

# Костные нарушения при синдроме множественных эндокринных неоплазий 1-го типа: обзор клинических данных

А.М. Горбачева, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

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

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

**Контакты:** Горбачева Анна Максимовна,  
[gorbacheva.anna@endocrincentr.ru](mailto:gorbacheva.anna@endocrincentr.ru)

**Contact:** Gorbacheva Anna, [gorbacheva.anna@endocrincentr.ru](mailto:gorbacheva.anna@endocrincentr.ru)

**Поступила** 05.08.2020  
**Принята** 26.01.2021

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание, развивающееся вследствие опухолевого поражения околощитовидных желез и в основном проявляющееся повышением сывороточной концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) и гиперкальциемией. К числу наиболее частых осложнений ПГПТ относится патология костной ткани. В 5–10% случаев ПГПТ является не спорадическим заболеванием, а проявлением наследственной патологии, чаще — синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН1). В основе данного синдрома лежит герминативная мутация в гене онкосупрессорного белка менина, определяемая во всех клетках организма человека, в том числе в клетках остеогенного ряда. Данные литературы, касающиеся состояния костной ткани при МЭН1, весьма ограничены и противоречивы. В то же время некоторые исследования свидетельствуют о наличии ряда особенностей течения костной патологии при ПГПТ, ассоциированном с МЭН1, что предположительно может быть связано с неполноценным функционированием мутантного менина. Результаты экспериментальных работ дают основания предполагать, что менин играет важную роль в метаболизме и дифференцировке клеток костной ткани. Данный обзор содержит информацию об имеющихся на сегодня клинических данных о состоянии костной ткани у пациентов с МЭН1.

**Ключевые слова:** синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, первичный гиперпаратиреоз, остеопороз, заболевания костной ткани

**Для цитирования:** Горбачева АМ, Еремкина АК, Мокрышева НГ. Костные нарушения при синдроме множественных эндокринных неоплазий 1-го типа: обзор клинических данных. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):97–102.

## BONE DISORDERS IN TYPE 1 MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA SYNDROME: A REVIEW OF CLINICAL DATA

Anna M. Gorbacheva, Anna K. Eremkina, Natalya G. Mokrysheva

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a result of the parathyroid tumors, usually manifesting by elevated serum parathyroid hormone and hypercalcemia. One of the most common complications of PHPT are bone disorders. It mainly occurs as sporadic disease, while the remaining 5–10% is the component of hereditary syndromes, more often — type 1 multiple endocrine neoplasia syndrome (MEN1). MEN1 is caused by the germinal mutation of the oncosuppressor menin gene, founded in all cells of the human body, including the osteogenic cells.

Data on the bone state in MEN1 is limited and contradictory. At the same time, some studies indicate that MEN1-related PHPT differs from sporadic form in bone manifestation, which can be presumably associated with the inadequate functioning of mutant menin. The results of experimental works suggest that menin plays an important role in the metabolism and differentiation of bone cells. This article is a literature review on this problem and contains information on the current clinical data on the bone state in patients with MEN1.

**Keywords:** multiple endocrine neoplasia type 1, primary hyperparathyroidism, osteoporosis, bone disease

**For citation:** Gorbacheva AM, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Bone disorders in type 1 multiple endocrine neoplasia syndrome: A review of clinical data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):97–102 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2021-97-102

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание, развивающееся вследствие опухолевого поражения околощитовидных желез (ОЩЖ) и в основном проявляющееся повышением сывороточного уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и гиперкальциемией. ПГПТ может быть спорадическим (сПГПТ, чаще встречается у женщин в постменопаузе), а также входит в состав различных наследственных синдромов (более характерно для лиц молодого возраста) [1]. К одной из синдромальных форм наследственного ПГПТ относится множественная эндокринная неоплазия 1-го типа (МЭН1), проявляющаяся развитием объемных образований различных желез внутренней секреции. Причиной возникновения данных наруше-

ний является мутация в гене онкосупрессора менина (*MEN1*). Раньше всего и с наибольшей пенетрантностью при МЭН1 поражаются именно ОЩЖ, что и приводит к ПГПТ [2].

