

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СОСТОЯНИЕ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ МЭН1-АССОЦИИРОВАННОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА



© С.В. Пылина*, А.К. Еремкина, Е.И. Ким, А.Р. Елфимова, А.М. Горбачева, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. МЭН1-ассоциированный гиперпаратиреоз (мПГПТ) — редкая наследственная форма первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), развивающаяся вследствие герминальной мутации в гене *MEN1*. Доступные данные об особенностях костного обмена в данной группе скудны и противоречивы, что обусловлено орфанный природой заболевания, недостаточной выявляемостью заболевания ввиду ограниченности применения генетического скрининга и неоднородностью оцениваемых выборок.

ЦЕЛЬ. Изучить фенотипические особенности верифицированного МЭН1-ассоциированного ПГПТ, включая опосредованные им костные нарушения, в популяции пациентов Всероссийского онлайн-регистра

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено всероссийское, многоцентровое, неинтервенционное, наблюдательное, одномоментное исследование особенностей костного метаболизма в группе генетически верифицированного мПГПТ (N=86) и спорадического гиперпаратиреоза (сПГПТ) (N=3599) в активной фазе ПГПТ. Оценивались основные показатели кальциево-фосфорного обмена, а также минеральная плотность костной ткани (МПК) по Z-критерию в поясничном отделе позвоночника, бедренной и лучевой костях.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По данным Всероссийского регистра, пациенты с мПГПТ имеют сопоставимые со спорадической формой заболевания параметры кальций-фосфорного обмена при более высоком уровне общего кальция ($p=0,019$) и более низком — ионизированного кальция ($p=0,010$). Частота изолированных костных осложнений (38 против 27%; $p=0,081$) и патологии почек (16 против 18%; $p=0,086$) сопоставима в обеих группах. К особенностям костного фенотипа при мПГПТ, после исключения возраст-ассоциированных факторов, относится большая частота снижения МПК относительно возрастных значений в шейке бедренной кости ($p=0,009$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По данным Всероссийского регистра, пациенты с мПГПТ по сравнению с пациентами со сПГПТ характеризуются сопоставимыми отклонениями в показателях фосфорно-кальциевого обмена, за исключением общего и ионизированного кальция, а также сопоставимой частотой костных и висцеральных осложнений. В подгруппе молодых пациентов с мПГПТ отмечены большая частота снижения МПК относительно возрастных значений в шейке бедренной кости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа; минеральная плотность костной ткани.

PHENOTYPIC FEATURES AND BONE METABOLISM IN MEN1-RELATED HYPERPARATHYROIDISM ACCORDING TO THE RUSSIAN REGISTRY OF HYPERPARATHYROIDISM

© Svetlana V. Pylina*, Anna K. Eremkina, Ekaterina I. Kim, Alina R. Elfimova, Anna M. Gorbacheva, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: MEN1-related hyperparathyroidism (mPHPT) is a rare inherited form of primary hyperparathyroidism (PHPT) that is caused by a germline mutation in the *MEN1* gene. The available data on bone phenotypes in mPHPT are scarce and contradictory due to the orphan nature of the disease, the under-recognition of the disease due to the limited use of genetic screening, and the heterogeneity of the samples evaluated.

AIM: To evaluate the phenotypic features of verified MEN1-associated primary hyperparathyroidism, including associated bone complications, according to data from Russian register of primary hyperparathyroidism

MATERIALS AND METHODS: A nationwide, multicenter, non-interventional, observational, cross-sectional study was conducted to investigate the characteristics of bone metabolism in a group of verified mPHPT (N=86) and sporadic hyperparathyroidism (sPHPT) (N=3599) in the active phase of PHPT. The main parameters of calcium-phosphorus metabolism were evaluated, as well as bone mineral density (BMD) using the Z-score in the lumbar spine, femur, and radius.

RESULTS: According to the Russian registry of hyperparathyroidism, patients with mPHPT have the same parameters of calcium-phosphorus metabolism as the sporadic form of the disease, with higher levels of total ($p=0.019$) and the lower level of ionized calcium ($p=0.010$). The prevalence of isolated bone complications (38% vs. 27%; $p=0.081$) and renal pathology (16% vs. 18%; $p=0.086$) was comparable in both groups. After exclusion of age-related factors, the bone phenotype of mPHPT is characterized by a greater frequency of BMD loss in the femur neck ($p=0.009$).

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



CONCLUSION: According to data from the Russian Registry of Hyperparathyroidism, patients with mPHPT and sPHPT are characterized by comparable deviations in the main parameters of phosphorus-calcium metabolism, except for total and ionized calcium, as well as the frequency of bone and visceral complications. A higher frequency of BMD loss at the femoral neck was observed in the subgroup of young patients with mPHPT.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; multiple endocrine neoplasia type 1; bone mineral density.

