

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-2-K718>

ФОСФОПЕНИЧЕСКАЯ ОСТЕОМАЛЯЦИЯ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА ПОД МАСКОЙ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА

А.А. Кондрашов¹, А.А. Клименко^{1, 2}, Д.Ю. Андрияшкина¹, Ю.М. Саакян¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049 Москва, Ленинский просп., 8

Контакты: Артем Александрович Кондрашов kaartem@gmail.com

Цель работы – представить ассоциированный с опухолью, секретирующей фактор роста фибробластов-23, клинический случай остеомалации, которая протекает под маской анкилозирующего спондилита (АС).

Материалы и методы. Клинический случай пациента 31 года, наблюдавшегося длительно у ревматолога с АС. Недооценка причины боли в спине на первичном этапе диагностики привела к ошибочному диагнозу АС. Тщательная оценка анамнеза, дообследование с применением современных методов визуализации поражений позвоночника, костей таза, нижних конечностей в комбинации с лабораторными исследованиями (низкий уровень фосфора в крови, гиперфосфатурия при нормальных значениях С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов и отрицательном анализе на антиген HLA-B27) позволили установить правильный диагноз «мезенхимальная фосфатурическая опухоль левой стопы (оперативное вмешательство от 26.11.2020), вторичная фосфатемическая опухоль-индуцированная остеомалация, осложненная множественными переломами костей» и провести своевременное лечение с полным выздоровлением пациента.

Результаты. Представлены данные литературы об эпидемиологии, патогенетических механизмах, клинических проявлениях и подходах к ведению пациентов с фосфопенической остеомалацией опухолевого генеза на современном этапе. Описан алгоритм обследования пациентов с подозрением на данное заболевание с учетом экспрессии на поверхности мезенхимальной фосфатурической опухоли соматостатиновых трансмембранных рецепторов.

Заключение. Одной из наиболее редких причин специфической боли в спине является остеомалация, которая может быть вызвана разными заболеваниями, например опухолью, секретирующей фактор роста фибробластов-23. Сложность диагностики данной нозологии заключается в неспецифичности клинических проявлений – генерализованная миалгия и миопатия, оссалгия, патологические переломы и др. Своевременная диагностика и радикальное лечение опухолевого процесса позволяют достигнуть стойкой ремиссии с полным нивелированием симптомов, поэтому хирургическое иссечение опухоли является «золотым стандартом» терапии данной нозологии.

Ключевые слова: остеомалация, гипофосфатемия, фосфопеническая остеомалация, опухоль-индуцированная остеомалация, фактор роста фибробластов-23, перелом, анкилозирующий спондилит, сакроилеит, аксиальный спондилоартрит, перелом боковых масс крестца

Для цитирования: Кондрашов А.А., Клименко А.А., Андрияшкина Д.Ю., Саакян Ю.М. Фосфопеническая остеомалация опухолевого генеза под маской анкилозирующего спондилита. Клинист 2024;18(2):38–47.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-2-K718>

Phosphopenic osteomalacia of tumor genesis under mask of ankylosing spondylitis

A.A. Kondrashov¹, A.A. Klimenko^{1, 2}, D. Yu. Andriyashkina¹, Yu.M. Sahakyan¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovitianova St., Moscow 117997, Russia;

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 119049, Russia

Contacts: Artem Aleksandrovich Kondrashov kaartem@gmail.com

Aim. To present a clinical case of osteomalacia associated with fibroblast growth factor-23-secreting tumor under the mask of ankylosing spondylitis (AS).

Materials and methods. Clinical observation of a 31-year-old patient with long-time diagnosis of AS is presented. Underestimation of back pain cause at the initial stage of disease led to an erroneous diagnosis of AS. A thorough assessment of the anamnesis, additional examination using modern imaging methods in combination with laboratory analysis (low blood phosphorus level, hyperphosphaturia, normal value of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, negative HLA-B27), made it possible to establish the correct diagnosis of "mesenchymal phosphaturic tumor of the left foot (surgical intervention dated 11.26.2020), secondary hypophosphatemic tumor-induced osteomalacia complicated by multiple bone fractures", to carry out timely treatment with full recovery.

Results. The literature data on epidemiology, pathogenetic mechanisms, clinical manifestations and management approaches of tumor induced phosphopenic osteomalacia are presented. An algorithm for examining patients with suspected of this disease is described, taking into account the expression of somatostatin transmembrane receptors on the surface of a mesenchymal phosphaturic tumor.

Conclusion. One of the rarest causes of specific back pain is osteomalacia, which can be caused by various diseases, for example, a tumor secreting FGF23. The complexity of the diagnosis lies in the non-specificity of clinical manifestations – generalized myalgia and myopathy, ossalgia, pathological fractures, etc. Timely diagnosis and radical treatment makes it possible to achieve stable remission with complete leveling of symptoms, therefore surgical excision of the tumor is the "gold" standard of therapy.

Keywords: osteomalacia, hypophosphatemia, hypophosphatemic osteomalacia, tumor-induced osteomalacia, fibroblast growth factor-23, fracture, ankylosing spondylitis, sacroiliitis, axial spondyloarthritis, fractures of lateral sacral masses

For citation: Kondrashov A.A., Klimenko A.A., Andriyashkina D.Yu., Sahakian Yu.M. Phosphopenic osteomalacia of tumor genesis under the mask of ankylosing spondylitis. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(2):38–47. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-2-K718>

Введение

Боль в спине является одной из самых частых причин обращения к врачу и ведущей причиной нетрудоспособности как у молодых, так и у пожилых лиц во всем мире. Важно отметить, что последние 25 лет констатируется увеличение распространенности боли в спине у лиц молодого возраста, что обуславливает высокую значимость ранней диагностики и лечения данной патологии [1–3].

