

УДК 616.43-008.6-071+616.441/.447:546.4:616-001.28

О. В. Камінський✉, О. В. Копилова, Д. Є. Афанасьєв, І. Г. Чикалова, І. М. Муравйова,
Л. О. Цвет, В. М. Колодій, О. Я. Плескач, Ю. О. Камінська, І. О. Кісельова, Н. С. Домбровська

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна

ДІАГНОСТИЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ НОРМОКАЛЬЦІЄМІЧНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ ТА НЕРЕНАЛЬНОГО ВТОРИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ У ОПРОМІНЕНИХ І НЕОПРОМІНЕНИХ ОСІБ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ДАНІ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

Прищитоподібні залози є головними регуляторами кальцієво-фосфорного обміну, завдяки паратгормону вони реагують на будь-які зміни рівня цих іонів у крові та визначають цілісність скелету, впливають на майже всі системи та клітини, де діють кальцій та фосфор. З порушеннями їх функціонування пов'язані значні ускладнення, що супроводжують вторинний гіперпаратиреоз. На жаль, більшість лікарів та науковців недооцінюють вплив надлишку паратгормону і дефіциту вітаміну D. Зазвичай лікарі не перевіряють рівень паратгормону у крові – що треба робити як скринінгове дослідження, тому патологія тривалий час залишається непоміченою. Насправді, частота патології прищитоподібних залоз та саме гіперпаратиреоз майже дорівнює частоті захворювань щитоподібної залози і виявляється у понад 10 % всього населення, залежно від груп спостереження (стать, вік, опромінення), що продемонстровано в наших попередніх дослідженнях. Так, за нашими даними, частота гіперплазій прищитоподібних залоз становить 24,3 % (у дітей та підлітків 50–70%) в стані еупаратиреозу, а частота нормокальціємічних гіперпаратиреозів – до 14,3 %, для пересічного населення України. На сьогодні ми бачимо велику плутанину в публікаціях та існуючих рекомендаціях щодо діагностики, патогенезу і перебігу паратиреоїдних захворювань. Часто не враховується, що наявне напруження в кальцієво-фосфорній системі зазвичай виникає за рахунок нестачі/дефіциту вітаміну D, що є дуже поширеним у світі. Часто просте призначення вітаміну D в оптимальних та індивідуальних дозуваннях вирішує (профілакує) проблему гіперпаратиреозів або знижує агресивність їхнього перебігу. Проведений аналіз даних літературних джерел і результатів власних наукових досліджень щодо патогенетичних закономірностей та клінічного перебігу захворювань прищитоподібних залоз визначив, що найчастішою причиною розвитку гіперпаратиреозу є нестача/дефіцит вітаміну D, який впливає на формування їх гіперплазії або аденоми, а сам процес має поступовий стадійний клінічний розвиток.

Ключові слова: прищитоподібні залози; гіперплазія прищитоподібних залоз; гіперпаратиреоз; нормокальціємічний гіперпаратиреоз; опромінення; постраждалі внаслідок аварії на ЧАЕС; радіація.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2024. Вип. 29. С. 44–66. doi: 10.33145/2304-8336-2024-29-44-66

✉ Камінський Олександр Валентинович, e-mail: endocriner@gmail.com

O. V. Kaminskiy✉, O. V. Kopylova, D. E. Afanasyev, I. G. Chikalova, I. G. Muraviova, L. O. Tsvet, V. M. Kolodiy, O. Ya. Pleskach, Yu. O. Kaminska, I. O. Kiseliova, N. S. Dombrovska

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yuriya Illienka Street, Kyiv, 04050, Ukraine

DIAGNOSTIC AND CLINICAL ASPECTS OF NORMOCALCEMIC PARATHYROID HYPERPLASIA AND NON-RENAL SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN EXPOSED AND NON-EXPOSED TO IONIZING RADIATION INDIVIDUALS (LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCH DATA)

Parathyroids are the key regulators of calcium-phosphorus metabolism. By means of parathyroid hormone they respond to any changes in the serum level of calcium and phosphorus ions and determine the integrity of skeleton, affecting almost all systems and cells where calcium and phosphorus are involved in metabolism and/or signaling. Disorders of parathyroid function are associated with significant complications accompanying secondary hyperparathyroidism. Unfortunately, most medical practitioners and scientists underestimate the impact of parathyroid hormone excess and vitamin D deficiency. Usually, medical practitioners do not prescribe the assay of serum level of parathyroid hormone, which should be done as a screening test, so the disease remains unnoticed for a long time. In fact, the incidence of parathyroid disorders, namely hyperparathyroidism, is almost equal to the incidence of thyroid diseases and is more than 10 % for the entire population, depending on the observation groups (gender, age, exposure to ionizing radiation), as demonstrated in our previous studies. Thus, according to our data, the incidence of parathyroid hyperplasia is 24.3 % (with 50–70 % in children and adolescents) in the state of euparathyroidism, and incidence of normocalcemic hyperparathyroidism is up to 14.3 % in the average population of Ukraine. Today, we see much confusion in publications and available recommendations regarding diagnosis, pathogenesis, and course of parathyroid disease. It is often not taken into account that the strain in calcium-phosphorus system usually occurs due to the lack/deficiency of vitamin D, which is very common worldwide. Often a simple administration of vitamin D in optimal and individual dosages solves (prevents) the problem of hyperparathyroidism or reduces the aggressiveness of its course. Review of data from literary sources and results of own research on pathogenetic patterns and clinical course of parathyroid diseases was carried out, and it was determined that the lack/deficiency of vitamin D is the most common ground of development of hyperparathyroidism, which affects the formation of parathyroid hyperplasia or adenoma, and the process itself is of a gradual, staged clinical development.

Key words: parathyroids; parathyroid hyperplasia; hyperparathyroidism; normocalcemic hyperparathyroidism; Chernobyl NPP accident survivors; radiation; radiation exposure.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2024;29:44-66. doi: 10.33145/2304-8336-2024-29-44-66

ВСТУП

Прищитоподібні залози (ПЩЗ) є головними регуляторами кальцієво-фосфорного обміну, завдяки паратгормону (ПТГ) вони реагують на будь-які зміни рівня цих іонів у крові та визначають цілісність скелету, впливають на майже всі системи та клітини, де діють кальцій та фосфор. З цим пов'язані значні ускладнення, що супроводжують нормокальціємічний гіперпаратиреоз (ГПТ) (аритмії, артеріальна гіпертензія, нейропатії, остеопороз/остеопенія, утворення каменів у нирках та жовчному міхурі тощо).

На жаль, більшість лікарів та науковців недооцінюють вплив надлишку паратгормону та

INTRODUCTION

Parathyroids (parathyroid glands) are the key regulators of Ca/P metabolism. By means of parathyroid hormone (PTH) they respond to any changes in the serum level of Ca and P ions and determine the integrity of skeleton both with making effect on almost all body systems and cells where Ca and P are involved in metabolic and/or signaling pathways. That is associated with significant complications accompanying the normocalcemic hyperparathyroidism (HPT) e.g. arrhythmia, arterial hypertension, neuropathy, osteoporosis/osteopenia, nephrolithiasis, cholelithiasis, etc.

✉ Oleksiy V. Kaminskiy, e-mail: endocriner@gmail.com

дефіциту вітаміну D. Як вважають лікарі різного фаху, патологія ПЩЗ є досить екзотичною в практиці, оскільки вони зазвичай не перевіряють рівень ПТГ у крові – що треба робити як скринінгове дослідження, а лікарі ультразвукової діагностики не навчені їх ефективно та своєчасно виявляти, бо не візуалізують. Тому патологія ПЩЗ тривалий час залишається непоміченою.

Насправді, частота патології ПЩЗ та нормокальціємічного неренального ГПТ майже дорівнює частоті захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) і становить понад 10 % для всього населення, залежно від груп спостереження (стать, вік, опромінення), що продемонстровано в наших попередніх дослідженнях [1–3]. Так, за ними, частота гіперплазій ПЩЗ становить 24,3 % (у дітей та підлітків 50–70%) в стані еупаратиреозу, а частота гіперпаратиреозів – до 14,3 %, для пересічного населення України.

Займаючись патологією ПЩЗ вже понад 10 років і вивчаючи її діагностичні та терапевтичні аспекти у низці наукових досліджень, з точки зору клінічної ендокринології ми бачимо велику плутанину в публікаціях та існуючих рекомендаціях щодо її патогенезу і перебігу. Наприклад, такий підхід: одна ПЩЗ – це аденома, декілька – гіперплазія, є хибним. Ці спотворення часто пов'язані з тим, що цією проблемою займається невелика кількість фахівців, переважно ендокринні хірурги і нефрологи, які привносять своє бачення, стикаючись з тяжкою патологією, але дуже рідко клінічні ендокринологи нехірургічних центрів. Це формує думку, що превалюючою формою порушень функції ПЩЗ є первинний гіперпаратиреоз (або третинний) та аденоми ПЩЗ, що потребують обов'язкового хірургічного лікування в найближчі терміни, тоді як це не так. Існує велика кількість наукових публікацій на цю тему, авторами яких є лікарі хірургічного профілю [4–6], але це деформує уявлення про діагностику і клінічний розвиток патології ПЩЗ.