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН1) — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, возникающее вследствие мутации в гене *MEN1* и проявляющееся развитием эндокринных опухолей. С наибольшей пенетрантностью (в 90% случаев [1]) поражаются околощитовидные железы (ОЩЖ) с развитием первичного гиперпаратиреоза (мПГПТ), характеризующегося значительным снижением минеральной плотности костной ткани (МПК) и, как следствие, низкоэнергетическими переломами. Как правило, мПГПТ манифестирует во второй декаде жизни, а у пациентов молодого возраста часто является первым проявлением синдрома МЭН1 [2]. На сегодняшний день особенности костно-метаболических нарушений при мПГПТ мало изучены, а результаты исследований по этой проблеме противоречивы. В основном анализ проводился на относительно малых выборках, что обусловлено орфанной природой заболевания, а в группу сравнения включались пациенты со sporadической формой ПГПТ (сПГПТ), не сопоставимые по полу и возрасту [3, 4, 5]. Более того, группы мПГПТ формировались не только на основании результатов генетического исследования, но и клинических и семейных критериев постановки диагноза МЭН1, предложенных Thakker R. и соавт., [6] что не всегда позволяло исключать фенокопии синдрома, а также своевременно выявлять пациентов с МЭН1, у которых ПГПТ на момент осмотра был единственным проявлением генетической патологии.

В мире существует лишь несколько крупных регистров пациентов с синдромом МЭН1, позволяющих анализировать особенности течения мПГПТ [7, 8, 9, 10, 11, 12], при этом не все из них включают результаты оценки МПК (в частности, рентгеновской денситометрии). Единственной работой, в которой описываются особенности костного фенотипа при мПГПТ, является исследование Marini F. и соавт. [9], проведенное с использованием Флорентийской базы данных. Однако и в этом исследовании анализ клинико-лабораторного профиля и тяжести костных нарушений при мПГПТ в сравнении со сПГПТ не проводился.

Актуальным является анализ тяжести поражения костной системы при мПГПТ в сравнении со сПГПТ, а также выявление особенностей костно-метаболических нарушений при мПГПТ для определения оптимальной стратегии диагностики и лечения. Использование базы данных регистров позволяет сформировать достаточно большую выборку пациентов с мПГПТ, несмотря на орфанный характер патологии. Анализ подобных баз данных позволяет выявить особенности и тенденции течения ПГПТ, в частности костной патологии, в рамках синдрома МЭН1.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить фенотипические особенности верифицированного мПГПТ, включая ассоциированные костные нарушения, в популяции пациентов из Всероссийского онлайн регистра ПГПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проведено на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее — Центр) с использованием Всероссийского онлайн-регистра (<http://pgpt.clin-reg.ru/>) пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ, далее — Регистр), пополняющегося путем заполнения анкет при обращении больных в медицинские учреждения РФ. В исследование включены данные за период 12.12.2016–14.11.2023 гг. На момент анализа к онлайн-платформе Регистра был подключен 81 субъект РФ.

Дизайн исследования

Всероссийское, многоцентровое, наблюдательное, одномоментное исследование с использованием специального программного обеспечения. Этапы исследования и изучаемые популяции представлены на рисунке 1.

Изучаемые популяции: исследуемая группа — мПГПТ — МЭН1-ассоциированный первичный гиперпаратиреоз с наличием мутации в гене *MEN1*; группа сравнения — сПГПТ — sporadический гиперпаратиреоз.

В каждой группе проводилось деление на подгруппы молодого (мужчины до 50 лет/женщины до менопаузы) и старшего (мужчины старше 50 лет/женщины в менопаузе) возраста.

Критерии соответствия:

Исследуемая группа (мПГПТ)

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Диагноз «ПГПТ» (код по МКБ-10 — E21.0) в активной фазе заболевания на момент первого визита.
3. Наличие мутации в гене *MEN1*, подтвержденное результатами генетического исследования.

Критерии невключения: ремиссия ПГПТ.

Группа сравнения (сПГПТ)

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Диагноз «ПГПТ» (код по МКБ-10 — E21.0) в активной фазе заболевания на момент первого визита.
3. Отсутствие сведений о наличии мутации в гене *MEN1* или отсутствие мутации в гене *MEN1* по результатам генетического исследования.

Критерии невключения: ремиссия ПГПТ.

Способ формирования выборки: сплошной.



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Методы исследований

Клинические данные

Верификация диагноза ПГПТ проводилась согласно действующим Национальным клиническим рекомендациям [13]. Для сравнительного анализа использовались данные пациентов в активной фазе заболевания (до проведения радикального лечения), внесенные на момент «первого визита». «Первый визит» — первое заполнение карты Регистра при включении пациента в исследование. У всех пациентов оценивались форма заболевания и демографические параметры (возраст на момент манифестации ПГПТ, пол). Симптомная форма ПГПТ определялась наличием клинически значимой гиперкальциемии (повышении концентрации кальция крови более чем на 0,25 ммоль/л от верхней границы референса локальной лаборатории), гиперкальциурии (более 10 ммоль/сут) и/или осложнений со стороны костной и мочевыделительной систем. Костные нарушения определялись по наличию низкоэнергетических переломов в анамнезе и/или по результатам рентгеновской денситометрии (DEXA). Снижение МПК ниже ожидаемых возрастных значений диагностировалось при значении Z-критерия $\leq -2,0$ SD у лиц молодого возраста; у лиц старшей возрастной группы устанавливали наличие остеопении (снижение МПК по T-критерию в диапазоне от $-1,0$ до $-2,5$ SD) или остеопороза (снижение МПК по T-критерию $\leq -2,5$ SD). Осложнения со стороны почек определялись при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ)