Как наследственные (например, в рамках синдрома МЭН1), так и спорадические формы ПГПТ сопровождаются полиорганными осложнениями, в том числе статистически значимым снижением минеральной плотности костей (МПК) и возникновением множественных низкоэнергетических переломов [2], ассоциированных с высокой инвалидизацией и смертностью пациентов. Таким образом, ПГПТ сам по себе непосредственно выступает в качестве мощного этиологического фактора костных нарушений. Однако в некоторых работах было показано, что у пациентов

с ПГПТ, ассоциированном с МЭН1 (ПГПТ/МЭН1), по сравнению со спорадической формой заболевания отмечаются более тяжелые костные нарушения, что указывает на возможный дополнительный вклад мутаций в гене *MEN1* в развитие костной патологии [3]. Более того, есть данные, позволяющие предположить, что остеопороз, диагностируемый у пациентов с синдромом МЭН1, имеет более длительный восстановительный период после паратиреоидэктомии (ПТЭ), чем при сПГПТ [3].

Результаты экспериментальных работ демонстрируют в целом большую активность остеокластов при мутации в *MEN1* [4–6], что может быть вызвано более активной дифференцировкой, пролиферацией или секреторной активностью этих клеток. Однако конкретные молекулярные механизмы, лежащие в основе более тяжелого ПГПТ-ассоциированного остеопороза у пациентов с мутацией в гене менина, до сих пор не известны. В перспективе эта информация могла бы внести существенные коррективы в тактику лечения этой категории больных.

В представленном обзоре резюмированы имеющиеся на сегодняшний день клинические данные об особенностях костных нарушений у пациентов с ПГПТ/МЭН1.

#### Костные нарушения при спорадическом первичном гиперпаратиреозе

Костные нарушения — одно из самых частых осложнений ПГПТ, встречающееся по результатам анализа российской популяции более чем в 87% случаев манифестного ПГПТ. Фиброзно-кистозный остит в настоящее время диагностируется статистически значимо реже (4–5%), гораздо чаще встречается остеопоротический вариант костной патологии [7]. В наблюдаемой нами группе пациентов с ПГПТ ( $n=561$ ) низкоэнергетические переломы в анамнезе в целом встречались в 36% случаев. 63% из этих пациентов имели множественное поражение костей скелета [1]. Общий риск переломов, по данным Р. Vestergaard и соавт., у пациентов с ПГПТ в 2 раза выше по сравнению с общепопуляционным, причем данные отличия касаются не только кортикальной кости (костей предплечья, голени и лодыжек), но и отделов с преобладанием трабекулярного компонента — позвонков [8]. Более высокая частота переломов по сравнению с общей популяцией подтверждена и в ряде других работ [9, 10]. При использовании морфометрических методов частота выявления компрессионных переломов составляет около 21% [11]. Показатель МПК не всегда корректно отражает состояние костной ткани у пациентов с ПГПТ. Несмотря на наличие низкоэнергетических переломов, плотность трабекулярной кости может оставаться в пределах ожидаемых возрастных значений [12]. Новые данные по этой проблеме были получены благодаря использованию периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения (ПККТВР). По результатам ПККТВР, при ПГПТ в большеберцовой и лучевой костях наблюдается значимое нарушение трабекулярной микроархитектоники [13, 14], причем эти изменения оказываются обратимыми после хирургического лечения [15]. Схожие нарушения выявляются и при оценке трабекулярного костного индекса (ТКИ), определяемого в ходе стандартной остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника. Однако на сегодня этот метод не может выступать в качестве

самостоятельного инструмента для оценки состояния костной ткани при ПГПТ [16–18].

После успешного хирургического лечения сПГПТ отмечается как значительное снижение риска переломов (в том числе до общепопуляционного уровня) [8, 19], так и выраженный прирост МПК. По данным J. Sharma и соавт., которые наблюдали 123 пациента со сПГПТ после паратиреоидэктомии (ПТЭ) в среднем в течение  $2,3 \pm 1,5$  года, повышение МПК в наиболее пораженном отделе было достигнуто в 82,1% случаев. У большинства из этих больных (70%) оно было более 5% [20]. Полученные результаты согласуются с данными других работ [21–23]. Интересно, что наилучшая динамика после ПТЭ отмечалась у пациентов с манифестным ПГПТ. Так, по данным E. Koumakis и соавт., наблюдавших 60 таких больных, прирост МПК  $\geq 0,030$  г/см<sup>2</sup> наблюдался у 73,7% пациентов с гиперкальциемической, и лишь у 44% — с нормокальциемической формой заболевания [24].

В российской популяции максимальная прибавка МПК у пациентов с манифестным ПГПТ после ПТЭ отмечалась в первые 6 месяцев и достигала +10% в поясничном отделе позвоночника (ПОП) и +6% в дистальной трети лучевой кости (ДТЛК), высокие темпы прироста сохранялись более 12 месяцев. При мягкой форме ПГПТ ПТЭ приводила к значимым изменениям МПК только по истечении двух лет [25].