Дійсно, первинний і третинний гіперпаратиреоз (ГПТ), хронічна хвороба нирок є важкими станами, які швидко призводять до інвалідизації населення, проте це не означає, що вона виникає швидко в більшості випадків і з самого початку. Часто не враховується, що наявне напруження в кальцієво-фосфорній системі зазвичай виникає за рахунок банальних нестачі/дефіциту вітаміну D, що є дуже поширеним у світі, або інших нутрієнтів. Це пояснює поширеність нехірургічних пато-

Unfortunately, most medical practitioners and scientists underestimate the impact of PTH excess and vitamin D deficiency. According to opinions of medical practitioners of various specialties, the parathyroid disease is quite rare in practice, since they usually do not check the serum level of PTH, which should be done as a screening test, and ultrasound sonographers are not trained to detect parathyroids effectively and timely, because they do not visualize them. Therefore, parathyroid disease remains unseen for a long time.

In fact, the incidence of parathyroid disease and normocalcemic nonrenal HPT is almost equal to the incidence of thyroid disease being > 10 % for the entire population, depending on the observation groups (gender, age, exposure to ionizing radiation), as demonstrated in our previous studies [1–3]. Specifically, according to our data, the incidence of parathyroid hyperplasia is 24.3 % (being 50–70 % in children and adolescents) in the state of euparathyroidism, and incidence of HPT is up to 14.3 % for the average population of Ukraine.

Dealing with parathyroid disease for more than 10 years and studying its diagnostic and therapeutic aspects in a number of studies, from the point of clinical endocrinology we watch a lot of confusion in publications and existing recommendations regarding its pathogenesis and course. For example, such opinion as one parathyroid gland is an adenoma and several ones are hyperplasia is wrong. These misconceptions are often associated with the fact that this issue is concerned by a narrow circle of specialists, mainly endocrine surgeons and nephrologists, who bring their vision when faced with severe disease, but very rarely clinical endocrinologists at the non-surgical centers do the same. This creates the opinion that primary (or tertiary) HPT and parathyroid adenoma, which require mandatory surgical treatment in the near future, are the predominant form of PTH disorders, while this is not the case. There are a lot of scientific publications on this topic, the authors of which are surgeons [4–6], but this distorts the idea of diagnosis and clinical development of PTH disease.

Indeed, the primary and tertiary HPT along with chronic kidney disease are serious health states that quickly lead to disability of population, but this does not mean that they occur rapidly in most cases and from the very beginning. It is often not taken into account that the existing strain in calcium-phosphorus system usually occurs due to the simple and trivial lack/deficiency of vitamin D, which is very common worldwide, or other nutrients. This explains the prevalence of non-surgical parathyroid disorders (hyperpla-

логічних станів ПЩЗ (гіперплазій) [1–3], а ГПТ є лише проміжною або кінцевою стадією. Відсутність інформування та настороженості з боку лікарів щодо цього підступного патологічного процесу у ПЩЗ, призводить до пізньої діагностики і неефективного лікування, що завершується хірургічним втручанням, якого можна було уникнути. Ми бачимо велику плутанину в теоретичних і клінічних висновках, пов'язаних з недовивченням цілого класу патології ПЩЗ, іноді необізнаністю фахівців терапевтичного профілю, в тому числі фахівців ультразвукової діагностики (УЗД), а також з недосконалістю систем надання медичної допомоги у багатьох країнах світу на даний час.

Прикро, коли замість простого і некоштовного визначення рівня ПТГ у крові, у пацієнта виникає широке коло проблем зі здоров'ям, які не вдається стабілізувати, через короткий час (декілька років), а єдиним рішенням вже залишається хірургічне лікування. Хоча часто просте призначення вітаміну D в оптимальних та індивідуальних дозуваннях вирішує (профілакує) проблему або знижує агресивність перебігу гіперпаратиреозу.

Тому ми вирішили почати наукову дискусію щодо клінічних (нехірургічних) аспектів неренальної нормокальціємічної патології ПЩЗ, пов'язаної з нестачею/дефіцитом вітаміну D.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести аналіз даних літературних джерел та власних наукових досліджень щодо патогенетичних закономірностей розвитку патології прищитоподібних залоз та стадійності клінічного перебігу гіперпаратиреозу у опромінених і неопромінених осіб.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Гіперплазію ПЩЗ (МКХ-10: E21.0; E21.5) та аденоми ПЩЗ (МКХ-10: D35.1) виявляли за допомогою УЗД на загальних принципах. Однак вважали, що незмінені ПЩЗ в нормальному стані не візуалізуються, бо збігаються за структурою та ехогенністю із тканиною ЩЗ, яка знаходиться поруч. Цитоморфологічно клітини ПЩЗ та ЩЗ дуже схожі. Виявлення змінених ПЩЗ (гіперплазія, аденома) під час УЗД ставало можливим за наявності довготривалого напруження в кальцієво-фосфорній системі або при формуванні пухлинного процесу, коли відбувалося відокремлення цих органів за рахунок потовщення власної капсули ПЩЗ, що призводило до зміни їхньої ехогенності та/або структури.

Гіперпаратиреоз (МКХ-10: E21) є клініко-лабораторним станом, який діагностується при наявності

сія) [1–3], while HPT is only an intermediate or final stage here. Lack of awareness and vigilance in the clinical practice regarding this insidious parathyroid process leads to the late diagnosis and ineffective treatment, which ends in surgical intervention that could be avoided. We see a great deal of confusion in theoretical and clinical conclusions related to the lack of research for a whole class of parathyroid disease, sometimes unawareness of therapists and specialists in ultrasound diagnostics (sonographers), as well as imperfection of health care systems in many countries worldwide now.

It is unfortunate when, instead of simple and inexpensive assay serum level of PTH at proper time, the patient develops a wide range of health problems that cannot be solved in short terms (several years), while surgical treatment is then an only solution. Although often a simple administration of vitamin D in optimal and individual dosages solves or prevents the problem or reduces the aggressiveness of HPT.

Therefore, we decided to start a scientific discussion on the clinical i.e. non-surgical aspects of non-renal normocalcemic parathyroid disease associated with vitamin D lack or deficiency.

OBJECTIVE

Analysis of data from literary sources and own scientific research on pathogenetic patterns of the development of parathyroid disease and staging of clinical course of HPT in exposed and non-exposed to ionizing radiation individuals.

MATERIALS AND METHODS

Parathyroid hyperplasia (ICD-10: E21.0; E21.5) and parathyroid adenoma (ICD-10: D35.1) were detected using diagnostic ultrasound according to the general principles. However, it was believed that the unchanged parathyroids in a normal state are not visualized, because of similar structure and echogenicity with thyroid tissue, located nearby. Cytomorphologically the parathyroid and thyroid cells are quite similar. Detection of abnormal parathyroids (hyperplasia, adenoma) by the diagnostic ultrasound had become possible under a long-term stress in the calcium-phosphorus system or during the formation of a tumor process, when these organs were visually separated due to the thickening of parathyroid capsule and changed echogenicity and/or structure.

підвищення рівня ПТГ у сироватці крові понад норму (10–65 пг/мл), а гіпаратиреоз (МКХ-10: E20) – при виявленні низького рівня. За клінічними проявами і лабораторними маркерами ГПТ поділяють на первинний, вторинний та третинний. Первинний гіперпаратиреоз (МКХ-10: E21.0) діагностують при виявленні одночасного підвищення концентрації ПТГ та іонізованого (або загального) кальцію у сироватці крові, низького фосфору, часто візуалізують за допомогою радіоізотопних методів. За нашими даними найбільш частим варіантом гіперпаратиреозу (ГПТ) є саме вторинний неренальний (МКХ-10: E21.1), який діагностується при підвищенні рівня паратгормону у сироватці крові на тлі нормальної концентрації іонізованого кальцію (1,05–1,37 ммоль/л) та низького рівня (нестача/дефіцит) вітаміну D [25(OH)D] в сироватці крові, нижче за 75 нмоль/л (30 нг/л; коефіцієнт перерахунку 1 : 2,5 одиниць), або внаслідок можливих інших причин. Гормональні та додаткові дослідження крові проводили у сертифікованих лабораторіях.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналітичний огляд публікацій показав, що серед дослідників наявні різні думки щодо патогенезу розвитку та клінічного перебігу захворювань ПЩЗ. Існує незначна кількість лікарів нехірургічного профілю, котра насторожена щодо їх діагностики, володіє достатніми навичками їх діагностування (ультразвукове дослідження, рівні ПТГ та вітаміну D₃ у крові). У більшості випадків паратиреоїдна патологія стає випадковою знахідкою, за рахунок поступового і стадійного розвитку гіпертрофії або гіперплазії клітин. Як і більшість гормональних захворювань, через субклінічний непомічений розвиток, вона діагностується вже на пізніх етапах, коли хірургічне лікування гіперкальціємії залишається єдиним методом усунення наявних проблем. Хоча профілактичне або своєчасне призначення вітаміну D (або його аналогів та метаболітів) у більшості випадків спроможне ефективно усувати широку розповсюдженість нестачі/дефіциту вітаміну D, яка за даними низки дослідників вона сягає від 50 % до 90 % для населення різних країн та континентів [7, 8]. Цьому також заважає відсутність єдиних поглядів на його нормальний та лікувальний рівень.