по CKD-EPI <60 мл/мин/1,73 м² и/или подтверждении нефролитиаза/нефрокальциноза по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и/или компьютерной томографии (КТ). Подозрение на наследственную природу ПГПТ определялось на основании 1 или нескольких факторов: множественное поражение ОЩЖ; рецидив ПГПТ; возраст манифестации заболевания <40 лет; сопутствующая эндокринная патология; подтверждение генетической природы ПГПТ у родственников первой линии родства. К значимой сопутствующей эндокринной патологии, подозрительной в отношении наследственной формы ПГПТ, были отнесены нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы (НЭН ПЖ) и желудочно-кишечного тракта, опухоли гипофиза, надпочечников, карциноиды легкого или тимуса.

Лабораторные исследования

Оценивались показатели кальциево-фосфорного обмена: кальций общий, ммоль/л; альбумин-скорректированный кальций (альбумин-скорр. кальций), ммоль/л, (рассчитанный по формуле: альбумин-скорр. кальций (ммоль/л) = измеренный общий кальций сыворотки крови (ммоль/л) $+0,02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина г/л})$; кальций ионизированный, ммоль/л; фосфор, ммоль/л; кальций суточной мочи, ммоль/сут; рСКФ, мл/мин/1,73 м² по формуле CKD-EPI 2009, а также концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ, пг/мл). Для всех лабораторных показателей использовался референсный интервал локальной лаборатории с обязательным указанием верхней границы.

Генетические исследования

Генетические анализы выполнялись в различных медицинских организациях. В карту регистра вносилась информация по наличию/отсутствию мутации, в ряде случаев врач в качестве дополнения указывал конкретную мутацию.

Инструментальные методы

Оценка МПК по Z или T критерию проводилась в поясничном отделе позвоночника L1–L4 (LS-lumbar spine), бедренной кости в целом (TH-total hip), шейке бедренной кости (FN-femur neck), лучевой кости в целом (RT-radius total) и дистальной трети лучевой кости (R33%-radius 33%). Исследование проводилось на различных денситометрах и разными операторами.

Статистический анализ

Статистический анализ исследуемых групп выполнен с помощью языка программирования Python 3.11 (Python Software Foundation). Описательная статистика количественных переменных представлена медианами (Me), первым и третьим квартилем [Q1; Q3], категориальных — абсолютными и относительными частотами (n (%)). Сравнительный анализ двух независимых групп по категориальным признакам проведен с помощью точного двустороннего критерия Фишера (ТФК₂). Сравнительный анализ количественных признаков двух независимых групп проведен с использованием критерия Манна-Уитни (U-тест). Уровень значимости (p-value) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для нивелирования проблемы множественных сравнений применялась поправка Бенджамини-Хохберга (p₀-value). Значения p-value интерпретировались как статистически значимые при p < p₀-value. Значения p-value меньше 0,05, но выше уровня статистической значимости интерпретировались как статистическая тенденция.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета Центра от 17.01.2018 (протокол №1). Протокол исследования и информированного согласия соответствует этическим принципам, принятым в Хельсинкской декларации на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г., «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» и измененным на 64-й Генеральной ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент проведения анализа в Регистр были внесены данные 6480 пациентов с ПГПТ: 5979 женщин и 501 мужчины (12:1). Возраст на момент постановки диагноза составил 52 [37; 64] года у мужчин и 59 [51; 66] лет у женщин (p < 0,001, U-тест). Распределение пациентов по возрастным группам представлено на рисунке 2.

Согласно данным Регистра, подозрение на наследственную причину ПГПТ имели 16% пациентов (N=837/5333) — преимущественно в рамках синдрома МЭН1. Наличие двух и более МЭН1-ассоциированных новообразований определялось в 41% (N=346/837). К наиболее частым компонентам синдрома относились аденомы гипофиза 39% (N=183/471), реже встречались НЭН ПЖ — 23% (N=105/449) и новообразования надпочечников — 38% (N=179/467); изолированный ПГПТ составил 59% (N=491/837) наблюдений.

