

Пылина С.В., Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

ВКЛАД МУТАЦИЙ В ГЕНЕ MEN1 В РАЗВИТИЕ КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ, ПОИСК КЛИНИЧЕСКИХ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПАРАЛЛЕЛЕЙ

Введение. Мутации в гене онкосупрессора-менина (MEN1) ассоциированы с аутосомно-доминантным заболеванием – синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа, основным проявлением которого служит возникновение объемных образований различных желез внутренней секреции. Тяжесть костно-метаболических нарушений при данной патологии, как ранее считалось, обусловлена многофакторным влиянием компонентов синдрома на костную ткань, наиболее значимым из которых является ПГПТ. Новые клинические и экспериментальные данные о роли менина в регуляции дифференцировки костных клеток могут указывать на весомый вклад мутаций в гене MEN1 в развитие костных нарушений при ПГПТ, обусловленном МЭН-1. Цель. Провести сравнительный анализ костно-метаболических нарушений между группами пациентов: с МЭН-1-ассоциированным ПГПТ и спорадической формой ПГПТ, без мутации в гене MEN1.

Пациенты и методы. Было проведено ретроспективное одноцентровое исследование. В исследуемую группу (n=20) были включены пациенты с ПГПТ, ассоциированным с генетически верифицированным синдромом МЭН-1 (ПГПТ/МЭН-1). В группе ПГПТ/МЭН-1 была выделена подгруппа (n=14) – лица с ПГПТ, не имевших в анамнезе иных гормонально-активных опухолей, за исключением патологии околощитовидной железы. Группа сравнения (n=25) была сформирована из лиц со спорадической формой ПГПТ (сПГПТ) и отсутствием мутации в гене MEN1 по результатам секвенирования. Критериями исключения для обеих групп являлись: наличие СД, ХБП С3а и ниже, синдромов тиреотоксикоза, гиперкортицизма, период беременности или лактации, а также прием препаратов, влияющих на минеральный обмен на момент включения в исследование (бифосфонаты, препараты кальция, активная форма витамина Д, тиазидные диуретики). Всем включенным пациентам проводились следующие биохимические анализы: ПТГ, кальций общий, альбумин (с расчётом альбумин-скорректированного кальция), креатинин, фосфор, щелочная фосфатаза, остеокальцин и С-концевой телопептид коллагена I типа (СТХ). Минеральная плотность костной ткани оценена с применением метода двухэнергетической рентгеновской абсорциометрии в следующих точках: в поясничном отделе позвоночника (L1- L4) проксимальном отделе бедренной кости (total hip и Neck) и лучевой кости (Radius total и Radius 33%). Статистический анализ групп выполнен с использованием критериев: Манна-Уитни, Фишера и Хи-квадрата с поправкой Йетса

Результаты. Медиана возраста в группе ПГПТ/ МЭН-1 составила 35 лет [22;44], в группе сПГПТ- 34 [28;36]. При оценке основных биохимических показателей кальциево-фосфорного обмена в группе ПГПТ/ МЭН-1 уровни кальция общего (2.84 vs. 2,75 p=0,032), кальция, скорректированного на альбумин (2.74 vs. 2,65 p=0,044), были статически значимо выше, чем в группе сПГПТ. При оценке других биохимических показателей существенной разницы между группами выявлено не было. В группе ПГПТ/МЭН-1 абсолютные значения МПК в проксимальном отделе бедренной кости (0,798 vs.0,939 p=0,014) и шейке бедра (0,81 vs.0,934 p=0,016) была статистически значимо ниже, чем в группе сПГПТ, Z-score в группе ПГПТ/МЭН-1 был также ниже в проксимальном отделе бедренной кости (Z-score=-1,25SD vs. -0,45 p=0,008) и шейке бедра (Z-score=-1,2SD vs. -0,5 p=0,008). Аналогичные данные получены при сравнении пациентов из подгруппы ПГПТ/МЭН-1 (n=14) с сПГПТ: в проксимальном отделе бедренной кости (Z-score= -1,25SD vs. -0,45 p=0,008) и (Z-score=-1,2SD vs. -0,5 p=0,008) соответственно. Статистически значимых отличий по другим параметрам в данных группах получено не было.

Заключение. Выявленные различия между ПГПТ/ МЭН-1 и сПГПТ по ряду биохимических и инструментальных показателей свидетельствуют о потенциальном вкладе мутаций в гене MEN-1 в развитие костных нарушений. Требуется дальнейшее изучение данной проблематики с увеличением размера выборок и проведением фундаментальных исследований.