Первинний ГПТ переважно вражає жінок, причому дослідження повідомляють про співвідношення жінок і чоловіків приблизно 3–4/1,2 [9]. Загалом поширеність первинного ГПТ в США оцінювалася 0,4 % до 0,6 % [11], у дослідженні 2008–2009 рр. на рівні

НПТ (ICD-10: E21) is a clinical and laboratory state, which is diagnosed as an increase in serum PTH level above normal threshold (65 pg/ml), and hypoparathyroidism (ICD-10: E20) is diagnosed when a low PTH level is detected. According to clinical manifestations and laboratory markers the HPT can be primary, secondary and tertiary. Primary HPT (MCX-10: E21.0) corresponds to a simultaneous increase in the serum content of PTH and ionized (or total) Ca along with low content of phosphate. It is often visualized using the radioisotope methods. According to our data, the most frequent variant of HPT is the secondary non-renal one (МКХ-10: E21.1), diagnosed with an increase in the serum level of PTH against normal serum concentration of ionized Ca (1.05–1.37 mmol/l) and low serum level (lack/deficiency) of vitamin D [25(OH)D], namely below 75 nmol/l (30 ng/l; conversion factor 1:2.5). Some other caused are possible. Hormonal and additional blood tests were performed in the certified laboratories.

RESULTS AND DISCUSSION

The analytical review of available publications showed a range of different opinions among researchers regarding the pathogenesis and clinical course of parathyroid disease. There is a minority of non-surgical medical practitioners who are wary of its diagnosis and possess sufficient respective diagnostic skills i.e. in diagnostic ultrasound and serum PTH and vitamin D₃ assay. In most cases the parathyroid disease becomes an accidental finding because of gradual and staged development of cellular hypertrophy or hyperplasia. Like most hormone-dependent diseases, due to subclinical unnoticed development, it is diagnosed already at the late stages, when surgical treatment of hypercalcemia remains the only curative method. Although prophylactic or timely administration of vitamin D (or its analogs or metabolites) in most cases can effectively normalize the widely prevalent lack/deficiency of vitamin D, which, according to the data published by several researchers, ranges from 50 % to 90 % in population of different countries and continents [7, 8]. This is also hindered by the lack of unified views on its normal and therapeutic level.

Primary HPT predominantly affects females, with studies reporting a female to male ratio of approximately 3–4/1.2 [9]. Overall, the prevalence of primary HPT in the US has been estimat-

0,86 % [10], а у Південній Каліфорнії вона зросла втричі між 1995 і 2010 рр. [11]. Можливо це пов'язано з покращенням діагностування. В іншому дослідженні первинний нормокальціємічний ГПТ (ПНГПТ) становив 15,4 % від кількості всіх пацієнтів із первинним ГПТ [12]. Частота вторинних нормокальціємічних ГПТ (ВНГПТ) в літературі не наводиться.

Стан прищитоподібних залоз після дії іонізуючого випромінювання

Раніше, історично вважалося, що ПЩЗ є більш стійкими до іонізуючого випромінювання, ніж ЩЗ, хоча відзначалося, що латентний період розвитку радіаційного ГПТ вельми тривалий (25–47 років) [13]. Проте на сьогодні наявні переконливі дані про більш близькі за часом наслідки опромінення ПЩЗ, а окремі дослідження чітко вказують на їхню чутливість до впливу іонізуючої радіації [12–15]. Опромінення ший збільшує частоту ПНГПТ [14–15].

Наслідки опромінення ПЩЗ осіб, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, на жаль, почали вивчати тільки через 25 років після катастрофи. Однак, з самого початку стало ясно, що чинники радіаційної аварії (ізотопи йоду, зовнішнє гамма-випромінювання, та особливо ізотопи цезію і стронцію) вагомо вплинули на зростання частоти патології ПЩЗ (аденом, гіперплазій, ГПТ) в осіб, які зазнали дії негативних факторів Чорнобильської аварії [1]. Виявилось, що найбільш часто гіперплазія ПЩЗ виявлялася серед евакуйованих з 30-км зони відчуження (за рахунок впливу комбінованого опромінення ізотопами йоду, стронцію, цезію, зовнішнього гама-випромінювання), а у мешканців забруднених територій, у яких в цілому виявляли менше радіаційно-асоційованої патології, ніж в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС, також виявили значну поширеність (скоріш за все, внаслідок опромінення за рахунок довготривалої контамінації ізотопами цезію).

Через 27–32 роки після опромінення нами встановлена висока частота гіперплазій ПЩЗ у осіб, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС (рис. 1), перш за все в евакуйованих з 30-кілометрової зони відчуження (71,4 %; $\chi^2_{\text{Yates}} = 24,1$; $p = 0$) та тривалий час мешканців радіоактивно забруднених територій (41,7 %; $\chi^2_{\text{Yates}} = 6,45$; $p \leq 0,01$), без гіперпаратиреозу [16].

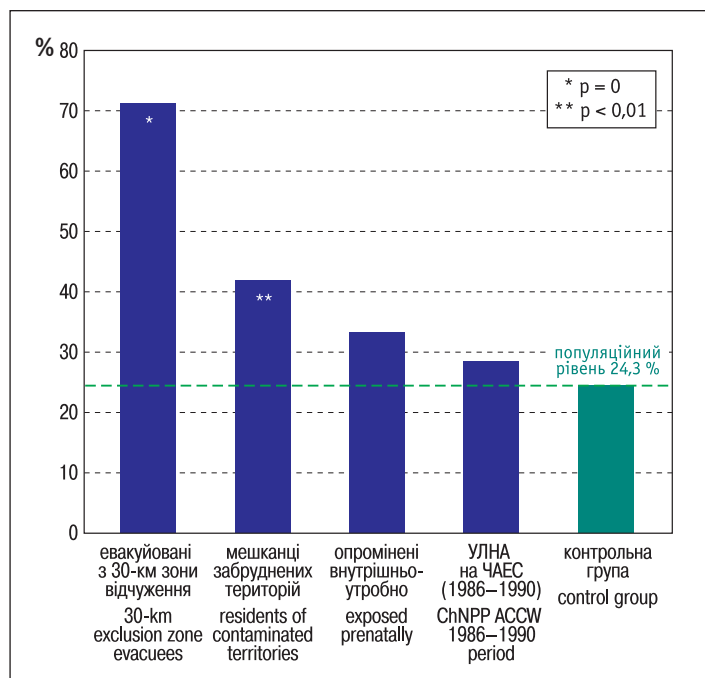
ed as 0.4 % to 0.6 % [11] and as 0.86 % in a 2008–2009 study [10], while in the Southern California it had tripled between 1995 and 2010 [11]. The latter was probably due to the improved diagnostics. In another study the primary normocalcemic HPT (PNHPT) accounted for 15.4 % of all patients with primary HPT [12]. Incidence of the secondary HPT is not given in the literature.

Parathyroid morphology and function upon exposure to ionizing radiation

It was historically believed that parathyroids are more resistant to ionizing radiation than thyroid, although it was noted that the latent period of development of radiation-induced HPT is very long (25–47 years) [13]. However, at present, there are convincing data on the nearer-term consequences of parathyroid exposure, and some studies indicate their sensitivity to ionizing radiation [12–15]. Irradiation of neck increases the frequency of PNHPT [14–15].

Unfortunately, the studies of consequences of radiation exposure of persons affected by the Chernobyl nuclear power plant (ChNPP) accident began only 25 years upon. However, from the very beginning it became clear that the factors of radiation accident i.e. isotopes of iodine, external gamma radiation, and especially isotopes of cesium and strontium have had a significant impact on the incidence increase of parathyroid disease (adenoma, hyperplasia, HPT) in persons who were exposed to unfavorable factors of the ChNPP accident [1]. It turned out that parathyroid hyperplasia was most often detected among evacuees from the 30-km exclusion zone (due to the effect of combined irradiation with isotopes of iodine, strontium, cesium and external gamma radiation) and residents of contaminated territories, in whom, in general, the less radiation-associated disorders were revealed than in the ChNPP accident clean-up workers (ACCW), but along with significant prevalence of just parathyroid diseases most likely due to exposure from a long-term contamination with radioactive cesium isotopes).

A high frequency of parathyroid hyperplasia was established in the ChNPP accident survivors 27–32 years upon exposure (Fig. 1), primarily in evacuees from the 30-kilometer exclusion zone (71.4%; $\chi^2_{\text{Yates}'} = 24.1$; $p = 0$) and residents of radioactively contaminated areas (41.7%; $\chi^2_{\text{Yates}'} = 6.45$; $p \leq 0.01$), with no HPT [16].



Рисуюнок 1. Частота виявлення гіперплазії прищитоподібних залоз, встановленої при проведенні ультразвукового дослідження, за групами еупаратиреоїдних дорослих осіб, опроміненних внаслідок аварії на ЧАЕС, в порівнянні з контролем, (n = 1 534 осіб)

Figure 1. Incidence of parathyroid hyperplasia detected by diagnostic ultrasound in euparathyroid adults exposed to ionizing radiation after the ChNPP accident vs. control (n = 1534)

Дані про підвищений вміст у крові ПТГ та надлишковий ризик ГПТ свого часу були опубліковані японськими авторами за результатами тривалих досліджень у осіб, які пережили атомні бомбардування [17]. За узагальненими результатами, серед віддалених радіаційних ефектів випромінювання від атомних вибухів доброякісні новоутворення ПЩЗ та ЩЗ є статистично достовірними та дозозалежними [17].