Среди пациентов с подозрением на наследственную форму заболевания генетический анализ был проведен у 185/837 (22%), при этом мутации в генах *MEN1*, *CDC73*, *RET* были выявлены в 108/161 (58%), 6/108 (3%) и 2/102 (1%) случаях соответственно. Согласно полученным результатам, 27/55 (49%) пациентов с герминальной

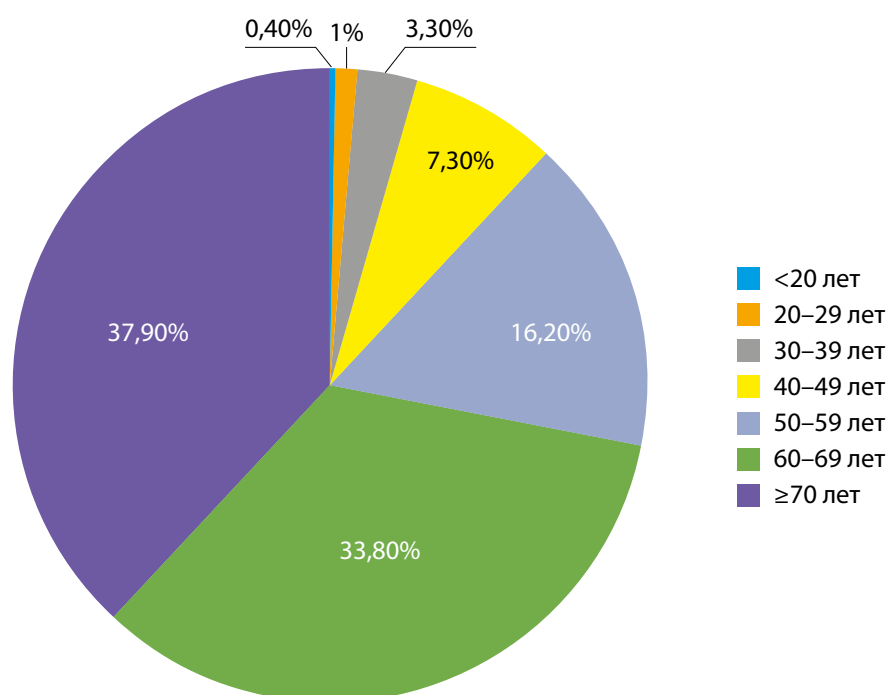


Рисунок 2. Распределение пациентов с ПГПТ по возрастным группам.

мутацией в гене *MEN1* имелиотягощенный семейный анамнез. Множественное поражение ОЩЖ на момент диагностики ПГПТ было зарегистрировано у 28/86 (33%) пациентов с мПГПТ. Первичное хирургическое лечение было проведено в 77% случаев (83/108), в 29% (24/83) возник рецидив.

В группе пациентов мПГПТ в активной фазе заболевания в 64% случаев (55/86) отмечалось сочетание с аденомой гипофиза, в 48% (41/86) — с НЭН ПЖ, в 45% (39/86) — с опухолями надпочечников и в 2% (2/86) — с НЭН тимуса. Наличие 3-х основных компонентов синдрома на момент первого визита было отмечено у 33% (28/86) пациентов.

Пациенты с мПГПТ имели сопоставимые со сПГПТ концентрации ПТГ, фосфора, альбумин-скорректированного кальция сыворотки крови и суточной кальциурии. Однако уровень кальция общего был выше в группе мПГПТ (p=0,019), а ионизированного — в сПГПТ (p=0,010). Также при мПГПТ была выявлена меньшая распространенность сочетанных костных и почечных осложнений (p=0,001). рСКФ была выше у пациентов с мПГПТ по сравнению

с сПГПТ (p=<0,001), что, наиболее вероятно, связано с более старшим возрастом пациентов со спорадическим заболеванием. У 67% (58/86) пациентов с МЭН1 наблюдалась симптомная форма ПГПТ. Стоит отметить, что суммарная частота изолированных костных нарушений в группе мПГПТ составила 38 против 27% в группе сПГПТ; однако различия не достигли статистической значимости. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 1.

На следующем этапе для уточнения степени тяжести костных нарушений при мПГПТ были проанализированы частота низкоэнергетических переломов, а также результаты рентгеновской денситометрии (Z- и T-критерий) пациентов молодого возраста в сравнении со старшей возрастной группой. Описательная статистика представлена в таблице 2. Одним из ограничений на данном этапе исследования стала низкая доступность результатов денситометрического исследования в группе мПГПТ в активной стадии заболевания: по шейке бедренной кости данные имелись у 47% (40/86) пациентов; в бедре в целом — 38% (33/86); в поясничных позвонках —

Таблица 1. Сравнительный анализ основных клинико-лабораторных характеристик пациентов с мПГПТ и сПГПТ по данным Регистра