По результатам крупного метаанализа, проведенного L. Zhang и соавт. [26], которые обобщили результаты рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) и наблюдательных исследований (НИ) ( $n=584$  в РКИ и  $n=12202$  в НИ), ПТЭ в целом снижает риск переломов на 36% ( $p<0,001$ ). При анализе результатов НИ прирост МПК в шейке бедра (ШБ) составил 0,55 г/см<sup>2</sup> ( $p=0,009$ ), в РКИ: по ПОП — 0,97 г/см<sup>2</sup> ( $p=0,044$ ), ШБ — 1,23 г/см<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ), лучевой кости в целом (ЛК) — 0,3 г/см<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ).

Таким образом, костные нарушения при сПГПТ встречаются более чем в 80% случаев и могут проявляться как в развитии низкоэнергетических переломов, так и в снижении МПК, при этом данные изменения обратимы и относительно быстро регрессируют после ПТЭ.

#### Костные нарушения при ПГПТ, ассоциированном с МЭН1

Поражение костной ткани при ПГПТ/МЭН1 представляет особый интерес для клиницистов, так как нельзя исключить дополнительный вклад мутации в гене *MEN1* в нарушение метаболизма костной ткани. К сожалению, клинические исследования по данной проблеме имеют множество ограничений, что связано с относительно небольшим размером выборок, различным дизайном работ, а также отсутствием информации по динамическому наблюдению.

Анализ базы данных испанского национально-го регистра МЭН (REGMEN) продемонстрировал наличие ПГПТ у 94 из 112 пациентов с МЭН1 (84%, средний возраст манифестации заболевания —  $34 \pm 13$  лет). Рентгеноденситометрия была проведена только 33 из них: у 14 (42%) наблюдались нормальные показатели костной плотности, у 8 (24%) — остеопения, а у 11 (33%) был диагностирован остеопороз [27]. D.M.J. Lourenço и соавт. получили сходные данные при изучении нескольких семей с МЭН1: снижение МПК при денситометрии было

выявлено в 43 из 60 (72%) случаев. В 24 из них (40%) МПК соответствовала остеопорозу, в 19 (33,4%) – остеопении. Из всех пациентов с костными нарушениями наиболее часто снижение МПК определялось в ДТЛК (90%), реже – в ШБ (60%) и ПОП (65%). Остеопороз чаще диагностировался в ЛК (55%) по сравнению с ПОП (40%) или бедренной костью в целом (БК, 20%), и в 20% случаев ЛК была единственным скомпрометированным отделом скелета [28]. По данным японского регистра МЭН1, в дебюте ПГПТ снижение МПК или переломы имелись у 10,2% из 265 пациентов [29]. В работе Р.Н. Каап и соавт. для исследования МПК у пациентов с ПГПТ/МЭН1 ( $n=23$ ) использовалась компьютерная томография. В ЛК недоминантной руки наблюдался статистически значимо более высокий уровень деминерализации в трабекулярных отделах (48%) и в целом (60%) по сравнению с общей популяцией (15%). Однако большинство обследованных лиц уже перенесли ПТЭ на момент включения в исследование, что является его значимым ограничением. Не исключено, что у них уже начались процессы репарации костной ткани, и исходная степень деминерализации могла быть выше [30]. Важно отметить, что ПГПТ может быть не единственной причиной поражения костной ткани у пациентов с синдромами МЭН, при этом оценить степень влияния именно гиперпаратиреоза на различные отделы скелета пока не представляется возможным. Так, в уже упомянутом исследовании Р.Н. Каап и соавт., у 5 из 23 включенных пациентов (22,7%) наблюдался гипопитуитаризм вследствие гонадо- или соматотрофной недостаточности; у 3 (13,6%) был выявлен гиперкортицизм, а у 12 (52%) в анамнезе были хирургические вмешательства на верхних отделах желудочно-кишечного тракта [30].

Аналогичные ограничения имеет и представленная в 2008 г. серия наблюдений J.A. Norton и соавт. [31], в которую вошли 84 пациента с ПГПТ/МЭН1 и синдромом Золлингера – Эллисона. Средний возраст пациентов при включении в исследование (до ПТЭ) составил  $36 \pm 2$  года, средний уровень кальция сыворотки крови – 2,8 ммоль/л (норма – менее 2,5), ПТГ – 243 пг/мл, гастрин – 6950 пг/мл (норма – до 100). Оценка МПК проведена 56 пациентам (67%). У 25 (46%) из них наблюдалось снижение МПК менее  $-2,0$  SD по Z-критерию. МПК в динамике не оценивалась. Сравнительный анализ с пациентами с МЭН1, но без синдрома Золлингера – Эллисона не проводился, при этом терапия ингибиторами протонной помпы могла выступать в качестве фактора риска развития остеопороза [32].