Нещодавно з'явилися дані щодо найближчих паратиреоїдних ефектів променевої терапії [18–20]. Наприклад, зовнішня променева терапія пов'язана з ризиком виникнення ГПТ з латентним періодом 20–45 років, тоді як іонізуюче опромінення радіоактивним йодом достовірно загрожує виникненням гіпопаратиреозу в коротші терміни [19, 20]. Вельми варті уваги відомості про те, що променевий вплив у дитячому віці вирізняється, з одного боку, дещо меншою частотою виникнення ГПТ, проте й набагато коротшим латентним періодом появи ефекту – менше 20 років у ~80 % випадків [19].

Таким чином, дослідження стану ПЩЗ у віддаленому періоді опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС демонструє, що гіперплазія і аденоми ПЩЗ та гіперпаратиреоз є пов'язаними станами після дії радіаційних чинників.

Гіперплазія прищитоподібних залоз та роль ультразвукової діагностики

Патологія ПЩЗ, в цілому, є більш тяжкою ніж захворювання ЩЗ, її перебіг швидше (за декілька років) призводить до хірургічного лікування ПЩЗ та інвалідизації. Гіперплазія ПЩЗ є першим проявом їх па-

Data on the increased serum content of PTH and excessive risk of HPT were once published by Japanese authors based on the results of long-term survey of the atomic bombing survivors [17]. According to generalized data, the increased incidence of benign thyroid and parathyroid neoplasms among the late radiation effects of atomic explosions are statistically reliable and dose-dependent [17].

Recently, data on the immediate parathyroid effects of radiation therapy have appeared [18–20]. For example the external beam radiation therapy is associated with HPT risk with a latent period of 20–45 years, while exposure to radioactive iodine reliably threatens the occurrence of hypoparathyroidism in a shorter time [19, 20]. It is worth noting the information that radiation exposure in childhood features, on the one hand, a slightly lower frequency of HPT, but also a much shorter latent period of the appearance of the effect i.e. less than 20 years in ~80 % of cases [19].

Thus, the study of state of parathyroids in the late period upon irradiation after the ChNPP accident demonstrated that parathyroid hyperplasia, adenoma and HPT are related conditions after exposure to ionizing radiation.

Parathyroid hyperplasia and role of ultrasound diagnostics

Parathyroid disorders are in general more severe than thyroid disease, its clinical course is faster (in several years) resulting in the required surgical treatment and disability. Parathyroid hyperplasia is the

тології, яка дуже часто залишається непоміченою, а кожний другий пацієнт з гіперплазією за 2–5 років буде мати нормокальціємічний ГПТ.

Недооцінка поширеності патології ПЩЗ, гіперплазії тощо, призводить до широкого спектру проблем, асоційованих з гіперпаратиреозом (остеопороз, серцево-судинні та неврологічні проблеми, інші порушення), погіршення якості життя та інвалідазації населення. УЗД ПЩЗ як скринінговий метод є дуже ефективним і безпечним для ранньої та своєчасної діагностики змін. Як зазначають, якість УЗД органів ший сильно залежить від кваліфікації фахівця (оператора), його досвіду та знань.

В нашому дослідженні ми довільним чином відібрали 150 пацієнтів з гіперплазією ПЩЗ. З них у 109 пацієнта (72,6 %) спостерігався еупаратиреоз на тлі візуалізації ПЩЗ, у 41 особи (27,3 %) спостерігався нормокальціємічний гіперпаратиреоз. У всіх осіб (100 %) рівень вітаміну D спочатку був нижче 75 нмоль/л (30 нг/мл). У трьох осіб (2 %) візуалізовані ПЩЗ мали ультразвукові ознаки аденоми однієї з декількох виявлених. Інші візуалізовані ПЩЗ були поодинокі у 72 осіб (48 %), декілька (від двох до дев'яти штук) діагностували у інших 47 осіб (31,3 %). Тобто, у частини пацієнтів одночасно виявляли і аденоми і гіперплазії ПЩЗ, що не виключало одне інше.

Наш досвід ультразвукового скринінгу ПЩЗ та ЩЗ становить для випадкових пацієнтів до 1 500–2 000 осіб на рік, з числа опромінених та неопромінених, протягом останніх 10 років. Він свідчить про те, що у пацієнта може бути одна аденома або одна гіперплазія ПЩЗ, а в інших випадках декілька аденом або декілька гіперплазій, а також часто спостерігається одночасна діагностика декількох гіперплазій та аденоми ПЩЗ. Постає питання: як диференціювати виявлені при УЗД декілька ПЩЗ, де є гіперплазія, а де аденома? Вважаємо, що це неможливо в амбулаторних умовах, без проведення додаткових коштовних досліджень (цитоморфологія, ізотопне сканування), але при зберіганні нормокальціємії в цьому немає сенсу.

В публікаціях показано, що наявність напруження в кальцієво-фосфорній системі за рахунок погіршення кишкової абсорбції кальцію призводить до збільшення секреції ПТГ, а така тривала стимуляція призводить, в свою чергу до гіперплазії ПЩЗ [7, 21]. Клітини ПЩЗ, як правило, знаходяться у стані спокою і рідко діляться за нормальних фізіологічних умов, але швидкість клітинної

first manifestation of its disorder, which very often remains unnoticed, and every second patient with hyperplasia in 2–5 years will have the normocalcemic GPT.

Underestimation of the prevalence of parathyroid disorders i.e. hyperplasia, etc., leads to a wide range of problems associated with HPT (osteoporosis, cardiovascular and neurological disorders), deterioration of the quality of life and disability. Parathyroid diagnostic ultrasound as a screening method is very effective and safe for the early and timely diagnosis. As noted, the quality of ultrasound visualization of the neck tissues strongly depends on qualification of the medical sonographer – his/her experience and knowledge.

In our study, we randomly selected the patients with parathyroid hyperplasia ($n = 150$). Out of them, 109 patients (72.6 %) had euparathyroidism on the background of parathyroid imaging and 41 persons (27.3 %) had normocalcemic HPT. Serum levels of vitamin D below 75 nmol/L (30 ng/mL) were assayed at baseline in all study subjects. In three persons (2 %) the visualized parathyroids had ultrasound signs of one adenoma from several revealed. Other visualized parathyroids were single in 72 people (48 %), multiple (from 2 to 9 ones) were diagnosed in another 47 people (31.3%). That is, parathyroid adenoma and hyperplasia were simultaneously detected in some patients, which did not exclude each other.

Our experience in the thyroid and parathyroid ultrasound screening for the last 10 years is up to 1500–2000 random patients per year from those exposed and non-exposed to ionizing radiation. It indicates that a patient may have one parathyroid adenoma or one hyperplasia, while in other cases there may be several adenomas or hyperplasia of several glands, and finally not rare there are simultaneously multiple parathyroid adenomas with multiple parathyroid hyperplasia. So, there is a challenge how to differentiate parathyroid hyperplasia and parathyroid adenoma if several parathyroids are detected by diagnostic ultrasound? We believe that this is not possible in outpatient setting without conducting the additional expensive examinations and tests (cytomorphology, isotope scanning), but it does not make sense when normocalcemia remains preserved.

Publications show that the strain in calcium-phosphorus system due to abnormal intestinal absorption of calcium leads to the increased PTH secretion, and if such stimulation is long-term it results, in turn, in parathyroid hyperplasia [7, 21]. Parathyroid cells are generally in a resting state and rarely divide under normal physiological conditions, but the rate

проліферації може збільшуватися у відповідь на мітогенні стимули, такі як гіпокальціємія, дефіцит 25(OH)D та затримка фосфору, як це спостерігається, наприклад, в умовах хронічної хвороби нирок (ХХН) або нестачі кальцію [22].

Наші спостереження свідчать про те, що найбільш поширеними проблемами ПЩЗ є їхня гіперплазія, доброякісні аденоми та вторинні нереальні гіперпаратиреози. Інші проблеми є дуже рідкісними (гіпопаратиреоз, рак), в цій статті останніх ми не будемо торкатися. Відсутність єдиних уявлень призводить до того, що фахівці різних спеціальностей (хірурги, клінічні ендокринологи та цитологи) мають розбіжності у розумінні, що таке, наприклад, гіперплазія ПЩЗ. З клінічної точки зору гіперплазія будь-якого органу означає розмноження кількості їхніх клітин, що призводить до збільшення об'єму органу в цілому.

Кількість виявлених при УЗД ПЩЗ в подальшому не впливала на розвиток гіперпаратиреозу. Ми не бачимо залежності: «одна ПЩЗ – це аденома, декілька – гіперплазія». Скоріше за все, це міф. Консервативні погляди та недостатність клінічних досліджень не дають це побачити. Однак, ситуація потроху покращується, з'являються нові публікації які змінюють застарілі погляди [7, 22–25].