Параметр	мПГПТ		сПГПТ		p-value	p ₀ -value
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] или n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] или n (%)		
Мужской пол	86	24 (28%)	3599	234 (7%)	<0,001 ²	0,004
Возраст при манифестации, лет	86	32 [25; 47]	3599	61 [53; 67]	<0,001 ¹	0,007
Кальций общий, ммоль/л	82	2,80 [2,67; 2,97]	3599	2,74 [2,62; 2,88]	0,019¹	0,029
Кальций ион., ммоль/л	73	1,31 [1,24; 1,43]	2526	1,37 [1,29; 1,47]	0,010¹	0,025
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л	11	2,80 [2,67; 2,97]	3451	2,68 [2,58; 2,83]	0,382 ¹	0,039
Фосфор, ммоль/л	58	0,90 [0,77; 1,04]	2505	0,89 [0,77; 1,01]	0,565 ¹	0,043
ПТГ, пг/мл	86	144,6 [97,8; 221,5]	3570	135,0 [93,0; 210,8]	0,364 ¹	0,036
Суточная кальциурия, ммоль/сут.	26	8,25 [5,83; 10,08]	1662	7,50 [4,91; 10,09]	0,636 ¹	0,046
рСКФ-ЕРІ мл/мин/1,73 м ²	63	103 [83; 119]	2528	77 [62; 90]	<0,001 ¹	0,011
Симптомная форма	86	58 (67%)	3599	2928 (81%)	0,002²	0,021
Изолированные костные нарушения	61	23 (38%)	2846	773 (27%)	0,081 ²	0,032
Изолированная патология почек	86	14 (16%)	3599	641 (18%)	0,886 ²	0,050
Сочетание костных и почечных осложнений	76	10 (13%)	3327	1037 (31%)	0,001²	0,018
Множественное поражение ОЩЖ	86	28 (33%)	3599	238 (7%)	<0,001 ²	0,014

Примечание: сравнение показателей с использованием критерия Манна-Уитни (¹U-тест) и точного двустороннего критерия Фишера (²ТФК₂). Статистически значимые параметры выделены полужирным шрифтом (при p<p₀-value).

Таблица 2. Характеристика МПК пациентов с мПГПТ (N=86) разных возрастных групп по данным рентгеновской денситометрии

Показатель	мПГПТ (молодой возраст)		мПГПТ (старшая возрастная группа)	
	Z-критерий		Т-критерий	
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]
FN	29	-1,8 [-2,5; -1,0]	11	-1,7 [-2,2; -0,7]
TH	23	-1,4 [-2,3; -0,6]	10	-1,35 [-1,95; -0,95]
LS	33	-1,6 [-2,3; -0,8]	14	-2,00 [-2,40; -0,77]
R33%	18	-1,8 [-2,3; -1,3]	13	-3,6 [-4,3; -3,0]
RT	18	-1,7 [-2,6; 0,1]	10	-3,0 [-4,8; -2,25]

Таблица 3. Частота снижения МПК по Z и Т критерию у пациентов с мПГПТ

Показатель	мПГПТ (молодой возраст)		мПГПТ (старшая возрастная группа)		p-value ТКФ ₂	p ₀ -value
	Снижение МПК ≤−2,0 SD по Z-критерию		Снижение МПК ≤−2,5 SD по T-критерию			
	N	n (%)	N	n (%)		
FN	29	14 (48%)	11	1 (9%)	0,030	0,010
TH	23	6 (26%)	10	1 (10%)	0,397	0,050
LS	33	14 (21%)	14	3 (21%)	0,204	0,030
R33%	18	8 (44%)	13	11 (85%)	0,129	0,020
RT	18	6 (33%)	10	6 (60%)	0,243	0,040

Примечание: сравнение показателей с использованием точного двустороннего критерия Фишера — ТКФ₂.

в 55% (47/86); в дистальной трети лучевой кости — в 36% (31/86) и лучевой кости в целом — 33% (28/86).

Наибольшая частота снижения МПК в старшей возрастной группе отмечена в дистальной трети лучевой кости и лучевой кости в целом (87 и 60% соответственно), что указывает на преимущественное поражение именно кортикального слоя. В молодой группе (женщины до менопаузы и мужчины моложе 50 лет) снижение МПК ≤ -2,0 SD по Z-критерию в лучевой кости отмечалось менее чем в 33 и 44% случаев соответственно. По сравнению со старшей возрастной группой, у более молодых пациентов была выявлена статистическая тенденция к более низкой частоте снижения МПК в шейке бедренной кости (p=0,030) (см. табл. 3). Низкоэнергетические переломы отмечены в трех случаях (5%), причем только в группе пациентов молодого возраста (N=66).

Для исключения возраст-ассоциированного влияния на состояние костной ткани, являющееся значимым ограничением при сравнении групп, последующая оценка результатов денситометрии проводилась только у пациентов молодого возраста. В сформированных группах пациентов с мПГПТ и сПГПТ с включением женщин до менопаузы и мужчин до 50 лет также оценивалась рСКФ, являющаяся независимым фактором, влияющим на МПК. Согласно полученным результатам, возраст манифестации ПГПТ в группах пациентов молодого возраста составил 28 [19; 35] лет для мПГПТ и 42 [35; 47] года для сПГПТ (p<0,001, U-тест). рСКФ была выше в группе мПГПТ по сравнению со сПГПТ (p<0,001). Снижение МПК относительно ожидаемых возрастных значений в шейке бедренной кости чаще отмечалось

при мПГПТ (p=0,009) в сравнении со сПГПТ. По другим отделам статистически значимых различий между группами выявлено не было. Детализация результатов представлена в таблице 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе представлены результаты первого всероссийского многоцентрового исследования по анализу фенотипических особенностей и состояния костного метаболизма при мПГПТ с использованием онлайн-Регистра ПГПТ. Важным преимуществом в нашем исследовании является включение в группу мПГПТ только пациентов с подтвержденной мутацией в гене *MEN1*, что позволило исключить фенокопии заболевания.