Влияние на МПК могло оказать наличие у пациентов соматотропином, часто встречающихся при МЭН1. Для акромегалии характерны нормальная или повышенная МПК при повышении сывороточных концентраций маркеров костного ремоделирования и более высоком риске низкоэнергетических переломов тел позвонков [33, 34].

В исследование D.M.J. Lourenço и соавт. [35] вошли 36 пациентов с ПГПТ/МЭН1, средний возраст составил  $38,9 \pm 14,5$  года (от 17 до 73 лет). Оценивалась МПК 4 областей – ПОП, БК, ШБ и ДТЛК, на основании чего проведено описание возрастных различий состояния костной ткани. Снижение МПК, которое регистрировалось авторами при Z-критерии  $< 2,0$  SD у молодых пациентов или при T-критерии  $< 1,0$  SD у пациентов старше 50 лет, было выявлено хотя бы в одной из исследованных областей у 28 больных (77,8%). У молодых пациентов

самая значительная потеря костной плотности наблюдалась в ДТЛК (в среднем до  $0,638 \pm 0,074$  г/см<sup>2</sup>), в старшей группе наиболее выраженные изменения отмечены в ДТЛК (до  $0,575 \pm 0,109$  г/см<sup>2</sup>) и ПОП (до  $0,736 \pm 0,178$  г/см<sup>2</sup>). Абсолютные значения МПК в ПОП у пациентов моложе 50 лет были статистически значимо выше, чем у пациентов старшего возраста (соответственно  $0,909 \pm 0,139$  и  $0,736 \pm 0,178$  г/см<sup>2</sup>,  $p=0,003$ ), а статистически значимых различий при исследовании МПК в других отделах выявлено не было. Генерализованные изменения (определяемые авторами как снижение МПК во всех исследованных областях) у пациентов старше 30 лет наблюдались чаще, чем в более молодом возрасте (соответственно 54,2 и 16,7%,  $p=0,03$ ) [35].

### Сравнительный анализ клинического течения ПГПТ при спорадической форме заболевания и в составе МЭН1

Существует ряд исследований, основанных на сопоставлении клинического течения сПГПТ и ПГПТ/МЭН1. Одну из первых систематических работ по данной проблеме провели С. Eller-Vainicher и соавт. [36]. В исследование включено 388 пациентов со сПГПТ и 44 – с ПГПТ/МЭН1, оценка МПК проводилась при помощи рентгеновской денситометрии. Несмотря на то что пациенты со сПГПТ были статистически значимо старше, чем в группе ПГПТ/МЭН1 (средний возраст соответственно  $60,1 \pm 13,5$  и  $44,2 \pm 1$  год), МПК у них была статистически значимо выше как в ПОП ( $p=0,008$ ), так и в ШБ ( $p=0,002$ ). При этом группы не различались по степени выраженности гиперкальциемии, уровню 25(ОН) витамина D, а у пациентов со сПГПТ уровень ПТГ был даже выше ( $p=0,001$ ) при более высоком уровне фосфора ( $p=0,003$ ). По частоте нефролитиаза группы были также сопоставимы. Оценка динамики МПК после ПТЭ в данной работе не проводилась. В исследовании J. Kong и соавт. [37] проанализированы 686 случаев ПГПТ. У 55 (8%) из этих больных диагностирован ПГПТ/МЭН1. Исследование МПК было проведено 35 пациентам. У 17 (48,6%) из них отмечалось снижение МПК (Z-критерий  $< -2,0$  SD) в ПОП, и у 9 (25,7%) – в ШБ. Однако различий по этим параметрам при ПГПТ/МЭН1 и сПГПТ не выявлено. Остеопороз-ассоциированные переломы имелись в анамнезе у 12 пациентов с ПГПТ/МЭН1, их МПК была статистически значимо ниже, чем у пациентов без переломов в анамнезе. Наблюдалась обратная корреляция между уровнем ПТГ и Z-критерием, от уровня кальциемии показатель МПК по Z-критерию в обеих группах не зависел. Типичные изменения при рентгенографии (такие, как субпериостальная резорбция, фиброзный остеит и признаки остеомалации) в исследовании J. Kong и соавт. чаще наблюдались при сПГПТ, нежели при ПГПТ/МЭН1 (55,7 и 26,3% соответственно) [37].