Самой частой причиной (около 85–95 %) хронической боли в спине остается неспецифическая скелетно-мышечная боль, когда источником болевого импульса служат патологические изменения в межпозвонковом диске, фасеточных суставах позвоночника и крестцово-подвздошных сочленениях, мышцах, их связках и сухожилиях. Не стоит забывать о более редких специфических причинах дорсалгии, таких как переломы, опухоли, воспалительные процессы, эндокринопатии и др. [4].

Ранняя верификация специфических причин хронической боли в спине составляет наиболее сложную задачу для клинициста, так как требуется подробный сбор анамнестических данных, тщательный физикальный осмотр и всестороннее лабораторно-инструментальное обследование, включающее разнообразные визуализирующие методики – рентгенографию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), скintiграфию и др. – и тесты на специфические лабораторные маркеры.

Развитие остеомалации (ОМ) – одна из редких причин хронической боли в спине. Это метаболическое

системное заболевание костной ткани, характеризующееся нарушением минерализации костного матрикса [5]. ОМ относят к полиэтиологическим заболеваниям, основными причинами которого являются дефицит витамина D, синдром мальабсорбции, заболевания парашитовидных желез и почек, воздействие различных лекарственных средств и химических соединений, а также редкие врожденные заболевания. Одной из самых редких причин ОМ считается приобретенная фосфопеническая (ФП) ОМ, вызванная наличием опухоли, секретирующей фактор роста фибробластов-23 (ФРФ23).

На момент написания статьи, согласно анализу международных поисковых баз (PubMed, MEDLINE, ELSEVIER) на 2024 г., описано около 1979 клинических случаев фосфопенической остеомалации, опубликованных в 769 медицинских статьях. В Российской Федерации представлены единичные клинические наблюдения данной нозологии, что подчеркивает редкость этого паранеопластического синдрома и ценность данного клинического описания.

Описание случая

Пациент X. 31 года в ноябре 2019 г. обратился на кафедру факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова с жалобами на боль в нижней части спины, в том числе в покое, усиливающуюся при любом неловком движении, с иррадиацией в правую нижнюю конечность, боль в стопах, невозможность встать со стула без помощи рук. Из анамнеза известно, что в течение последних нескольких лет пациент отмечал рецидивирующую боль



Рис. 1. Рентгенограмма крестцово-подвздошных сочленений пациента X. (февраль 2019 г.): двусторонний сакроилеит III стадии слева и IV стадии справа

Fig. 1. Radiograph of sacroiliac joints of patient X. (February 2019): stage III bilateral sacroiliitis on the left and stage IV on the right

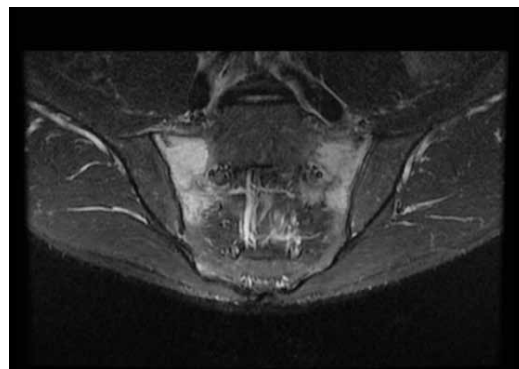


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма крестцово-подвздошных сочленений пациента X. (апрель 2019 г.): массивные зоны повышения магнитно-резонансного сигнала (костный отек) в боковых массах крестца с обеих сторон

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints of patient X. (April 2019): massive signal elevation (bone edema) in lateral masses of the sacrum on both sides

в грудной клетке воспалительного характера. После падения с велосипеда в августе 2018 г. появилась и постепенно стала усиливаться боль в нижней части спины с ограничением подвижности в ней. В течение последующих 6 мес пациент наблюдался у невролога с люмбагией, проводилось лечение миорелаксантами, препаратами витаминов группы В без положительной динамики. В апреле 2019 г. в связи с сохраняющимися жалобами на боль в нижней части спины пациент X. направлен на консультацию к ревматологу, заподозрен аксиальный спондилоартрит (аксСпА). По результатам проведенного обследования не выявлено повышения острофазовых показателей: скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ), носительства HLA-B27, также была исключена урогенитальная и кишечная инфекции, воспалительное заболевание кишечника. По данным рентгенографии крестцово-подвздошных сочленений (КПС) от февраля 2019 г. выявлены признаки двустороннего сакроилеита (IV стадия справа и III стадия слева) (рис. 1).

Согласно результатам проведенной МРТ КПС от апреля 2019 г. — визуализирован массивный костный отек боковых масс крестца (рис. 2). Таким образом, ревматологом установлен диагноз «анкилозирующий спондилит (АС), развернутая стадия, HLA-B27 неассоциированный, двусторонний сакроилеит III, IV стадии, распространенные энтезопатии», рекомендован прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) длительно. Однако в течение 6 мес на фоне проводимой терапии пациент не отметил положительной динамики. В ноябре 2019 г. в связи с сохраняющейся болью в спине обратился за консультацией на кафедру.

При физикальном осмотре наклоны тела вперед резко ограничены, симптом Томайера — 50 см, модифицированный тест Шобера — 3 см, симптомы Кушеlevского положительные с обеих сторон, при движении в тазобедренных суставах (отведение и приведение) отмечается боль в области крестца, при этом расстояние между

внутренними лодыжками — 128 см, объем движений в шейном отделе позвоночника сохранен, боковое сгибание — 26 и 27 см справа и слева соответственно, пальпация грушевидных мышц безболезненна.