Согласно литературным данным, мПГПТ в отличие от сПГПТ характеризуется более ранней манифестацией (20 лет против 55 лет), отсутствием половых различий в распространенности (1:1 против 1:3) и менее выраженными отклонениями в показателях кальциево-фосфорного обмена [6]. В проведенном нами исследовании пациенты с мПГПТ были моложе пациентов со спорадической формой заболевания (32 против 61 года; p≤0,001), что сопоставимо со средним возрастом манифестации мПГПТ в итальянском регистре и исследовании GENEM (39,5±13,3 года) [11, 12]. В японской популяции мПГПТ манифестировал значительно позже (46,8±13,1 года), однако в случае семейных форм возраст постановки диагноза составил 39,8±14,6 года [8], что может быть связано с более прицельным диспансерным наблюдением за данной категорией пациентов.

Таблица 4. Оценка МПК по Z-критерию в группах пациентов молодого возраста с мПГПТ и сПГПТ

Параметр	мПГПТ молодой возраст		сПГПТ молодой возраст		p-value	p ₀ -value
	N	Me [Q1; Q3] или n (%)	N	Me [Q1; Q3] или n (%)		
1 Возраст при манифестации, лет	66	28 [19; 35]	1094	42 [35; 47]	<0,001¹	0,004
2 pСКФ-EPI мл/мин/1,73 м ²	45	111 [95; 123]	744	94 [78; 106]	<0,001¹	0,008
3 Z-критерий ≤-2,0 SD (FN)	29	14 (48%)	402	100 (25%)	0,009²	0,013
4 Z-критерий FN	29	-1,8 [-2,5; -1,0]	402	-1,1 [-1,9; -0,2]	0,019 ¹	0,017
5 Z-критерий ≤-2,0 SD (TH)	23	6 (26%)	241	48 (20%)	0,587 ²	0,046
6 Z-критерий TH	23	-1,4 [-2,3; -0,6]	241	-0,8 [-1,7; 0,1]	0,055 ¹	0,025
7 Z-критерий ≤-2,0 SD (LS)	33	14 (42%)	464	135 (29%)	0,241 ²	0,029
8 Z-критерий LS	33	-1,6 [-2,3; -0,6]	464	-1,2 [-2,2; -0,3]	0,390 ¹	0,038
9 Z-критерий ≤-2,0SD (R33%)	18	8 (44%)	289	100 (35%)	0,449 ²	0,042
10 Z-критерий R33%	18	-1,8 [-2,3; -1,3]	289	-1,1 [-2,5; -0,1]	0,043 ¹	0,021
11 Z-критерий ≤-2,0 SD (RT)	18	6 (33%)	231	67 (29%)	0,789 ²	0,050
12 Z-критерий RT	18	-1,7 [-2,6; 0,1]	231	-0,8 [-2,3; 0,1]	0,315 ¹	0,033

Примечание: сравнение показателей с использованием критерия Манна-Уитни (¹U-тест) и точного двустороннего критерия Фишера (²ТФК₂). Статистически значимые параметры выделены полужирным шрифтом (при p<p₀-value).

В общей выборке пациентов с ПГПТ и в когорте мПГПТ женский пол преобладал над мужским (1:12 и 1:2,7 соответственно), что соотносится с данными Итальянского регистра по изучению МЭН1 [10], включавшего 64% женщин (259/405) и 36% мужчин (146/405). Кроме того, доля мужчин в группах мПГПТ и сПГПТ различалась и составила 28 и 7% соответственно (p≤0,001). Равная половая распространенность мПГПТ была продемонстрирована только при анализе Испанского регистра — 55% (40/89) мужчин против 45% (49/89) женщин [7]. Преобладание женщин в изучаемой нами группе мПГПТ может быть связано с их большей обращаемостью за медицинской помощью и настороженностью пациенток в отношении костных нарушений, что часто и служит поводом для первичного обращения к эндокринологу.

По результатам оценки кальций-фосфорного обмена, группы были сопоставимы по уровню ПТГ, фосфора и кальция суточной мочи. Данные по кальцию крови были противоречивы: для мПГПТ был характерен более высокий уровень общего кальция (p=0,019), а для сПГПТ — ионизированного кальция (p=0,010), при этом альбумин-скорректированный кальций не различался в обеих группах (p=0,382). Отсутствие различий между

группами по альбумин-скорректированному кальцию может быть связано с недостаточной выборкой по данному параметру в группе мПГПТ (был доступен только в 13 случаев (11/86). Но в любом случае можно сделать вывод о том, что в изучаемой нами группе мПГПТ не отмечалось более «мягких» отклонений в параметрах кальций-фосфорного обмена по сравнению с сПГПТ, что расходится с результатами ряда зарубежных исследований [3, 4, 14]. Выявленные изменения могут быть особенно-стью манифестации мПГПТ в российской популяции, а также являться результатом отсутствия систематического скрининга патологии минерального обмена, в том числе в группах риска.