### Влияние паратиреоидэктомии на МПК при первичном гиперпаратиреозе в рамках синдрома МЭН1

Одно из первых исследований динамики МПК после ПТЭ при ПГПТ/МЭН1 провели J.R. Burgess и соавт. [38], которые обследовали 29 женщин в возрасте от 17 до 76 лет. До ПТЭ снижение МПК до уровня остеопении было выявлено у 12 пациенток (41%), остеопороз диагностирован



у 13 (45%). Наибольшее снижение МПК наблюдалось в ШБ. Оно коррелировало с возрастом пациента и степенью тяжести ПГПТ. Контрольная денситометрия через 18 месяцев после ПТЭ была проведена 5 пациенткам: достигнуто увеличение МПК на 5,2% в ШБ и на 3,2% в ПОП. К ограничениям работы относится ее ретроспективный характер, небольшой объем выборки и отсутствие информации о МПК ЛК. За год до исследования J.R. Burgess и соавт. [38] была опубликована аналогичная работа M. Abdelhadi и соавт. [39], в которой оценивались влияние ПТЭ на МПК у пациентов с манифестным сПГПТ ( $n=54$ , в этой группе было 13 мужчин и 41 женщина, средний возраст составил 56 лет). Оценка МПК производилась исходно, через 6, 12, 24 и 36 месяцев после ПТЭ. Исходно снижение МПК менее  $-1,5$  SD по Z-критерию наблюдалось в 16% случаев в ПОП, в 18% – в ШБ и в 67% в ДТЛК. За все время наблюдения прирост МПК во всех исследованных отделах (в т. ч. в организме в целом – Total Body) составил 1–6%. Числовые значения по всем срокам наблюдения и отделам скелета не представлены, однако, согласно графическим данным, увеличение МПК было наибольшим (около 4–6%) в ШБ и ПОП ( $p<0,001$ ) [39]. Лучшую динамику прироста МПК получили в 2010 г. F.L. Coutinho и соавт. [40], наблюдавшие 16 пациентов с ПГПТ/МЭН1. До ПТЭ снижение МПК по Z-критерию менее  $-2,0$  SD выявлялось у 50% пациентов в ДТЛК, у 43,7% – в ПОП, у 25% – в ШБ и у 18,7% – в БК. Через 15 месяцев после хирургического лечения прирост МПК в ПОП составил 8,4% ( $p=0,001$ ), в ШБ – 7,7% ( $p=0,0001$ ), в БК – 6,9% ( $p<0,0001$ ). В остальных отделах изменений не отмечалось, на основании чего авторы предположили, что наиболее чувствительными отделами для оценки динамики МПК у пациентов с ПГПТ/МЭН1 являются именно БК и ПОП. К сожалению, дизайн данной работы не позволяет разделить эффект от самой по себе нормализации уровня ПТГ (приводящей к быстрому приросту МПК в указанных отделах и у пациентов со сПГПТ) и вклад в этот процесс мутации гена менина. A.M. Silva и соавт. [41] сопоставили динамику МПК у 14 пациентов с ПГПТ/МЭН1 и у 104 – со сПГПТ. Авторами отмечена более выраженная потеря МПК до хирургического лечения и худшее восстановление после ПТЭ у пациентов с ПГПТ/МЭН1. Однако выводы работы основаны на использовании суррогатного маркера – Z-критерия, различий по абсолютным значениям МПК выявить не удалось. Статистически значимые изменения наблюдались только в группе сПГПТ, где через год после ПТЭ было достигнуто повышение МПК в ПОП ( $p=0,0001$ ). При сравнении прироста МПК в двух группах ни в одном из исследованных отделов статистически значимых различий также выявлено не было: в группе ПГПТ/МЭН1 этот параметр достигал 0,14%, а в группе сПГПТ – 2,06% ( $p=0,97$ ). Важным ограничением исследования является различие двух групп по возрасту: медиана возраста на момент хирургического лечения в группе ПГПТ/МЭН1 составила 41,5 года, а в группе сПГПТ – 61 год ( $p=0,0016$ ). Различался и объем хирургического лечения: 13 из 14 пациентов с ПГПТ/МЭН1 была проведена субтотальная ПТЭ, в то время как 100 из 104 пациентов со сПГПТ выполнена селективная операция [41].

