

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/387403707>

Phenotypic Features and Bone Metabolism in MEN1-related Hyperparathyroidism According to the Russian Registry of Hyperparathyroidism

Article in *Clinical and Experimental Thyroidology* · December 2024

DOI: 10.14341/ket12800

CITATIONS

0

6 authors, including:



Svetlana V. Pylina

Endocrinology Research Centre

13 PUBLICATIONS 7 CITATIONS

SEE PROFILE



Ekaterina Kim

Endocrinology Research Centre

22 PUBLICATIONS 21 CITATIONS

SEE PROFILE

READS

13



Anna Konstantinovna Eremkina

Endocrinology Research Centre

163 PUBLICATIONS 407 CITATIONS

SEE PROFILE



Anna Gorbacheva

Endocrinology Research Centre

75 PUBLICATIONS 125 CITATIONS

SEE PROFILE

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 орфанный природой заболевания, а в группу сравнения включались пациенты со sporadicческой 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 — sporadicческий 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, Форталеа, 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

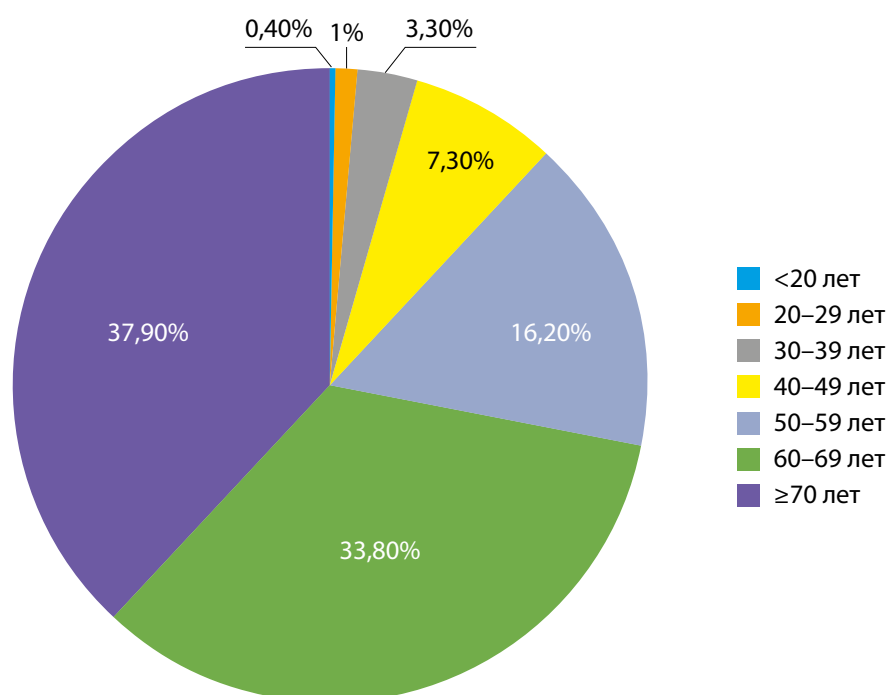


Рисунок 2. Распределение пациентов с ПГПТ по возрастным группам.

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 клинко-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]	0,019 ¹	0,029
Кальций ион., ммоль/л	73	1,31 [1,24; 1,43]	2526	1,37 [1,29; 1,47]	0,010 ¹	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%)	0,002 ²	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%)	0,001 ²	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 с 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:

Pykina 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>