При оценке распространенности осложнений в когорте пациентов с мПГПТ изолированные костные нарушения (38%, 23/61) преобладали над почечными (16%, 14/86) и сочетанными осложнениями (13%, 10/76), что отличается от структуры ПГПТ-ассоциированных осложнений при мПГПТ по данным Итальянского регистра [12], где на первом месте по распространенности был нефролитиаз (25,9%, 36/139), а частота изолированной костной и сочетанной патологии не различалась (6,5%, 9/139). Однако в исследовании Lourenco D.M. и соавт. [15], в которое

были включены 36 пациентов с мПГПТ разных возрастов (17–73 года), различий в распространенности нефролитиаза (75%, 27/36) и частоте снижения МПК (77,8%, 28/36), определенного по Z-критерию $<-2,0$ SD для молодой и T-критерию $<-1,0$ SD для старшей возрастной группы, выявлено не было.

Данные по сравнительному анализу распространенности ПГПТ-ассоциированных осложнений при мПГПТ и сПГПТ противоречивы, что, прежде всего, обусловлено малыми выборками и различным дизайном исследований. В ряде работ [3, 4, 14] отмечена более высокая частота нефролитиаза/нефрокальциноза в группе мПГПТ по сравнению с сПГПТ. Однако в исследовании Eller-Vainicher C. и соавт. [16] различий по частоте осложнений со стороны почек между группами не было выявлено (61,1% при мПГПТ против 53,6% при сПГПТ, $p=0,615$), что соотносится с полученными нами результатами: группы были сопоставимы по частоте изолированных костных нарушений (мПГПТ 38% против сПГПТ 27%; $p=0,081$) и патологии почек (мПГПТ 16% против сПГПТ 18%; $p=0,086$). Несмотря на то, что различия не достигли статистической значимости, можно отметить высокий процент поражения костной ткани в исследуемой группе мПГПТ (38%).

В отличие от ранее проведенных пилотных исследований [3, 4, 5, 14, 16, 17] сравнительный анализ костных нарушений между группами МЭН1-ассоциированного и спорадического ПГПТ в нашей работе проводился только для лиц молодого возраста, что позволило исключить возраст-ассоциированное влияние на костную ткань, а оценка МПК по Z-критерию была выполнена не только в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости, но и в лучевой кости. Несмотря на то, что в подгруппах молодого возраста пациенты с мПГПТ были моложе пациентов со сПГПТ ($p<0,001$) и имели более высокую рСКФ ($p<0,001$), для мПГПТ была характерна более высокая частота снижения МПК относительно возрастных значений в шейке бедренной кости ($p=0,009$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что костный фенотип при мПГПТ значимо отличается от спорадической формы заболевания. На сегодняшний день опубликовано лишь нескольких пилотных исследований с различным дизайном, посвященных данной проблеме. Так, в работе Mathew U.E. и соавт. [3] было продемонстрировано, что пациенты с мПГПТ имели более низкие значения МПК по Z-критерию в поясничном отделе позвоночника ($p=0,007$) и шейке бедренной кости ($p=0,007$) по сравнению со сПГПТ, что свидетельствовало о комбинированном поражении костной ткани при мПГПТ. При этом в работе Wang W. и соавт. [17], где сравнительный анализ костных нарушений между группами проводился с применением количественной компьютерной томографии, различий по поражению кортикального и трабекулярного компонента костной ткани выявлено не было. Интересно, что в исследовании Song A. и соавт. [4] более длительное течение мПГПТ по сравнению с сПГПТ (6 лет [3,0; 13,5] против 2 лет [0,4; 6,0]; $p\leq 0,001$) было ассоциировано с преимущественным снижением МПК в поясничном отделе позвоночника ($p\leq 0,001$) и более низкими показателями трабекулярного костного индекса ($p\leq 0,001$) в группе мПГПТ. Существенным ограничением при анализе вышеперечисленных работ является несопостави-

мость оцениваемых групп по клинико-лабораторному течению мПГПТ с результатами нашего исследования.

Ограничения исследования

Основные ограничения данного исследования были связаны с ретроспективной оценкой данных Регистра. Отдельно стоит отметить низкую доступность результатов денситометрического исследования на момент манифестации заболевания, а также возможность оценки МПК только по суррогатным критериям (Z и T-критерий), а не по абсолютным значениям МПК. Также в анкету Регистра не входит информация о гормональной активности других компонентов синдрома МЭН1 и ассоциированной с ними терапии, что может влиять на состояние костной ткани.