### Заключение

ПГПТ, еще несколько десятков лет назад находившийся вне поля интересов большинства эндокринологов, сегодня известен как третья по распространенности эндокринопатия

после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [42, 43]. За это время были сформированы достаточно полные алгоритмы ведения этих пациентов, в том числе, при сПГПТ. Накоплен довольно большой и разнопрофильный опыт ведения пациентов с ПГПТ/МЭН1 [2]. Однако особенности функционирования костной ткани в этой группе больных по-прежнему мало изучены. Согласно данным, представленным выше, есть основания предполагать, что характер поражения костной ткани при сПГПТ и ПГПТ/МЭН1 существенно различается. Различия могут заключаться как в преимущественно поражаемом отделе, так и в степени снижения МПК и структуре костной ткани [36]. ПТЭ по всей видимости приводит к улучшению состояния костной ткани у пациентов с ПГПТ/МЭН1, однако, по некоторым данным, она восстанавливается значительно медленнее, чем при сПГПТ [4]. К сожалению, все исследования характеризуются недостаточной мощностью и недочетами при планировании исследования. В связи с этим остается открытым вопрос об истинной частоте и степени тяжести поражения костной ткани при ПГПТ/МЭН1. Сбор этих данных требует тщательного методологического подхода как в отношении сопутствующих компонентов МЭН1, влияющих на плотность и микроархитектонику кости, так и в отношении формирования группы контроля, поскольку демографические показатели в дебюте ПГПТ/МЭН1 и сПГПТ значительно различаются. Кроме того, нет единого мнения о предпочтительном методе оценки состояния костной ткани при ПГПТ/МЭН1. Пока невозможно с уверенностью определить, достаточно ли применения классической рентгеновской денситометрии, какова диагностическая и тактическая значимость метода ТКИ, есть ли преимущества у ПККТВР. Кроме наличия сопутствующих эндокринопатий ПГПТ/МЭН1 значительно отличается от сПГПТ высокой частотой послеоперационных рецидивов, с одной стороны, и риском развития гипопаратиреоза при тотальной ПТЭ – с другой [44, 45]. В связи с этим большую ценность представляли бы данные проспективных исследований, позволяющих оценить прогноз течения имеющихся костных нарушений в зависимости от выбранной тактики лечения, длительности ремиссии ПГПТ, наличия иных компонентов МЭН1 синдрома.

Отдельным неосвещенным в литературе вопросом остается применение антирезорбтивных препаратов при персистенции костных нарушений у пациентов с ПГПТ/МЭН1. Отчасти такой дефицит информации связан с тем, что МЭН1-синдром является орфанным заболеванием. Он имеет значительно меньшую распространенность, чем многие другие эндокринопатии, и даже учреждения третьего уровня, преимущественно аккумулирующие и длительно наблюдающие этих пациентов, не имеют возможности собрать достаточное количество клинических данных для проведения больших исследований. С другой стороны, только на базе таких учреждений при условии наличия соответствующих регистров возможно полноценно проанализировать все клинические данные. Отдельно необходимо упомянуть, что важнейшую для дальнейшего клинического поиска информацию могут дать фундаментальные исследования, которые позволят на молекулярно-клеточном уровне выявить различия в метаболизме костной ткани с мутацией в гене *MEN1* и при ее отсутствии.

### Прозрачность исследования

*Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**  
Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Публикация настоящей работы поддержана грантом РНФ № 20-75-00077 «Характеристика клеток остеогенного ряда в изогенной модельной системе при мутации в гене *MEN1*».