При повторном проведении МРТ КПС от апреля 2019 г. обращали на себя внимание наличие двусторонних линий стресс-перелома крестца, признаков трабекулярного отека только в боковых массах крестца и отсутствие остеоита в подвздошных костях, а также синовита в КПС, что не характерно для аксСпА. С целью динамического наблюдения МРТ КПС выполнена повторно (ноябрь 2019 г.) (рис. 3): отмечена положительная динамика в виде значительного уменьшения площади и степени выраженности трабекулярного отека боковых масс крестца; на фоне отека имеются линии перелома с 2 сторон, проходящие параллельно плоскости КПС (1,4 см справа и 5,0 см слева), признаки кистовидной перестройки костной ткани по типу крупноочагового остеопороза (1,1 × 0,7 × 1,3 см).

Для уточнения характера изменений в костной ткани проведена КТ КПС с 3D-моделированием, по результатам которой выявлены схожие изменения (рис. 4).

При выполнении МРТ поясничного отдела позвоночника, в том числе в режиме STIR (Short Tau Inversion Recovery — инверсия-восстановление спинного эха), данных о наличии активного или хронического спондилита получено не было (рис. 5).

Повторный анализ на уровень маркеров системного и аутоиммунного воспаления также не выявил отклонений, однако отмечалось превышение уровня некоторых маркеров костной резорбции (щелочной фосфатазы, увеличение соотношения дезоксипиридинолина к креатинину в моче), в то время как остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена 1-го типа (beta-Cross laps), паратиреоидный гормон (ПТГ), уровень общего и ионизированного кальция находились в пределах референсных значений (табл. 1). С учетом того, что крестец — довольно

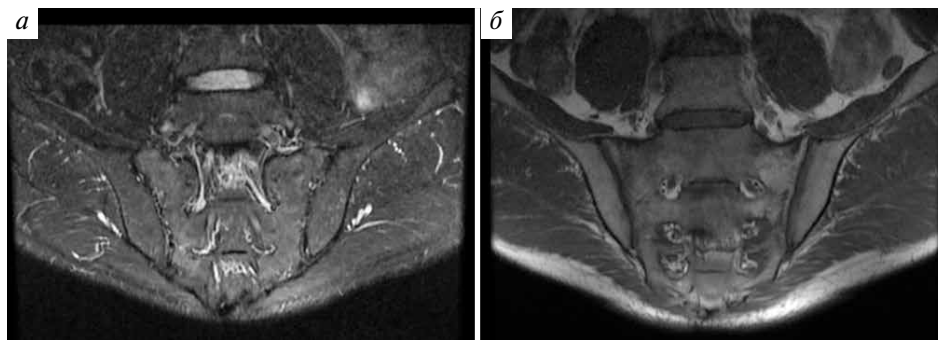


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма крестцово-подвздошных сочленений пациента X. (ноябрь 2019 г.): а — положительная динамика в виде значительного уменьшения площади и степени выраженности трабекулярного отека боковых масс крестца; б — линии перелома с 2 сторон, проходящие параллельно плоскости крестцово-подвздошных сочленений (1,4 см справа и 5,0 см слева), признаки кистозной перестройки костной ткани по типу крупноклеточного остеопороза (1,1 × 0,7 × 1,3 см)

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints of patient X. (November 2019): a — positive dynamics in the form of significant decrease in the area and severity of trabecular edema of lateral masses of the sacrum; б — fracture lines are described on 2 sides, passing parallel to plane of the sacroiliac joints (1.4 cm on the right and 5.0 cm on the left), signs of cystic restructuring of bone tissue according to the type of large-cell osteoporosis (1.1 × 0.7 × 1.3 cm)

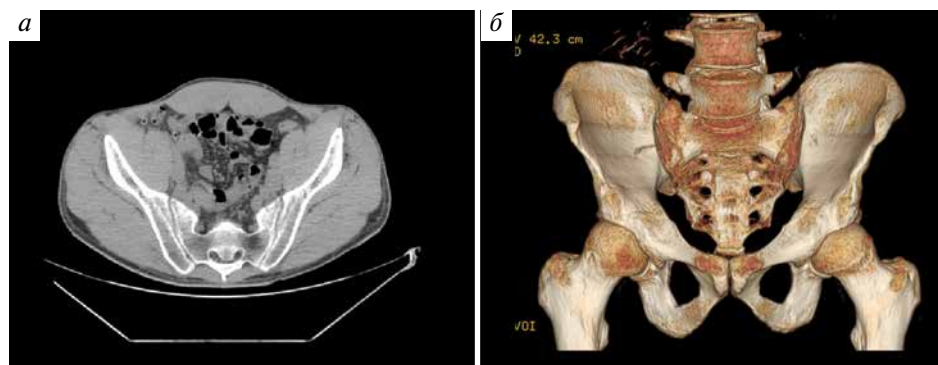


Рис. 4. Компьютерная томограмма (а) крестцово-подвздошных сочленений пациента X. с 3D-моделированием (б) (январь 2020 г.)