В цілому, за цитологічними уявленнями гіперплазія тканини – це фізіологічна або патологічна активація утворення нових клітин у нормальній тканині або органі, вона може бути ознакою аномальних змін, а через стадію дисплазії перейти до раку. Щодо ПЩЗ термін «гіперплазія» є збірним поняттям, охоплює різні патологічні зміни, а фахівці різних спеціальностей бачать в гіперплазії щось своє. Дилема полягає в тому, що гіперплазія ПЩЗ має прогресивний стадійний патофізіологічний розвиток, спочатку є гіпертрофія та гіперплазія клітин, а потім відбувається їх пухлинна (доброякісна) трансформація, яка закінчується аденомою і гіперфункцією.

Для цитологів важливим стає вміння розрізняти клітини ПЩЗ та ЩЗ за допомогою аспіраційної пункційної біопсії, оскільки ці клітини цитоморфологічно надто схожі [26]. Часто аспіраційна пункційна біопсія, не може відокремити клітини ЩЗ та ПЩЗ через високу клітинність і відсутність колоїду [27]. Використовуючи якусь одну цитологічну ознаку не вдається їх диференціювати, поєднання декількох раніше відмічених цитологічних параметрів збільшує ймовірність діагностування клітин ПЩЗ [28]. Особливо корисним для

of cell proliferation can increase in response to mitogenic stimuli such as hypocalcemia, 25(OH)D deficiency, and phosphorus retention, as seen, for example, in chronic kidney disease (CKD) or calcium deficiency [22].

Our observations indicate that hyperplasia, benign adenoma and secondary non-renal HPT are the most common parathyroid disorders. Other diseases, i.e. hypoparathyroidism and cancer are quite rare, thus we will not cover them in this paper. Lack of generally accepted opinion leads to the fact that medical practitioners in different specialties i.e. surgeons, endocrinologists and cytologists understand differently what, for example, parathyroid hyperplasia is. From a clinical point of view, hyperplasia of any organ means an increase in the number of its cells, which leads to increased volume of the organ as a whole.

Number of parathyroids detected by diagnostic ultrasound did not affect the development of HPT. We had seen no any dependence that «one parathyroid is an adenoma, while several ones are hyperplasia». Most likely, this is a myth. Conservative views and lack of clinical research do not allow seeing this. However, the situation is gradually improving, new publications are appearing that change the outdated views [7, 22–25].

In general, according to cytological concepts the tissue hyperplasia is a physiological or pathological activation of the formation of new cells in a normal tissue or organ. It can be a sign of abnormal changes, and through the stage of dysplasia it can evolve into cancer. With regard to parathyroids the term «hyperplasia» is a collective concept, as it covers various pathological changes, and specialists of different specialties see something different in it. The dilemma is that parathyroid hyperplasia features a progressive stepwise pathophysiological development: first there is hypertrophy and hyperplasia of cells, and then their tumor transformation occurs (benign one), which ends with adenoma and hyperfunction.

For the cytologists it becomes important to distinguish the thyroid and parathyroid cells obtained by means of the fine-needle aspiration biopsy (FNAB), since these cells are cytomorphologically too similar [26]. Often it is impossible to separate parathyroid and thyroid cells obtained with FNAB due to high cellularity and absence of colloid in the specimen [27]. Using a single cytological feature it is not possible to differentiate them, while combination of the several specific cytological parameters increases the probability of identification of parathyroid

цього є аналіз паратгормону в аспіраті випадково отриманих клітин ПЩЗ [28], однак найбільш надійними є тести на хромогранін А або синаптофізин [27], яких не буває у тироцитах.

Лікарі хірургічного профілю вважають що гіперплазія ПЩЗ – це як мінімум пухлина, яка продукує багато ПТГ, але яка ще не перетворилася на аденому ПЩЗ з надлишком кальцію у крові. Тобто їхнє бачення полягає в тому, що якщо існує ГПТ, то це якщо не класичний ПГПТ, то нормокальціємічний ПГПТ. Однак, за Європейським консенсусом PARAT 2021 (розділ Q2) зазначається [24], що ПНГПТ є діагнозом виключення, його можна розглядати лише після ретельного виключення причин вторинного ГПТ, якщо є біохімічні ознаки постійного (> 3 місяців) підвищеного рівня ПТГ на тлі незмінно нормального рівня кальцію (іонізованого або скоригованого за альбуміном) на основі серійних лабораторних вимірювань.

Відомо, що розвиток будь-яких пухлин, доброякісних або злоякісних, формується через виникнення мутацій. Вважається, що якщо мутація виникла в одній ПЩЗ, як наслідок утворюється аденома, а якщо в декількох – формується гіперплазія. Однак, з клінічної точки зору розрізнити такі процеси до їх резекції та гістологічного аналізу клітинної морфології практично неможливо. Одночасне утворення мутацій в усіх ПЩЗ навряд чи можливе, це поступовий процес, а поодинока ПЩЗ діагностована на УЗД може виявитися будь-чим, як гіперплазією, так і пухлиною (аденомою). Надійних ознак частіше за все не існує, інколи, коли ПЩЗ нагадує за структурою вузол ЩЗ, можна казати про аденому ПЩЗ.

З точки зору ультразвукової діагностики нормальні незмінені ПЩЗ за структурою та ехогенністю складно відрізнити від оточуючої тироїдної тканини і не візуалізувати, оскільки морфологічно ці клітини дуже схожі. Коли з'являється фізіологічне напруження, їхня капсула потовщується, за рахунок чого ПЩЗ стають видимими, оконтурованими, виявляється їхня гіперплазія. Дослідження показують, що розмір ПЩЗ та розвиток ГПТ не мають чіткого зв'язку, хоча існує слабка тенденція між ними. Зміна ехогенності ПЩЗ відбувається пізніше, з часом. Ці процеси можуть мати зворотний розвиток при застосуванні правильного призначення профілактичних або лікувальних доз вітаміну D, іноді додаткових речовин.

Публікації свідчать, що мутації в ДНК клітин можуть бути патологічними причинами розвитку аде-

cells [28]. Assay of PTH in the aspirate of randomly obtained cells is particularly useful here [28], but the test for chromogranin A or synaptophysin [27], which are absent in thyrocytes, is the most reliable.

Surgeons believe that parathyroid hyperplasia is at least a tumor that emits a lot of PTG, but which has not yet turned into parathyroid adenoma with an excess of calcium in the blood. That is, their vision is that if there is a HPT, then it is if not classic primary HPT, then a normocalcemic one. However, according to the PARAT 2021 European Consensus (section Q2) it is noted [24] that PNHPT is a diagnosis of exclusion i.e. it can be considered only after careful exclusion of the causes of secondary HPT if there are biochemical signs of the persistently (> 3 months) elevated PTH level on a background of consistently normal serum content of calcium (ionized or albumin-corrected) based on serial laboratory measurements.

It is known that the development of any tumors, benign or malignant, is formed due to the mutations. It is believed that if the mutation occurred in one parathyroid, an adenoma is formed as a result, and if in several, hyperplasia is formed. However, from a clinical point of view, it is practically impossible to distinguish such processes before their surgical resection and examination of cellular morphology. The simultaneous formation of mutations in all parathyroids is hardly possible, it is a gradual process, and a single parathyroid detected by diagnostic ultrasound can be anything, both hyperplasia and tumor (adenoma). Most often there are no reliable signs, but sometimes, when the structure of parathyroid resembles a thyroid nodule, it is possible to consider an adenoma.

From the point of view of ultrasound diagnostics, normal, unaltered parathyroid structure and echogenicity match the surrounding thyroid tissue and are not visualized, as their cells are morphologically very similar. When physiological stress occurs, their capsules thicken, due to which they become visible, contoured, thus their hyperplasia becomes detectable. Studies show that parathyroid size and development of HPT have no clear relationship, although there is a weak trend between them. Changes in parathyroid echogenicity occur later, over time. These processes can be reversed with the use of correctly prescribed vitamin D in prophylactic or therapeutic doses or sometimes of extra medications or additives.

Publications indicate that mutations in the DNA of cells can be the pathological causes of develop-

ном та гіперплазій ПЩЗ, які можуть бути спричинені зовнішніми або внутрішніми чинниками, такими як генетична схильність, іонізуюче випромінювання [16–20], дія хімічних речовин (екологічних або медикаментозних) [24]. В наших попередніх роботах продемонстрована різниця частоти гіперплазій та неренальних гіперпаратиреозів у опроміненого та неопроміненого населення. Також, гіперплазія може бути компенсаторною відповіддю на зниження рівня кальцію в крові, яке може виникати з різних причин, включаючи дефіцит вітаміну D або харчування [24].

Існують інші чинники, які беруть участь в патогенезі гіперплазії ПЩЗ, а їхній розвиток і тяжкість пов'язані зі зниженням активності (кількості) рецепторів вітаміну D (VDR) і рецепторів, що сприймають кальцій (CaSR) [22]. Також, до молекул, які асоційовані з розвитком гіперплазії ПЩЗ, відносять трансформуючий фактор росту альфа (TGF- α) і його рецептор, рецептор епідермального фактора росту (EGFR). Вимірювання низького початкового рівня інтактного фактора росту фібробластів-23 (FGF23) у сироватці крові, який секретується остеоцитами, є хорошим скринінговим тестом для прогнозування для пацієнтів, у яких вторинний гіперпаратиреоз розвинеться протягом 2 років [22]. Відомо, що FGF-23 не модулює секрецію ПТГ безпосередньо, але може робити це опосередковано, регулюючи метаболізм фосфатів та вітаміну D [7].