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Мокрышева НГ, Рожинская ЛЯ, Кузнецов НС, Пигарова ЕА и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(6):40–77. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa, Kuznetsov NS, Pigarova EA, et al. Primary hyperparathyroidism: The clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):40–77 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662640-77
2. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990–3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230
3. Balsalobre Salmeron M, Rodriguez Gonzalez JM, Rios A, Febrero B, Paricio PP. Primary hyperparathyroidism associated with MEN1: Experience in 71 cases. *Cir Esp*. 2018;96(10):627–633. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.06.014
4. Kaji H. Menin and bone metabolism. *J Bone Miner Metab*. 2012;30(4):381–387. doi: 10.1007/s00774-012-0355-3
5. Hendy GN, Kaji H, Canaff L. Cellular functions of menin. *Adv Exp Med Biol*. 2009;668:37–50. doi: 10.1007/978-1-4419-1664-8\_4
6. Liu P, Lee S, Knoll J, Rauch A, Ostermay S, Luther J, et al. Loss of menin in osteoblast lineage affects osteocyte-osteoclast crosstalk causing osteoporosis. *Cell Death Differ*. 2017;24(4):672–682. doi: 10.1038/cdd.2016.165
7. Мокрышева НГ, Мирная СС, Добрева ЕА, Маганева ИС, Ковалева ЕВ, Крупинова ЮА и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным Регистра. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(5):300–310. [Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobрева EA, Maganewa IS, Kovaleva EV, Krupinova YuA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the Registry. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):300–310 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl10126
8. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2000;321(7261):598–602. doi: 10.1136/bmj.321.7261.598
9. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):115–125. doi: 10.1038/nrendo.2017.104
10. De Geronimo S, Romagnoli E, Diacinti D, D’Erasmus E, Minisola S. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(3):415–420. doi: 10.1530/eje.1.02225
11. Ejlsmark-Svensson H, Bislev LS, Lajlev S, Harsløf T, Rolighed L, Sikjaer T, et al. Prevalence and risk of vertebral fractures in primary hyperparathyroidism: A nested case-control study. *J Bone Miner Res*. 2018;33(9):1657–1664. doi: 10.1002/jbmr.3461
12. Rejnmark L, Ejlsmark-Svensson H. Effects of PTH and PTH hypersecretion on bone: A clinical perspective. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(3):103–114. doi: 10.1007/s11914-020-00574-7
13. Stein EM, Silva BC, Boutroy S, Zhou B, Wang J, Udesky J, et al. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2013;28(5):1029–1040. doi: 10.1002/jbmr.1841
14. Hansen S, Beck Jensen J-E, Rasmussen L, Hauge EM, Brixen K. Effects on bone geometry, density, and microarchitecture in the distal radius but not the tibia in women with primary hyperparathyroidism: A case-control study using HR-pQCT. *J Bone Miner Res*. 2010;25(9):1941–1947.
15. Hansen S, Hauge EM, Rasmussen L, Beck Jensen J-E, Brixen K. Parathyroidectomy improves bone geometry and microarchitecture in female patients with primary hyperparathyroidism: A one-year prospective controlled study using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Bone Miner Res*. 2012;27(5):1150–1158. doi: 10.1002/jbmr.1540
16. Liu M, Williams J, Kuo J, Lee JA, Silverberg SJ, Walker MD. Risk factors for vertebral fracture in primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2019;66(3):682–690. doi: 10.1007/s12020-019-02099-1
17. Grigorie D, Coles D, Sucaliuc A. Trabecular bone score (TBS) has a poor discriminative power for vertebral fractures in 153 Romanian patients with primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Bucharest, Rom 2005)*. 2018;14(2):208–212. doi: 10.4183/aeb.2018.208
18. Leere JS, Kruse C, Robaczek M, Karmisholt J, Vestergaard P. Associations between trabecular bone score and biochemistry in surgically vs conservatively treated outpatients with primary hyperparathyroidism: A retrospective cohort study. *Bone Rep*. 2018;9:101–109. doi: 10.1016/j.bonr.2018.08.001
19. Rolighed L, Vestergaard P, Heickendorff L, Sikjaer T, Rejnmark L, Mosekilde L, et al. BMD improvements after operation for primary hyperparathyroidism. *Langenbeck’s Arch Surg*. 2013;398(1):113–120. doi: 10.1007/s00423-012-1026-5
20. Sharma J, Itum DS, Moss L, Chun-Li C, Weber C. Predictors of bone mineral density improvement in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2014;38(6):1268–1273. doi: 10.1007/s00268-014-2555-6
21. Nomura R, Sugimoto T, Tsukamoto T, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, et al. Marked and sustained increase in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: A six-year longitudinal study with or without parathyroidectomy in a Japanese population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(3):335–342. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.01984.x
22. Lee D, Walker MD, Chen HY, Chabot JA, Lee JA, Kuo JH, et al. Bone mineral density changes after parathyroidectomy are dependent on biochemical profile. *Surgery*. 2019;165(1):107–113. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.065
23. Lumachi F, Camozzi V, Ermani M, Lotto FDE, Luisetto G. Bone mineral density improvement after successful parathyroidectomy in pre- and postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: A prospective study. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1117:357–361. doi: 10.1196/annals.1402.012
24. Koumakis E, Souberbielle J-C, Payet J, Sarfati E, Borderie D, Kahan A, et al. Individual site-specific bone mineral density gain in normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int*. 2014;25(7):1963–1968. doi: 10.1007/s00198-014-2689-2
25. Мокрышева НГ. Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз. М.: ООО «Медицинское информационное агенство»; 2019:448. [Mokrysheva NG. Parathyroid glands. Primary hyperparathyroidism. Moscow: Ltd “Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo”; 2019;448 (In Russ.)].
26. Zhang L, Liu X, Li H. Long-term skeletal outcomes of primary hyperparathyroidism patients after treatment with parathyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res*. 2018;50(3):242–249. doi: 10.1055/s-0043-125334
27. Lamas C, Navarro E, Casterás A, Portillo P, Alcázar V, Calatayud M, et al. MEN1-associated primary hyperparathyroidism in the Spanish registry: Clinical characteristics and surgical outcomes. *Endocr Connect*. 2019;8(10):1416–1424. doi: 10.1530/EC-19-0321
28. Lourenco DMJ, Toledo RA, Mackowiak II, Coutinho FL, Cavalcanti MG, Correia-Deur JEM, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Brazil: MEN1 founding mutation, clinical features, and bone mineral density profile. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(3):259–274. doi: 10.1530/EJE-08-0153

29. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, 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: 10.1111/j.1365-2265.2011.04227.x
30. Kann PH, Bartsch D, Langer P, Hadji P, Pfützner A, Klüsener J. Peripheral bone mineral density in correlation to disease-related predisposing conditions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(6):573–579. doi: 10.3275/7880
31. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, Alexander HR, Fraker DL, Libutti SK, et al. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: Long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surg*. 2008;247(3):501–510. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815efda5
32. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(6):448–457. doi: 10.1007/s11894-010-0141-0
33. Цориев ТТ, Белая ЖЕ. Костно-суставные структурные нарушения при акромегалии. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(2):121–129. [Tsoriev TT, Belaya ZE. Bone and joint structural impairments in acromegaly. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2018;64(2):121–129 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl9305
34. Паневин ТС, Алексеева ЛИ, Мельниченко ГА. Ревматические проявления акромегалии. *Остеопороз и остеопатии*. 2019;22(2):14–22. [Panevin TS, Alekseeva LI, Melnichenko GA. Rheumatic manifestations of acromegaly. *Osteoporosis and bone diseases*. 2019;22(2):14–22 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo11353
35. Lourenço DMJ, Coutinho FL, Toledo RA, Montenegro FLM, Correia-Deur JEM, Toledo SPA. 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: 10.1002/jbmr.125
36. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, Viti R, Mascia ML, Massironi S, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: Differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1404–1410. doi: 10.1359/jbmr.090304
37. Kong J, Wang O, Nie M, Shi J, Hu Y, Jiang Y, et al. Clinical and genetic analysis of multiple endocrine neoplasia type 1-related primary hyperparathyroidism in Chinese. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166634. doi: 10.1371/journal.pone.0166634
38. Burgess JR, David R, Greenaway TM, Parameswaran V, Shepherd JJ. Osteoporosis in multiple endocrine neoplasia type 1: Severity, clinical significance, relationship to primary hyperparathyroidism, and response to parathyroidectomy. *Arch Surg*. 1999;134(10):1119–1123. doi: 10.1001/archsurg.134.10.1119
39. Abdelhadi M, Nordenstrom J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(11):3845–3851. doi: 10.1210/jcem.83.11.5249
40. Coutinho FL, Lourenço DMJ, Toledo RA, Montenegro FLM, Correia-Deur JEM, Toledo SPA. Bone mineral density analysis in patients with primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1 after total parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(4):462–468. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03672.x
41. Silva AM, Vodopivec D, Christakis I, Lyons G, Wei Q, Waguespack SG, et al. Operative intervention for primary hyperparathyroidism offers greater bone recovery in patients with sporadic disease than in those with multiple endocrine neoplasia type 1-related hyperparathyroidism. *Surgery*. 2017;161(1):107–115. doi: 10.1016/j.surg.2016.06.065
42. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, Nishimoto S, Liu ILA, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1122–1129. doi: 10.1210/jc.2012-4022
43. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: An update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):171–177. doi: 10.1359/JBMR.050910
44. Giusti F, Tonelli F, Brandi ML. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: When to perform surgery? *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67Suppl 1:141–144. doi: 10.6061/clinics/2012(sup01)23
45. Tonelli F, Marini F, Giusti F, Brandi ML. Total and subtotal parathyroidectomy in young patients with multiple endocrine neoplasia type 1-related primary hyperparathyroidism: Potential post-surgical benefits and complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:558. doi: 10.3389/fendo.2018.00558

Горбачева А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>

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

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