Fig. 4. Computed tomogram (a) of sacroiliac joints of patient X with 3D modeling (б) (January 2020)

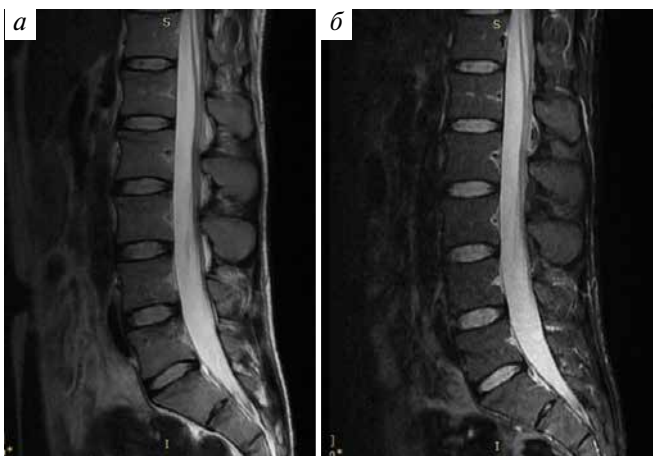


Рис. 5. Магнитно-резонансная томограмма поясничного отдела позвоночника пациента X. (январь 2020 г.): а — T2-взвешенный режим, б — STIR-режим

Fig. 5. Lumbar spine magnetic resonance imaging of patient X (January 2020): a — T2-weighted regimen, б — STIR regimen

необычная локализация стресс-переломов для молодого мужчины без факторов риска, а также наличия боли в грудной клетке и изменения в анализах крови было принято решение о проведении остеосцинтиграфии, по результатам которой выявлены признаки диффузного повышения костного метаболизма с наличием множественных переломов ребер, поперечного отростка L₅ слева, стресс-перелома крестца; данных о сакроилеите не получено (рис. 6).

Выявленные изменения не позволили достоверно исключить гематологические заболевания, в связи с чем пациент направлен на консультацию к гематологу в НМИЦ гематологии Минздрава России, где были исключены парапротеинемические гемобластозы (множественная миелома) и миелопролиферативные заболевания. Дальнейший анализ сцинтиграфии требовал исключения накопления радиофармпрепарата в очагах псевдопереломов — зонах Лоозера (Looser), характерных для ОМ.

Дифференциальный диагноз при ОМ включает в себя достаточно широкий спектр заболеваний, в том числе опухоль-индуцированную ОМ, лабораторными признаками

Таблица 1. Показатели лабораторного обследования пациента X. в динамике

Table 1. Indicators of laboratory examination of patient X. in dynamics

Показатель Parameter	Апрель 2019 г. April 2019	Январь 2020 г. January 2020	Октябрь 2020 г. October 2020	Норма Norm
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	1,8	3,0	—	0–5
Общий кальций, ммоль/л Total calcium, mmol/L	—	2,37	—	2,20–2,55
Ионизированный кальций, ммоль/л Ionized calcium, mmol/L	—	1,24	—	1,16–1,32
Фосфор, ммоль/л Phosphorus, mmol/L	—	—	0,49	0,81–1,45
Щелочная фосфатаза, Ед/л Alkaline phosphatase, U/L	—	—	180	40–130
ПТГ, пг/мл PTH, pg/mL	—	36	—	15–65
Витамин D3, нг/мл Vitamin D3, ng/mL	—	—	47,9	30–160
Beta-Cross laps, нг/мл Beta-Cross laps, ng/mL	—	0,21	—	0–0,573
Остеокальцин, нг/мл Osteocalcin, ng/mL	—	15,3	—	11,0–43,0
ДПИД/креатинин в моче, мМ/мМ CRE Urine DPD/creatinine mM/mM CRE	—	10,3	—	2,3–5,4
Фосфор в суточной моче, ммоль/сут Phosphorus in daily urine, mmol/day	—	—	53	12,90–42,00

Примечание. ДПИД – дезоксипиридинолин, ПТГ – паратиреоидный гормон, CRE – креатинин, beta-Cross laps – C-терминальный телопептид коллагена I-го типа.

Note. DPD – deoxypyridinoline, PTH – parathyroid hormone, CRE – creatinine, beta-Cross laps – C-terminal type 1 collagen telopeptide.

которой являются снижение уровня фосфора в крови, повышение выделения фосфора с мочой, снижение уровня биологически активной формы витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$).

Пациенту проведена повторная оценка показателей фосфорно-кальциевого обмена – отклонений в сывороточном уровне кальция, ПТГ и витамина D в крови не выявлено, уровень фосфора в сыворотке крови оказался резко сниженным (0,49 ммоль/л), а в суточной моче – повышенным (см. табл. 1).

С учетом молодого возраста пациента, найденных гипофосфатемии и гиперфосфатурии, нормального значения ПТГ диагностический поиск был направлен на исключение опухоли, секретирующей ФРФ23. С учетом особенностей визуализации подобных опухолей пациент был направлен в ГНЦ РФ НМИЦ эндокринологии для проведения однофотонной эмиссионной КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -текстротидом. По результатам проведенного исследования образование найдено не было. Однако, принимая во внимание то, что мезенхимальная фосфатурическая опухоль может экспрессировать на своей поверхности другие соматоста-

тиновые трансмембранные рецепторы, для которых специфичен, в частности, препарат DOTA-NOC, меченный галлием-68 (^{68}Ga -DOTA-NOC), – пациент был обследован в НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России в Санкт-Петербурге, где было возможно выполнение данного исследования. В результате визуализирован очаг гиперфиксации радиофармпрепарата в мягких тканях подошвенной поверхности левой стопы.

В связи с полученными результатами пациент направлен в НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова для дообследования и выбора тактики последующего лечения. Для более четкой визуализации проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) левой стопы, при котором выявлено объемное образование, подозрительное на опухоль с патологической васкуляризацией (рис. 7).