Також повідомлялося, що VDR негативно корелює як з вагою, так і з проліферативною активністю ПЩЗ, а це вважається головним чинником рефрактерного гіперпаратиреозу у пацієнтів з вузловою гіперплазією, малочутливою до лікування препаратами вітаміну D [22].

Послідовність стадійності патогенезу патології прищитоподібних залоз

До сьогодні деякі лікарі вважають, що ПНГПТ може бути спричинений однією аденомою, множинними аденомами або полігландулярною гіперплазією ПЩЗ, як і при класичному типі гіперкальціємічного первинного ГПТ [23]. Однак інші дослідники вважають, що аденома і гіперплазія ПЩЗ є різними морфологічними проявами одного й того самого процесу. Ми підтримуємо цю точку зору. Виходячи з того, що будь-який патологічний процес має поступовий і стадійний розвиток, патологія ПЩЗ проходить етапи змін від нормальних до гіперплазії-аденоми-гіперпаратиреозу-гіперкальціємії.

ment of parathyroid adenoma and hyperplasia, which can be triggered by external or internal factors, such as genetic predisposition, ionizing radiation [16–20], exposure to chemical substances either environmental or medicinal [24]. In our previous research the difference in frequency of hyperplasia and non-renal HPT in the irradiated and non-irradiated population was demonstrated. Also, hyperplasia may be a compensatory response to a decreased blood calcium levels, which may occur due to various causes, including vitamin D deficiency or abnormal nutrition [24].

There are other factors involved in pathogenesis of parathyroid hyperplasia. Its development and severity are associated with a decreased activity (number) of vitamin D receptors (VDR) and calcium-sensing receptors (CaSR) [22]. Also the transforming growth factor alpha (TGF- α) and its receptor, the epidermal growth factor receptor (EGFR), are among molecules associated with the development of parathyroid hyperplasia. Assay of a low baseline serum level of the intact fibroblast growth factor-23 (FGF-23), secreted by osteocytes, is a good screening test to select the patients in whom secondary HPT very likely will develop within 2 years [22]. It is known that FGF-23 does not modulate PTH secretion directly, but may do so indirectly by regulating the phosphate and vitamin D metabolism [7].

It has also been reported that VDR is negatively correlated with both parathyroid mass and proliferative activity, being considered the main factor in refractory HPT in patients with nodular hyperplasia poorly responsive to treatment with vitamin D medications [22].

Sequence of pathogenetic staging of parathyroid disorders

Some medical practitioners until today believe that PNHPT can be caused by a single parathyroid adenoma, multiple adenomas, or polyglandular hyperplasia as in the classic type of hypercalcemic primary GPT [23]. However, other researchers believe that parathyroid adenoma and hyperplasia are the different morphological manifestations of the same process. We support this point of view. On the basis of fact that any pathological process has a gradual and staged development, the parathyroid disorder goes through stages of changes from normal to the sequence of hyperplasia-adenoma-hyperparathyroidism-hypercalcemia.

Так, у ключовій роботі відомих японських авторів дуже вдало показана стадійність патогенезу патології ПЩЗ від норми до аденоми [22]. На початковій стадії ХХН, яку вони вивчали, ПЩЗ секретують і синтезують ПТГ у відповідь на підвищену потребу, а клітини ПЩЗ згодом починали проліферувати, що призводило до дифузної гіперплазії [22]. Деякі клітини ПЩЗ з дифузною гіперплазією виходили з-під механізмів контролю клітинного циклу та активно проліферували, утворюючи невеликі вузлики, кожен з яких мав моноклональне походження [23]. Такі вузлики складаються з більш щільно упакованих клітин, які мають більші ядра та більшу поширеність маркерів клітинного циклу, оксифілів і ацинарних клітин порівняно з тими, що спостерігаються при дифузній гіперплазії [22]. Коли ці вузлики значно збільшуються та стають інкапсульованими, залози називають «вузловою гіперплазією». У найбільш тяжких випадках один із цих вузликів займає всю залозу (один вузлик), тобто аденому [22]. Патогенез захворювань ПЩЗ добре зображений на рис. 2, це поступовий та стадійний процес.

Гіперплазія ПЩЗ може поділятися на чотири категорії: дифузна гіперплазія, дифузно-багатовузлова гіперплазія, багатовузлова гіперплазія та проста вузлова гіперплазія [7].

Thus, in the milestone work of the well-known Japanese authors, the staging of parathyroid disease pathogenesis from norm to adenoma was quite clearly shown [22]. At the initial stage of CKD, which they studied, the parathyroid cells synthesize and secrete PTH in response to the increased demand. Subsequently parathyroid cells began to proliferate, leading to diffuse hyperplasia [22]. Some parathyroid cells with diffuse hyperplasia escaped the control pathways of the cell cycle and actively proliferated, forming small nodules, each of which being of a monoclonal origin [23]. Such nodules are composed of the more densely packed cells with larger nuclei and higher prevalence of cell cycle markers, oxyphil and acinar cells compared to those seen in diffuse hyperplasia [22]. When these nodules become significantly enlarged and encapsulated, the glands are called «nodular hyperplasia.» In the most severe cases, one of these nodules occupies the entire gland (one nodule), that is, an adenoma [22]. Pathogenesis of parathyroid diseases is well shown in Fig. 2 featuring a gradual and staged process.

Parathyroid hyperplasia can be typified in four categories, namely diffuse hyperplasia, diffuse multinodular hyperplasia, multinodular hyperplasia, and simple nodular hyperplasia [7].

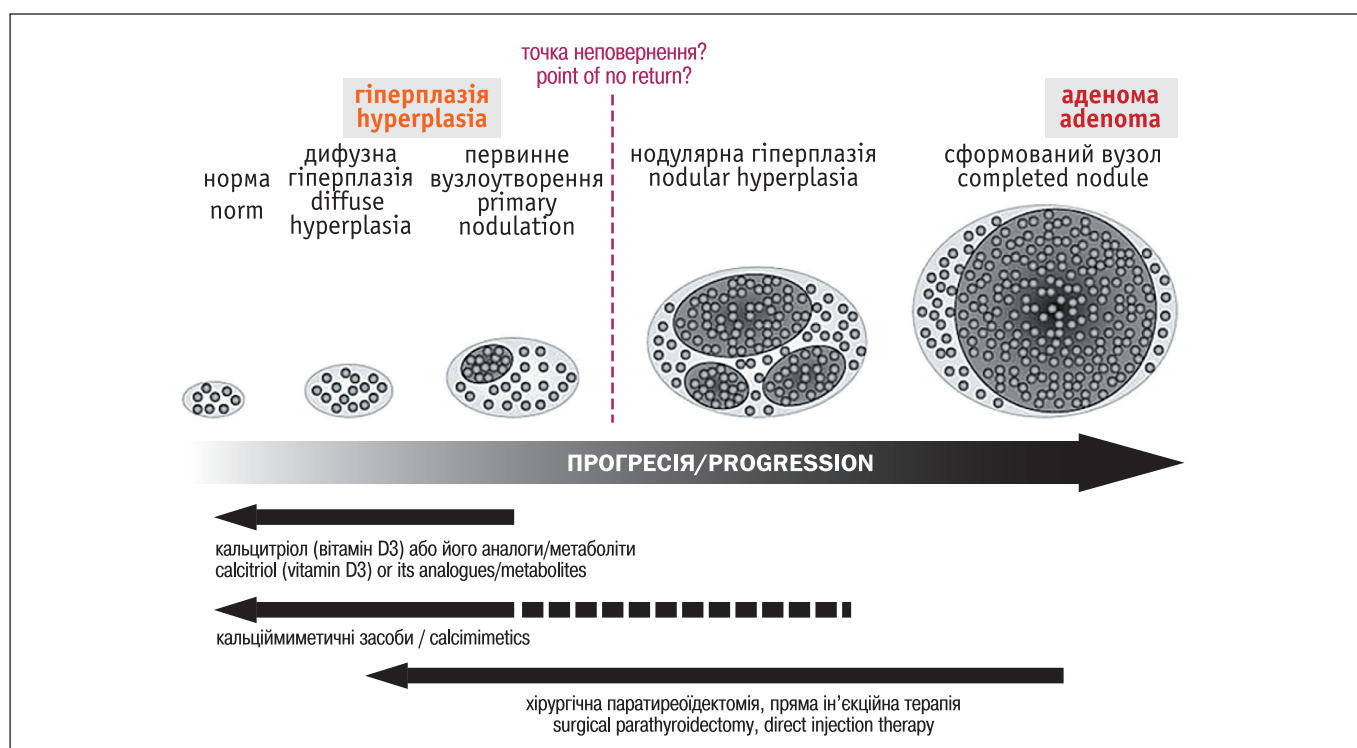


Рисунок 2. Патогенетична закономірність стадійного розвитку гіперплазії прищитоподібних залоз та сучасна терапевтична стратегія [адаптовано за 22]

Figure 2. Pathogenetic pattern of stages of parathyroid hyperplasia development and contemporary therapeutic strategy [adapted from 22]

