27b1* (1 α -гидроксилазы), с другой стороны — стимулирует экспрессию *Cyp24* (24-гидроксилазы). Это разнонаправленное влияние снижает образование активной формы витамина D и усиливает ее инактивацию, что еще больше усугубляет дефицит фосфатов за счет снижения их всасывания в кишечнике [15]. Уровень ФРФ23, который должен быть низким на фоне гипофосфатемии, при онкогенной ФО может быть повышен [4]. Увеличение концентрации ФРФ23 более 30 пг/мл позволяет заподозрить наличие ФРФ23-опосредованной гипофосфатемии [4]. Однако повышение сывороточного уровня ФРФ23 отмечается далеко не всегда [6]. Содержание ФРФ23 у нашего больного (271,6 пг/мл) в 9 раз превышало указанное выше пограничное значение, что подтверждало диагноз ФО.

Ключевую роль в диагностике ФО в данном случае сыграло определение тубулярной реабсорбции фосфатов, которая составила 66%. При гиперпродукции ФРФ23 происходит интернализация натрий-фосфатных котранспортеров, приводящая к снижению реабсорбции фосфатов в проксимальных отделах извитых канальцев почек [3].

Мезенхимальная фосфатурическая опухоль, подтвержденная гистологически у больного Ж., встречается крайне редко; как правило, выявляется мезенхимальная опухоль иной природы: остеосаркома, гемангиоперицитомы, гигантоклеточная опухоль или прочие первичные костные опухоли [5]. По имеющимся данным, в 53% случаев опухоли находили в различных костях скелета, в 45% случаев — в мягких тканях или даже внутрикожно [16]. Чаще всего опухоль располагается в нижних конечностях (40–55%), в связи с чем многие авторы подчеркивают важность сканирования всего тела от головы до ног, включая конечности, которые обычно не входят в стандартную область диагностики онкологических заболеваний [17]. С учетом отсутствия видимых опухолевых образований у нашего пациента мы провели многокомпонентную топическую диагностику, включая соматостатин-рецепторную скинтиграфию всего тела и ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектротидом.

Методы молекулярной визуализации являются наиболее эффективными при выявлении мезенхимальных фосфатурических опухолей. До 79% таких опухолей экспрессируют на своей поверхности соматостатиновые рецепторы.

Поэтому они эффективно выявляются радиотрейсерами для ОФЭКТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), в которых используются аналоги соматостатина: ^{99m}Tc -Текстротид, ^{111}In -октреотид (в России в настоящее время не производится), ^{68}Ga -DOTATATE. Нет явных доказательств преимущества какого-то одного из указанных РФП по сравнению с другими, поэтому выбор метода визуализации зависит от доступности препарата в конкретном лечебном учреждении. Помимо соматостатин-рецепторных РФП, также используют ПЭТ/КТ с метаболитическим радиофармпрепаратом ^{18}F -FDG, однако его специфичность оценивается на уровне 50–60% [18].

В отличие от наследственных форм гипофосфатемии, опосредованной ФРФ23, полное удаление или разрушение мезенхимальной опухоли при ФО приводит к нормализации биохимических показателей с реминерализацией скелета [4]. Однако хирургическое лечение представляет определенные трудности ввиду особенностей роста и расположения опухолей. Даже доброкачественные фосфатурические опухоли не инкапсулируются, растут с инфильтрацией в окружающую соединительную ткань или костные трабекулы, что подчеркивает важность широкого хирургического интраоперационного доступа для полноценной резекции образования и предотвращения рецидива [4]. Послеоперационная реминерализация скелета начинается незамедлительно, но для значительного клинического улучшения может потребоваться не менее одного года [7].

Лабораторные послеоперационные показатели пациента Ж. свидетельствуют о персистенции заболевания/гипофосфатемии, несмотря на субъективное улучшение самочувствия. Х. Li и соавт. [19] при ретроспективном исследовании 230 больных ФО в 7% случаев отмечали рецидив заболевания, средний срок до его возникновения составил 33 месяца. В качестве факторов риска рецидива рассматриваются женский пол, опухоли позвоночника, опухоли костной ткани, злокачественные новообразования и низкий предоперационный уровень фосфора в сыворотке [19].