В ноябре 2020 г. проведена МРТ левого голеностопного сустава (рис. 8), где также визуализировалось опухолевое образование, локализирующееся в мягких тканях подошвенной области левой стопы на уровне дистальных метадиафизов II, III плюсневых костей, над сухожилиями

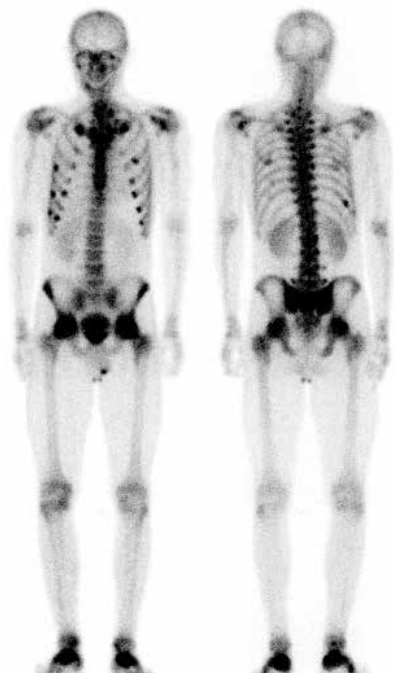


Рис. 6. Сцинтиграфия скелета пациента X. (январь 2020 г.). Признаки диффузного повышения костного метаболизма с наличием множественных переломов ребер, поперечного отростка L5 слева, стресс-перелома крестца; данных о сакроилеите не получено

Fig. 6. Scintigraphy of the skeleton of patient H. (January 2020). Signs of diffuse increase in bone metabolism with the presence of multiple rib fractures, transverse process L5 on the left, stress fracture of the sacrum; no data on sacroiliitis received

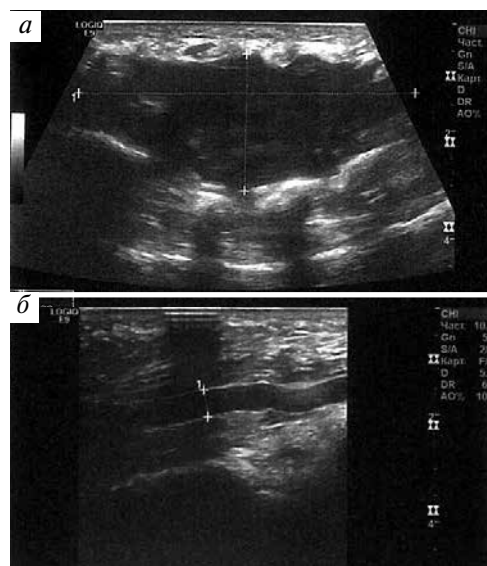


Рис. 7. Снимки ультразвукового исследования левой стопы пациента X.: а — на уровне плюсневых костей в 9 мм от поверхности кожи гипо-эхогенная неоднородная структура (объемное образование) с неровными контурами (размерами приблизительно $5,6 \times 2,5 \times 4,5$ см); б — цветное доплеровское картирование: одиночный периферически расположенный локус кровотока, от пятки к структуре идет расширенная (0,5 см) вена

Fig. 7. Images of ultrasound examination of the left foot of patient X: a — at the level of the metatarsal bones 9 mm from the skin surface, a hypoechoic heterogeneous structure (volumetric formation) with uneven contours (dimensions approximately $5.6 \times 2.5 \times 4.5$ cm); б — color Doppler mapping: a single peripherally located locus of blood flow, from the heel to the structure there is an extended (0.5 cm) vein



Рис. 8. Магнитно-резонансные томограммы левой стопы пациента X. (ноябрь 2020 г.): в мягких тканях подошвенной области левой стопы на уровне дистальных метадифизов II и III плюсневых костей над сухожилиями сгибателей пальцев, между мышечными пучками определяется дополнительное образование неправильной формы с четкими контурами (размеры до $33 \times 42 \times 32$ мм)

Fig. 8. Magnetic resonance imaging of patient X's left foot (November 2020): in soft tissues of the plantar region of the left foot, at the level of distal metatarsal metadiaphyses II and III of the metatarsal bones above the tendons of fingers flexors an additional irregular formation with clear contours is determined between the muscle bundles (dimensions up to $33 \times 42 \times 32$ mm)

сгибателей пальцев. Было рекомендовано в первую очередь исключить мезенхимальную фосфат-продуцирующую опухоль, проведя биопсию образования.

Операция по иссечению опухоли с сохранением целостности невралжных структур и сухожилий выполнена 26 ноября 2020 г. При динамическом наблюдении за пациентом через 3 нед после хирургического лечения отмечалось быстрое улучшение самочувствия: боль в спине и ребрах не беспокоила, в анализах крови — нормализация уровня фосфора.

Описание гистологической картины и результаты иммуногистохимического исследования подтвердили продуцирующую ФРФ23 опухоль, что позволило окончательно сформулировать клинический диагноз «мезенхимальная фосфатурическая опухоль левой стопы (оперативное вмешательство от 26.11.2020), вторичная фосфатемическая опухоль-индуцированная остеомалиция, осложненная множественными переломами костей».

Рекомендации по лечению включали назначение препаратов кальция и активных метаболитов витамина D.

Спустя несколько лет после проведенного оперативного лечения отмечается полная ремиссия заболевания, сопровождающаяся регрессом всех клинико-лабораторных нарушений, — пациент ведет активный образ жизни, занимается спортом, чувствует себя удовлетворительно.

Обсуждение

Основой развития онкогенной остеомалиции является гиперсекреция опухолью ФРФ23, который является одним из основных регуляторов фосфорно-кальциевого обмена. В физиологических условиях активация секреции ФРФ23 в остеоцитах происходит под воздействием повышенного уровня внеклеточного фосфата, однако некоторые опухоли имеют возможность синтезировать ФРФ23, минуя нормальную регуляцию, что создает неконтролируемые эктопические очаги секреции. Основой эффекта ФРФ23 является развитие фосфатурии, которая связана со снижением реабсорбции фосфатов за счет действия на натрий-фосфат-котранспортеры (NaPi2a и NaPi2c) в проксимальных извитых канальцах [6, 7]. Также ФРФ23 снижает концентрацию кальцитриола за счет ингибирования 1 α -гидроксилазы и активации 24-гидроксилазы, что приводит к накоплению неактивной формы витамина D3 [6].