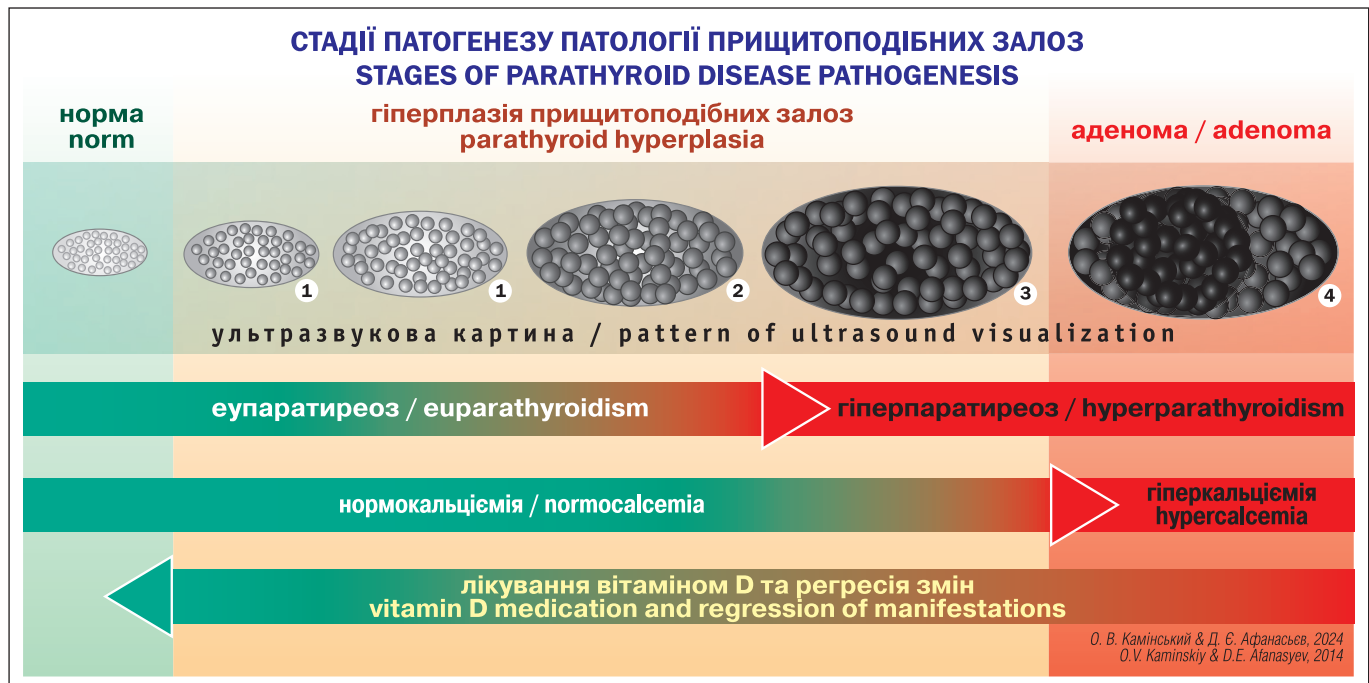


Рисунок 3. Патогенетичні закономірності поступового стадійного розвитку патології ПЩЗ з урахуванням ультразвукової картини

1 – дифузна гіперплазія, 2 – дифузно-вузлова гіперплазія, 3 – багатовузлова гіперплазія, 4 – простий вузол

Figure 3. Pathogenetic regularities of gradual staged development of parathyroid disease with taking into account the ultrasound pattern

1 – diffuse hyperplasia, 2 – diffuse nodular hyperplasia, 3 – multinodular hyperplasia, 4 – simple nodule

На основі наведених даних ми пропонуємо свій варіант поступового стадійного розвитку патології ПЩЗ з урахуванням ультразвукової картини (зміна ехогенності ПЩЗ). Отже, гіперплазія ПЩЗ проходить низку послідовних стадій розвитку: 1) дифузної гіперплазії, 2) дифузно-вузлової гіперплазії, 3) багатовузлової гіперплазії, 4) простого вузла (формування аденоми), які мають власні морфологічні, патофізіологічні, клінічні та діагностичні особливості, та все це призводить до гіперфункції, а в майбутньому до гіперкальціємії та гіпофосфатемії (рис. 3).

Диференціювання гіперпаратиреозів

Паратгормон (ПТГ) є одним із найважливіших гормонів, необхідних для підтримки гомеостазу кальцію та фосфору [29]. Цей гормон індукує 1α -гідроксилування форм вітаміну D від $25(\text{OH})\text{D}$ до $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, що сприяє кишковому всмоктуванню і розподіленню кальцію та фосфору в кістках, одночасно регулюючи реабсорбцію мінералів у ниркових трубочках [29].

ГПТ являє собою симптомокомплекс, що виникає в результаті надмірної продукції паратгормону однією або декількома ПЩЗ. Це відносно поширене ендокринне захворювання, як вже було вказано, за нашими даними воно зустрічається у 14 % неоп-

Based upon given data we propose our version of the gradual staged development of parathyroid disease, taking into account the ultrasound pattern i.e. changes in parathyroid echogenicity. So, parathyroid hyperplasia undergoes series of successive stages in development: 1) diffuse hyperplasia, 2) diffuse nodular hyperplasia, 3) multinodular hyperplasia, 4) simple nodule (adenoma formation) with its own morphological, pathophysiological, clinical and diagnostic features, which all lead to hyperfunction and subsequently to hypercalcemia and hypophosphatemia (Fig. 3).

Differentiation of hyperparathyroidism

PTH is one of the most important hormones required to maintain the homeostasis of calcium and phosphorus [29]. This hormone induces the 1α -hydroxylation of vitamin D forms from $25(\text{OH})\text{D}$ to $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, which promotes intestinal absorption and distribution of calcium and phosphorus in bones, while regulating mineral reabsorption in renal tubules [29].

HPT is a symptom complex arising as a result of excessive production of PTH by one or more parathyroids. It is a relatively common endocrine disease, as already mentioned. According to our data it occurs in 14 % of the non-irradiated Ukrainian

ромінених українців дорослого віку та 0,1 % дітей. Причиною розвитку ГПТ може бути як аденома, так і, частіше, гіперплазія. Натепер клінічне диференціювання типу гіперпаратиреозу (первинного або вторинного) полягає в оцінці анамнезу: якщо відома і доведена проблема (ХХН, дефіцит вітаміну D або нутрієнтів, медикаменти) – це вторинний гіперпаратиреоз [25], якщо не відома – первинний (діагноз виключення). Такий підхід не є надійним, а висновок буде сумнівним, і це впливає на подальше визначення виду терапії: хірургічного або консервативного. Передбачити, у яких пацієнтів розвинеться гіперкальціємія, пов'язана з первинним нормокальціємічним гіперпаратиреозом (ПНГПТ), неможливо [23].

У 1988 році Rao та інші [14] вперше запропонували двофазне прогресування гіперпаратиреозу. Вони припустили, що рівень ПТГ підвищується протягом початкової фази, але сироватковий кальцій залишається в межах референсного діапазону. Перебіг цієї першої фази зазвичай безсимптомний і донедавна вона не ідентифікувалася як передвісник або рання стадія, форма ГПТ. Друга фаза включає гіперкальціємію разом з підвищеним рівнем ПТГ і може вважатися класичним проявом ПНГПТ [23].

Хочемо зазначити, що безсимптомного ГПТ, який давно виділяють лікарі хірургічного профілю, не існує. Такий термін підкреслює небажання помічати велику кількість проявів ГПТ та асоційованих з ним станів, симптомів, які супроводжують це порушення. До них належать: дискомфорт в шийі, біль у хребті, коливання тиску та декомпенсація артеріальної гіпертензії, аритмії/тахікардії/брадикардії, судоми, міалгії, нейропатії, остеопенія/остеопороз, утворення каменів у нирках (понад 4 мм) та у жовчному міхурі, артрози, шлунково-кишкові захворювання, патологія ока та інші.

За даними деяких дослідників [23, 26–28], у пацієнтів із ПНГПТ спостерігається нефролітиаз, який може бути неявним і виявлятися лише за допомогою візуалізаційних досліджень. Камінці оксалату кальцію є найпоширенішим типом каменів у загальній популяції, але фосфат кальцію більш імовірний саме у пацієнтів з ГПТ.

Довготривала наявність вторинного ГПТ (ВНГПТ) часто пов'язується з порушеннями кісткового обміну, а також з вісцеральною та судинною кальцифікацією, які спричинюють на серцево-судинну захворюваність та смертність [30]. Саме так діє ВНГПТ і викликає такі порушення, а не призначення вітаміну D у адекватних дозуваннях винне у багатьох симптомах та проявів.

adults and 0.1 % of children. GPT may be caused both by adenoma and, more often, by hyperplasia. At present, the clinical differentiation of HPT type (primary or secondary) involves the assessment of case history i.e. if there is a known and proven health problem (CKD, deficiency of vitamin D or nutrients, medications intake) it is the secondary HPT [25], if there are no health disorders it is the primary one i.e. featuring the diagnosis of exclusion. This approach is not reliable, and the conclusion is doubtful, which affects further decision on the therapy type – surgical or conservative. It is impossible to predict which patients will develop hypercalcemia associated with PNHPT [23].