Одним из наиболее новых и перспективных средств для лечения неоперабельных опухолей, ассоциированных с ФО, является моноклональное антитело к ФРФ23 — бурсумаб (KRN23). Ингибирование ФРФ23 бурсумабом приводит к усилению реабсорбции фосфатов в почках, повышению уровня фосфора и активного витамина D в сыворотке крови [20]. Препарат активно используют при невозможности радикального излечения онкогенной остеомалиции, развитии рецидива или персистенции заболевания. В Российской Федерации препарат в настоящее время не зарегистрирован. На ежегодном собрании Американского общества изучения костного и минерального метаболизма (ASBMR, American Society for Bone and Mineral Research) 2017 года J. de Beur и соавт. [21] представили данные открытого клинического исследования II фазы бурсумаба с поиском оптимальной дозы у 15 пациентов с ФО опухолевого генеза. Предварительные данные показали, что лечение бурсумабом в течение 24 недель способствует повышению сывороточного уровня фосфора, $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D₃ и тубулярной реабсорбции фосфатов, а также увеличению силы нижних конечностей.

Для пациентов, которым не может быть выполнено хирургическая резекция образования, рекомендуется лечение с использованием препаратов фосфора (в дозе

15–60 мг/кг в сутки, разделенной на 4–6 приемов) и кальцитриола (по 15–60 нг/кг в сутки) [7]. Однако такое лечение часто сопровождается неблагоприятными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта и может приводить к ятрогенному нефрокальцинозу. При проведении данной терапии необходим регулярный мониторинг сывороточного уровня фосфора, кальция, паратгормона, щелочной фосфатазы, соотношения кальция и креатинина в моче. Целью медикаментозной терапии является поддержание уровня фосфора в сыворотке крови на нижней границе приемлемого для возраста диапазона, сывороточного кальция, ПТГ и щелочной фосфатазы — в пределах нормальных значений, отношения кальция в моче к креатинину мочи — менее 0,2 [7]. В данном клиническом случае в процессе обследования и подготовки к хирургическому лечению наш пациент получал препараты фосфора, кальция, витамина D с незначительной положительной динамикой.

Заключение

Представленный клинический случай подтверждает важность и необходимость адекватной маршрутизации и своевременной диагностики пациентов с синдромом хронической боли в костях. ФО является орфанным заболеванием, однако с ним может столкнуться врач любой специальности. Своевременность диагностики ФО определяет исход заболевания: от возможности излечения до паллиативных способов помощи пациентам. Первый важный шаг, который часто упускается из виду при оказании первичной медико-санитарной помощи, но должен выполняться при необъяснимых переломах, болях в костях и слабости — это оценка уровня фосфора в сыворотке крови. Гипофосфатемия в сочетании с переломами костей подозрительна в отношении ФО и требует незамедлительной оценки почечной реабсорбции фосфатов. Фосфатурические опухоли, как правило, имеют небольшие размеры, могут локализоваться в различных органах и тканях, что требует применения расширенной топоческой диагностики, включая комбинацию функциональных и топографо-анатомических методов исследования. После резекции опухоли обычно следует быстрое снижение уровня ФРФ23 и исчезновение ассоциированных симптомов. Но могут встречаться опухоли с агрессивными характеристиками (местным инвазивным ростом, метастазированием и поздними рецидивами), при которых хирургическое лечение оказывается безуспешным. В таких случаях применяется симптоматическая терапия препаратами фосфора, кальция и витамина D. В случаях персистенции, рецидива заболевания, невозможности проведения адекватного хирургического лечения представляется перспективной терапия моноклональным антителом к ФРФ23 бурсумабом.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Согласие пациента

Пациент дал письменное информированное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все указанные авторы статьи в равной степени принимали участие в подготовке статьи, согласно международным