Из-за чрезмерной продукции ФРФ23 опухолью происходит развитие стойких гиперфосфатурии и гипофосфатемии, что приводит к нарушению минерализации костной ткани и в итоге к развитию остеомалиции.

ФП ОМ относится к редкому виду паранеопластических синдромов: на момент публикации статьи, по данным N. Álvarez-Rivas и соавт. [8], в мировой литературе описано около 1979 пациентов с этим заболеванием. Согласно метаанализу эпидемиологические гендерные различия в заболеваемости были несущественными (56,6 %

у мужчин и 43,4 % у женщин). Однако отмечались различия в преимущественной локализации опухоли — у мужчин чаще в нижних конечностях, у женщин — в голове [8]. Результаты совпадают с нашим клиническим наблюдением (опухоль локализовалась в стопе). Реже опухоль располагается в мягких тканях шеи, верхних конечностях, грудной клетке и брюшной полости, позвоночнике. Наиболее часто опухоли, продуцирующие ФРФ23, выявляются у пациентов среднего возраста (40–55 лет), в любом другом возрасте данный паранеопластический синдром развивается реже [9].

Клинические проявления гиперсекреции ФРФ23 обусловлены преимущественно развитием гипофосфатемии, в меньшей степени — локализацией опухоли. Ранними признаками ФП ОМ выступают генерализованные миалгии и миопатии, которые могут персистировать месяцы и годы [9]. При длительно существующей гипофосфатемии происходит развитие оссалгий, встречающихся у большинства больных. Метаболические нарушения со стороны скелета нередко (у 79 % пациентов) сопровождаются патологическими переломами, наиболее часто (до 50 %) затрагивают бедренную кость, реже — позвонки. Тяжелое и длительное течение остеомалиции может приводить к развитию деформации скелета: деформации грудной клетки и костей таза, искривлению позвоночника и длинных трубчатых костей. Внескелетными проявлениями гиперсекреции ФРФ23 являются нефрокальциноз и нефролитиаз в результате хронической гиперфосфатурии.

Наличие неспецифических симптомов выступает, с одной стороны, значимой причиной поздней диагностики ФП ОМ, а с другой — часто приводит к ложной диагностике другого заболевания. Так, по данным литературы, первоначально в 95 % случаев ставится диагноз заболевания опорно-двигательного аппарата (межпозвонковой грыжи, спондилоартрита и других артритов, остеопороза, костных метастазов). В связи с этим от клинической манифестации до постановки диагноза проходит не менее 4–8 лет [10]. Особенности манифестации заболевания у нашего пациента являлись развитие хронической боли в нижней части спины, нарушение подвижности в этой области, что не относится к обычным ранним признакам ФП ОМ. Мужской пол, молодой возраст, наличие боли в нижней части спины воспалительного ритма у пациента моложе 40 лет, хороший эффект от НПВП и рентгенологические признаки двустороннего сакроилеита в первую очередь «настраивают» на диагноз АС. В метаанализе N. Álvarez-Rivas и соавт. акцентируется внимание на гипердиагностике ревматических заболеваний у пациентов с опухолью-индуцированной остеомалицией (ОИОМ) [8]. Так, у 157 пациентов изначально был установлен диагноз ревматического заболевания, при этом спондилоартриты (включая АС) составляли 26,3 % от общего числа диагнозов, причем в мужской популяции спондилоартрит наряду с остеопорозом был самым распространенным ошибочным диагнозом [8].

И хотя данные анамнеза и результаты инструментального обследования соответствовали классификационным критериям для аксСпА Международного общества по оценке спондилоартрита (Assessments of SpondyloArthritis International Society, ASAS), более детальный анализ клинической картины в целом, а именно: отсутствие HLA-B27 в крови, лабораторных маркеров воспаления, а также более детальное изучение МРТ КПС дали основание поставить диагноз АС под сомнение [11].

Несвоевременная постановка диагноза также связана с отсутствием рутинного выполнения анализа крови на фосфор как одного из показателей фосфорно-кальциевого обмена. Именно его определение стало решающим в дальнейшем для диагностики заболевания. Согласно данным N. Álvarez-Rivas и соавт., уровень фосфатов в сыворотке крови был снижен у абсолютного большинства (99,8 %) пациентов и составил $1,5 (\pm 0,4)$ мг/дл, уровень сывороточного кальция чаще (84,5 % случаев) был нормальным, щелочная фосфатаза — чаще (94,9 % случаев) повышенной [8]. К лабораторным изменениям, которые характерны для ОИОМ, у нашего пациента относятся гипофосфатемия, гиперфосфатурия и повышение активности щелочной фосфатазы, что полностью совпадает с «классическими» лабораторными проявлениями ФП ОМ.

Важнейшей частью диагностики ОИОМ является оценка потери фосфора с мочой, ее позволяет оценить индекс реабсорбции фосфора (тубулярная реабсорбция фосфатов — Tubular Reabsorption Of Phosphates, TRP). В норме TRP должен составлять 85–95 % [12]. При гиперсекреции ФРФ23 фосфор активно экскретируется с мочой, и TRP составляет менее 85 %. В нашем случае TRP не оценивался, факт гиперфосфатурии был подтвержден анализом фосфора в суточной моче. Надо отметить, что определение уровня ФРФ23 в крови не является приоритетным в диагностике заболевания, так как этот пептид крайне нестойкий и распадается в течение 15–20 мин после забора крови, поэтому у ряда больных уровень ФРФ23 не повышается [13].