Направления дальнейших исследований

В качестве направления для дальнейших исследований мы планируем проведение сравнительного анализа костных осложнений у молодых пациентов с мПГПТ и сПГПТ при исключении других гормонально-активных компонентов МЭН1 для выявления особенностей изолированного влияния мПГПТ на костную ткань. В качестве группы сравнения планируется включить пациентов со спорадической формой заболевания, сопоставимых по полу и возрасту, а также отсутствием мутации в гене *MEN1*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в РФ проведен анализ фенотипических особенностей состояния костной ткани при мПГПТ в российской популяции на основании данных Регистра. Полученные результаты свидетельствуют о более тяжелых костных нарушениях при мПГПТ по сравнению со спорадической формой заболевания. Клинико-лабораторный профиль пациентов с мПГПТ в российской популяции значимо отличается от данных мировой литературы: он характеризуется более выраженной гиперкальциемией по сравнению со сПГПТ, а также преобладанием симптомных форм. Полученные результаты обосновывают необходимость проведения дальнейших исследований с целью разработки алгоритмов ведения пациентов с мПГПТ, что позволит своевременно и эффективно оказывать медицинскую помощь.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена на основании результатов, полученных в ходе реализации Соглашения о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня, выполняющих исследования и разработки по приоритетам научно-технологического развития от 20 апреля 2022 года № 075-15- 2022-310.

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

Участие авторов. 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 и добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P, Chanson P. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(4):207-224. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00468-3>
2. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1568-1577. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3659>
3. Mathew UE, Goyal A, Upadhyay AD, et al. Clinical profile and treatment outcomes among patients with sporadic and multiple endocrine neoplasia syndrome-related primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023;99(5):449-458. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14945>
4. Song A, Chen R, Guan W, et al. Trabecular Bone Score as a More Sensitive Tool to Evaluate Bone Involvement in MEN1-related Primary Hyperparathyroidism [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):e1688. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae186>]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;109(1):135-142. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad460>
5. Marini F, Giusti F, Cioppi F, et al. Bone and Mineral Metabolism Phenotypes in MEN1-Related and Sporadic Primary Hyperparathyroidism, before and after Parathyroidectomy. *Cells*. 2021;10(8):1895. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10081895>
6. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990-3011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
7. Lamas C, Navarro E, Casterás A, et al. MEN1-associated primary hyperparathyroidism in the Spanish Registry: clinical characteristics and surgical outcomes. *Endocr Connect*. 2019;8(10):1416-1424. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-19-0321>
8. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(4):533-539. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04227.x>
9. Marini F, Giusti F, Iantomasi T, Cioppi F, Brandi ML. Bone phenotypes in multiple endocrine neoplasia type 1: survey on the MEN1 Florentine database. *Endocr Connect*. 2022;11(5):e210456. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0456>
10. Giusti F, Cianferotti L, Boaretto F, et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine*. 2017;58(2):349-359. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1234-4>
11. Goudet P, Cougard P, Vergès B, et al. Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type I: surgical trends and results of a 256-patient series from Groupe D'étude des Néoplasies Endocriniennes Multiples Study Group. *World J Surg*. 2001;25(7):886-890. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0046-z>
12. Marini F, Giusti F, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type 1: extensive analysis of a large database of Florentine patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):205. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0938-8>
13. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации "Первичный гиперпаратиреоз". 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/88_4. Ссылка активна на 14.09.2024
14. Kong J, Wang O, Nie M, et al. Clinical and Genetic Analysis of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Related Primary Hyperparathyroidism in Chinese. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166634. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166634>
15. Lourenço DM Jr, Coutinho FL, Toledo RA, Montenegro FL, Correia-Deur JE, Toledo SP. Early-onset, progressive, frequent, extensive, and severe bone mineral and renal complications in multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2010;25(11):2382-2391. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.125>
16. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1404-1410. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090304>
17. Wang W, Nie M, Jiang Y, et al. Impaired geometry, volumetric density, and microstructure of cortical and trabecular bone assessed by HR-pQCT in both sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int*. 2020;31(1):165-173. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05186-1>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Пылина Светлана Викторовна [Svetlana V. Pylina, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4920-2143>; SPIN-код: 1570-9474; e-mail: pylina.svetlana@endocrincentr.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; SPIN-код: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

Ким Екатерина Игоревна [Ekaterina I. Kim, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-8495>; SPIN-код: 1628-2139; e-mail: kim.ekaterina@endocrincentr.ru

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; SPIN-код: 9617-7460; e-mail: ainetdinova.alina@endocrincentr.ru

Горбачева Анна Максимовна, к.м.н. [Anna M. Gorbacheva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>; SPIN-код: 9815-7509; e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 17.09.2024. Рукопись одобрена: 08.11.2024. Received: 17.09.2024. Accepted: 08.11.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Пылина С.В., Еремкина А.К., Ким Е.И., Елфимова А.Р., Горбачева А.М., Мокрышева Н.Г. Фенотипические особенности и состояние костного метаболизма при МЭН1-ассоциированном гиперпаратиреозе по данным Российского регистра // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2024. — Т. 20. — №2. — С. 38-47. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12800>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pylyna SV, Eremkina AK, Kim EI, Elfimova AR, Gorbacheva AM, Mokrysheva NG. Phenotypic Features and Bone Metabolism in MEN1-related Hyperparathyroidism According to the Russian Registry of Hyperparathyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(2):38-47. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12800>