критериям авторства 1–4. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bhatt AA, Mathews SS, Kumari A, Paul TV. Tumour-induced osteomalacia. *Hong Kong Med J*. 2014;20(4):350.e1-2. doi: 10.12809/hkmj133981
- Попова ИЮ, Гребенникова ТА, Тюльпаков АН, Куликова КС, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ. Редкие генетические заболевания костной ткани: клиническое наблюдение семьи с несовершенным остеогенезом и фосфопенической формой остеомалиции. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(1):28-33. [Popova IYu, Grebennikova TA, Tiulpakov AN, Kulikova KS, Rozhinskaya LY, Belaya ZE. Rare genetic diseases of the bone tissue: the case of a family with osteogenesis imperfecta and X-linked hypophosphataemia. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(1):28-33 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo9756
- Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM, Cho J, Levine MA, Kumar R, et al. FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;284(4):977-981. doi: 10.1006/bbrc.2001.5084
- Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, Roszko K, Gafni RI, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(1):128-142. doi: 10.1007/s00223-020-00691-6
- Булычева ИВ, Близняков ОП, Родионова СС, Буклемишев ЮЕ, Белая ЖЕ. Онкогенная остеомалиция/фосфатурическая мезенхимальная опухоль. Клиническое наблюдение. Обзор литературы. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2019;1:28-32. [Bulycheva IV, Bliznyukov OP, Rodionova SS, Buklemishev YE, Belaya ZhE. Oncogenic osteomalacia/phosphaturic mesenchymal tumor. Clinical observation. Literature review. *Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin*. 2019;1:28-32 (In Russ.)].
- Еремкина АК, Мирная СС, Горбачева АМ, Паневин ТС, Воронкова ИА, Мокрышева НГ. Случай гипофосфатемической остеомалиции опухолевого генеза. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(2):220-227. [Eremkina AK, Mirnaya SS, Gorbacheva AM, Panevin TS, Voronkova IA, Mokrysheva NG. The case of oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(2):220-227 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12472
- Гребенникова ТА, Умярова ДШ, Слащук КЮ, Дегтярев МВ, Родионова СС, Румянцев ПО, и др. Фосфопеническая остеомалиция опухолевого генеза: клинический случай. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(4):24-28. [Grebennikova TA, Umiarova DS, Slaschuk KY, Degtyarev MV, Rodionova SS, Rumyantsev PO, et al. Tumor-induced osteomalacia: A clinical case report. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(4):24-28 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo10264
- Chen DW, Clines GA, Collins MT, Douyon L, Choksi PU. A rare cause of atraumatic fractures: Case series of four patients with tumor-induced osteomalacia. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2020;6:12. doi: 10.1186/s40842-020-00101-8
- Bove-Fenderson E, Mannstadt M. Hypocalcemic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):639-656. doi: 10.1016/j.beem.2018.05.006
- Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: An evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(3):136-148. doi: 10.1038/nprneph0124
- Аврунин АС. Остеопороз и остеомалиция — клиничко-диагностические проблемы. *Травматология и ортопедия России*. 2014;20(4):68-76. [Avrunin AS. Osteoporosis and osteomalacia — clinical and diagnostic problems. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2014;20(4):68-76 (In Russ.)].
- Feng J, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, Huo L, et al. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: A retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J*. 2017;64(7):675-683. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0587
- Paul J, Cherian KE, Kapoor N, Paul TV. Treating osteoporosis: A near miss in an unusual case of FGF-23 mediated bone loss. *BMJ Case Rep*. 2019;12(3):e228375. doi: 10.1136/bcr-2018-228375
- Betlachin A, Grock S, Ahmadi S. Severe hypophosphatemia and elevated FGF23 level following zoledronic acid infusion. *Bone Miner Metab*. 2021;5(1):220-221.
- Родионова СС, Снетков АИ, Акиншина АД, Булычева ИВ, Торгашин АН, Гребенникова ТА, и др. Фосфопеническая форма остеомалиции, индуцированная ФРФ23-секретирующей опухолью левой бедренной кости. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):708-712. [Rodionova SS, Snetkov AI, Akinshina AD, Bulycheva IV, Torgashin AN, Grebennikova TA, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by FGF23-secreting tumor of the left femur. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):708-712 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-708-712
- Sundaram M, McCarthy EF. Oncogenic osteomalacia. *Skeletal Radiol*. 2000;29(3):117-124. doi: 10.1007/s002560050581
- Kumar S, Diamond T. Lessons learnt from delayed diagnosis of FGF-23-producing tumour-induced osteomalacia and post-operative hungry bone syndrome. *Bone Rep*. 2020;12:100276. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100276
- Jadhav S, Kasaliwal R, Lele V, Rangarajan V, Chandra P, Shah H, et al. Functional imaging in primary tumour-induced osteomalacia: Relative performance of FDG PET/CT vs somatostatin receptor-based functional scans: a series of nine patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(1):31-37. doi: 10.1111/cen.12426
- Li X, Jiang Y, Huo L, Wu H, Liu Y, Jin J, et al. Nonremission and recurrent tumor-induced osteomalacia: A retrospective study. *J Bone Miner Res*. 2020;35(3):469-477. doi: 10.1002/jbmr.3903
- Lamb YN. Burosumab: First global approval. *Drugs*. 2018;78(6):707-714. doi: 10.1007/s40265-018-0905-7

Пушкарёва А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-5019>

Бибики Е.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>

Еремкина А.К. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

Дегтярев М.В. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5652-2607>

Мокрышева Н.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>