После подтверждения наличия ФП ОМ необходимо исключить наследственные причины нарушения обмена ФРФ23. Наиболее распространенные варианты наследственных синдромов — влияющие на экспрессию гена ФРФ23 мутации (врожденный рахит с мутациями в генах *FGF23*, *DMP-1*, *ENPP1*, *PHEX*). Если наследственные синдромы не подтверждены молекулярно-генетическим обследованием, рекомендуется начать топический поиск новообразования.

Диагностические трудности представляет определение локализации опухоли. Это связано, с одной стороны, с небольшими размерами новообразования, с другой — с неспецифичностью жалоб пациента. Для обнаружения опухоли важны практически все этапы диагностики — от общего осмотра до проведения

различных вариантов КТ, в том числе с использованием радиоактивных препаратов. Начинать следует с метода визуализации для выявления потенциальных опухолей с последующей анатомической визуализацией в областях основного поглощения для более точной локализации и определения характеристик опухоли [14]. В этом контексте технология функциональной сцинтиграфии с использованием радиофармпрепаратов, чувствительных к соматостатиновым рецепторам 2А типа, заметно облегчает установление локализации опухоли. Результаты недавнего анализа, проведенного Y. Jiang и соавт., показали, что в выявлении ОИОМ методы визуализации на основе рецепторов соматостатина превосходили позитронно-эмиссионную КТ (ПЭТ-КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой, а ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-чувствительным к соматостатиновым рецепторам более точна, чем однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ) с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом [15]. В нашем наблюдении мы использовали поэтапную диагностику, выполнив сначала сцинтиграфию скелета, а в дальнейшем — ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом, которая оказалась у нашего пациента неэффективной, очевидно, в связи с пониженной экспрессией соматостатиновых рецепторов 2А типа. По данным литературы, 21 % фосфатурических опухолей не имеют соматостатиновых рецепторов 2А типа, что затрудняет диагностику, требуя дополнительных инструментальных обследований [16]. В связи с отрицательным результатом ОФЭКТ была проведена ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTANOC, с помощью которой удалось локализовать опухоль в левой стопе.

После определения локализации опухоли, индуцирующей остеомаляцию, показана резекция новообразования, которая является предпочтительным методом лечения. Следует обратить внимание на удаление новообразования с широкими краями, поскольку даже доброкачественная опухоль не инкапсулируется, а растет с инфильтрацией в окружающие ткани; кроме того, могут возникнуть локальный рецидив, мультифокальность и/или отдаленное метастазирование [17]. Рецидивирование опухолевого процесса после оперативного лечения, по некоторым данным, достигает 57 %, что обуславливает важность регулярного послеоперационного исследования уровня сывороточного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, креатинина и ПТГ [17]. В представленном клиническом наблюдении резекция опухоли оказалась эффективным методом лечения, что подтверждается положительной клинико-лабораторной динамикой.

По данным метаанализа N. Álvarez-Rivas и соавт., большинство (81,2 %) опухолей гистологически представлены доброкачественными фосфатурическими мезенхимальными образованиями, что совпадает с нашим клиническим наблюдением. Редкими гистологическими вариантами фосфатурических опухолей были: гемангиоперицитомы (6,3 %), гигантоклеточные опухоли (1,8 %), доброкачественные опухоли костей (1,6 %), костные саркомы (0,9 %) и др. У 1,7 % пациентов

опухоль была злокачественной [8]. Однако при обстоятельствах, ограничивающих возможность применения оперативного лечения (например, отказ пациента от операции, мультифокальность образований или наличие тяжелой сопутствующей патологии), могут быть использованы альтернативные или дополняющие методы лечения. Рекомендуется прием фосфатных добавок в дозе от 20 до 40 мг на 1 кг массы пациента в сутки (1–3 г/сут для взрослых), кальцитриола (доза – от 1 до 3 мкг/сут) [18, 19].

Перспективным методом лечения ФП ОМ является использование препарата бурсумаб (полностью человеческое моноклональное антитело к ФРФ23), который доказал свою эффективность и безопасность у данной группы пациентов, и ингибитора рецепторов ФРФ 1–4-го типов – Pan-FGFR, BGJ398 – интигра-тиниба. В России указанные препараты в настоящий момент не зарегистрированы.

Заключение

Таким образом, клиническое наблюдение иллюстрирует трудность диагностики причины специфической боли в спине: изначально установленный диагноз ревматического заболевания, отсутствие специфических клинических признаков остеомалиции, несвоевременное исследование сывороточного фосфата отсрочили постановку правильного диагноза. После подтверждения факта остеомалиции потребовалось малодоступное и высокотехнологическое инструментальное дообследование для определения локализации и верификации типа опухоли. Проведенное хирургическое лечение в нашем случае оказалось эффективным и привело к полной ремиссии основного заболевания. Повышение осведомленности врачей о такой редкой причине боли в спине, как онкогенная остеомалиция, позволит сократить время до установления правильного диагноза и назначения лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Климов Л.В., Акарачкова Е.С., Клименко А.А. и др. Боль в спине у взрослых. Клиническое руководство. М.: Изд-е Международного общества по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств, 2024. Klimov L.V., Akarachkova E.S., Klimenko A.A. et al. Back pain in adults. Clinical guidelines. Moscow: Izd-e Mezhdunarodnogo obshchestva po izucheniyu i effektivnomu kontrolyu stressa i svyazannyh s nim rasstroystv., 2024. (In Russ.).
2. Правдюк Н.Г., Шостак Н.А., Новикова А.В. Боль в спине у молодых: клинко-инструментальная характеристика с учетом отдаленных наблюдений. Лечебное дело 2021;(3):81–93. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12363 Pravdyuk N.G., Shostak N.A., Novikova A.V. Back pain in young people: clinical and instrumental features considering long-term observations. Lechebnoe delo = Medical Business 2021;3:81–93. (In Russ.). DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12363
3. Hurwitz E.L., Randhawa K., Yu H. et al. The Global Spine Care Initiative: a summary of the global burden of low back and neck pain studies. Eur Spine J 2018;27(6):796–801. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9
4. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. The Lancet 2017;389(10070):736–47. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9
5. Bhatt A.A., Mathews S.S., Kumari A. et al. Tumour-induced osteomalacia. Hong Kong Med J 2014;20(4):350.e1–2. DOI: 10.12809/hkmj133981
6. Takashi Y., Kosako H., Sawatubashi S. et al. Activation of unliganded FGF receptor by extracellular phosphate potentiates proteolytic protection of FGF23 by its O-glycosylation. Proc Natl Acad Sci USA 2019;116(23):11418–27. DOI: 10.1073/pnas.1815166116
7. Rhee Y., Bivi N., Farrow E. et al. Parathyroid hormone receptor signaling in osteocytes increases the expression of fibroblast growth factor-23 in vitro and in vivo. Bone 2011;49(4):636–43. DOI: 10.1016/j.bone.2011.06.025
8. Álvarez-Rivas N., Lugo-Rodríguez G., Maneiro J.R. et al. Tumor-induced osteomalacia: A systematic literature review. Bone Reports 2024;21:101772. DOI: 10.1016/j.bonr.2024.101772
9. Folpe A.L., Fanburg-Smith J.C., Billings S.D. et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. Am J Surg Pathol 2004;28(1):1–30. DOI: 10.1097/00000478-200401000-00001.
10. Гронская С.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Клинические проявления, принципы диагностики и лечения фосфатурических мезенхимальных опухолей, секретирующих фактор роста фибробластов 23: результаты наблюдения 40 случаев. Проблемы эндокринологии 2023;69(5):25–38. DOI: https://doi.org/10.14341/probl13221 Gronskeya S.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. et al. Clinical features, diagnostics and treatment of FGF23 secreting tumors: series of 40 clinical cases. Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology 2023;69(5):25–38. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.14341/probl13221
11. Sieper J., Van Der Heijde D., Landewe R. et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Annals of the Rheumatic Diseases 2009;68(6):784–8. DOI: 10.1136/ard.2008.101501
12. Chong W.H., Molinolo A.A., Chen C.C. et al. Tumor-induced osteomalacia. Endocr Relat Cancer 2011;18(3):R53–77. DOI: 10.1530/ERC-11-0006
13. Hana T., Tanaka S., Nakatomi H. et al. Definitive surgical treatment of osteomalacia induced by skull base tumor and determination of the half-life of serum fibroblast growth factor 23. Endocr J 2017;64(10):1033–9. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0177
14. Brandi M.L., Clunie G.P.R., Houillier P. et al. Challenges in the management of tumor-induced osteomalacia (TIO). Bone 2021;152:116064. DOI: 10.1016/j.bone.2021.116064
15. Jiang Y., Hou G., Cheng W. Performance of 68Ga-DOTA-SST PET/CT, octreoscan SPECT/CT and 18F-FDG PET/CT in the detection of culprit tumors causing osteomalacia: a meta-analysis. Nucl Med Commun 2020;41(4):370–6. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001163

16. Гронская С.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. ФРФ23-индуцированная остеомаляция опухолевого генеза. Проблемы эндокринологии 2022;68(5):56–66. DOI: 10.14341/probl13130
Gronskaya S.A., Belaya Zh.E., Melnichenko G.A. FGF23 tumor induced osteomalacia. Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology 2022;68(5):56–66. (In Russ.). DOI: 10.14341/probl13130
17. Minisola S., Fukumoto S., Xia W. et al. Tumor-induced osteomalacia: a comprehensive review. Endocr Rev 2023;44(2):323–53. DOI:10.1210/endrev/bnac026
18. Jiang Y., Li X., Huo L. et al. Consensus on clinical management of tumor-induced osteomalacia. Chin Med J (Engl) 2021;134(11):1264–6. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001448
19. Huang Q.L., Feig D.S., Blackstein M.E. Development of tertiary hyperparathyroidism after phosphate supplementation in oncogenic osteomalacia. J Endocrinol Investp 2000;23(4):263–7. DOI: 10.1007/BF03343720

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

А.А. Кондрашов, А.А. Клименко: наблюдение и описание случая заболевания, представленного в статье, концепция работы, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование и утверждение окончательного текста статьи;

Д.Ю. Андрияшкина, Ю.М. Саакян: подбор и анализ литературы, написание текста.

Authors' contributions

All authors have made significant contribution to preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

A.A. Kondrashov, A.A. Klimenko: observation and description of the case presented in the article, concept of work, collection and processing of material, text writing, editing and approval of the final text of the article;

D.Yu. Andriyashkina, Yu.M. Sahakyan: selection and analysis of literature, text writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Кондрашов / A.A. Kondrashov: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>

А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Д.Ю. Андрияшкина / D.Yu. Andriyashkina: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>

Ю.М. Саакян / Yu.M. Sahakyan: <https://orcid.org/0000-0002-0457-8921>

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. А.А. Клименко является заместителем главного редактора журнала «Клиницист» с 2023 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest. A. Klimenko has been the deputy editor-in-chief of the “Clinician” journal since 2023, but is not related to the decision to publish the article.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was done without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.