In 1988, Rao et al. first proposed a concept of biphasic HPT progression [14]. They suggested that PTH levels rise during the initial phase, but serum calcium remains within reference range. This first phase is usually asymptomatic and until recently was not identified as precursor or early stage of HPT. The second phase includes hypercalcemia together with an elevated PTH level and would be considered a classic manifestation of PHPT [23].

We would like to note that asymptomatic GPT, which has long been distinguished by surgeons, does not exist. This term emphasizes the reluctance to notice a large number of HPT manifestations and associated conditions and symptoms that accompany this disorder. These include neck discomfort, trunk pain, arterial blood pressure fluctuations and decompensation of arterial hypertension, arrhythmia/tachycardia/bradycardia, convulsions, myalgia, neuropathy, osteopenia/osteoporosis, formation of stones in kidneys (more than 4 mm) and gallbladder, arthrosis, gastrointestinal disease, eye disease, etc.

According to some researchers [23, 26–28] the nephrolithiasis is found in patients with PNHPT, which may be subtle and detected only by diagnostic imaging. Calcium oxalate stones are the most common type of lithiasis in the general population, but calcium phosphate stones occur more likely in patients with HPT.

Long-term secondary normocalcemic HPT (SNHPT) is often associated with disorders of bone metabolism, as well as with visceral and vascular calcification, which cause cardiovascular morbidity and mortality [30]. Just in this way the SNHPT is presented causing such disturbances, with no vitamin D medication in adequate doses is the cause of a range of symptoms and manifestations there.

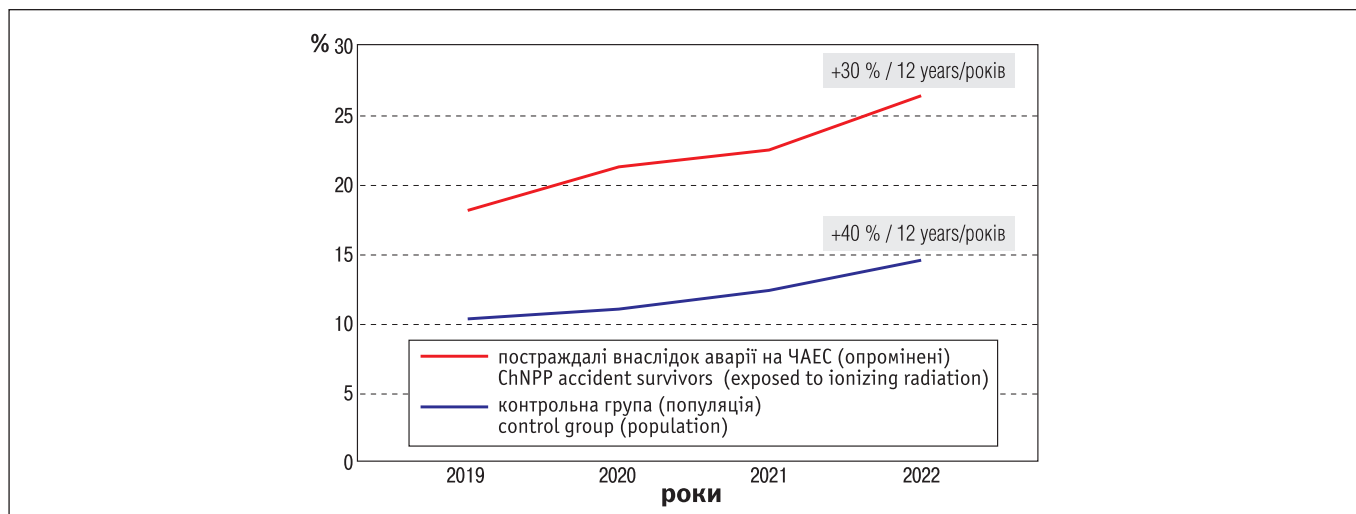


Рисунок 4. Частота (%) нормокальціємічного ГПТ серед постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС та осіб контрольної групи (загального неопроміненого населення) за роками

Власне дослідження [16]: ретроспективно досліджені дані 2234 осіб, серед яких 1 372 опромінені осіб дорослого віку; група контролю – 862 неопромінені особи).

Figure 4. Incidence of normocalcemic HPT in the ChNPP accident survivors and control group (from entire population non-exposed to ionizing radiation)

Own research data [16]: retrospectively reviewed data (n = 2234) including irradiated adults (n = 1372) and control group from non-exposed population (n = 862).

Наші дослідження показують, що ВНГПТ є частим порушенням, що зустрічається у неопроміненіх і опроміненіх осіб дорослого віку (рис. 4).

Існує найбільш свіжа публікація 2024 р. авторитетних авторів [23], які зазначають, що ПНГПТ – це розлад, при якому підвищений рівень ПТГ є результатом автономної гіперсекреції однією або більше ПЩЗ, а рівні іонізованого кальцію в сироватці крові постійно знаходяться в межах норми при вимірюванні принаймні двічі або довше 6 місяців. Однак, перед встановленням діагнозу ПНГПТ необхідно виключити всі причини для вторинного нормокальціємічного ГПТ. ПНГПТ – є діагнозом виключення! При ВНГПТ рівень ПТГ залишається підвищеним, доки зберігається стимул низького вмісту кальцію, і він повертається до норми, як тільки його скоригують, за рахунок усунення причин зниження рівня кальцію в сироватці крові [23].

Опубліковано потенційно корисне нове співвідношення, яке пропонується у диференційній діагностиці ПНГПТ та ВНГПТ – це «індекс функції ПЩЗ» [29]. Ідея авторів полягає в тому, що первинний нормокальціємічний (безсимптомний) ГПТ асоціюється з відносно вищим вмістом кальцію в сироватці крові, але нижчою концентрацією фосфору, тоді як вторинний нормокальціємічний ГПТ характеризується відносно нижчими концентраціями кальцію та фосфору в сироватці крові. Формула має вигляд: сироватковий кальцій (ммоль/л) × ПТГ (пг/мл)/фосфор (ммоль/л).

Our studies showed that SNHPT is a frequent disorder that occurs in both exposed and non-exposed to ionizing radiation adults (Fig. 4).

There is a most recent publication (in 2024) by authoritative authors [23] who state that PNHPT is a disorder in which the elevated PTH serum content is a result of its autonomous hypersecretion by one or more parathyroids, while serum ionized calcium level is consistently within normal range when measured at least twice in 6 months. However, all causes of secondary normocalcemic HPT must be ruled out before making a diagnosis of PNHPT. PNHPT is a diagnosis of exclusion! With PNHPT the PTH level remains elevated as long as the stimulus of low serum calcium persists, and it returns to normal as soon as it is corrected by eliminating the causes of the decreased serum level of calcium [23].

A potentially useful new ratio has been announced in a publication, proposed for the differential diagnosis of PNHPT and SNHPT – the «index of parathyroid function» [29]. The authors' idea is that primary normocalcemic (asymptomatic) HPT is associated with relatively higher serum calcium but lower phosphorus concentrations, whereas SNHPT is characterized by relatively lower serum calcium and phosphorus concentrations. The formula is: serum calcium (mmol/L) × PTH (pg/mL) / phosphorus (mmol/L). According to the authors, the

За даними авторів, порогове значення становить 34, це означає, що вищий показник вказує на ПНГПТ, тоді як нижчі результати – на ВНГПТ через низький рівень вітаміну D [29]. Однак, нам не вдалося за цією формулою провести диференціацію нормокальціємічних варіантів ГПТ (первинного з вторинним) як діагнозу виключення. Вважаємо, що цю формулу можливо буде використовувати в майбутньому, після заміни загального кальцію на іонізований, що є точнішим показником, та встановлення меж для різних форм ГПТ.

Залишається відкритим питання надійних критеріїв диференціювання нормокальціємічних первинного та вторинного гіперпаратиреозів. З Європейського консенсусу із захворювань на ПЩЗ PARAT 2021 відомі декілька причин ВНГПТ [24], які наводяться в табл. 1. На першому місці стоїть саме нестача/дефіцит вітаміну D, який, як вважаємо ми, становить 90 % від всіх причин будь-яких ГПТ.

Крім того, такі препарати, як фенобарбітал, карбамазепін, дексаметазон, ніфедипін, спіронолактон,

cut-off value is 34, which means that a higher score indicates PNHPT, while lower one indicate SNHPT due to the low vitamin D levels [29]. However, we were unable to use this formula to differentiate the normocalcemic variants of GPT (primary and secondary) as a diagnosis of exclusion. We believe that this formula may be used in the future, after replacing total calcium with ionized calcium, which is a more accurate indicator, and clarifying the respective limits for the different forms of HPT.

The question of reliable criteria for differentiating the normocalcemic primary and secondary HPT remains open. From the European Consensus on parathyroid disease PARAT 2021 there are known several causes of SNHPT [24], which are listed in the Table 1. Lack/deficiency of vitamin D is in the first place there, which we believe, accounts for 90 % of all causes of any HPT.

In addition, drugs such as phenobarbital, carbamazepine, dexamethasone, nifedipine, spiro-

Таблиця 1

Найбільш часті причини вторинного гіперпаратиреозу (за Європейським консенсусом PARAT 2021 [24])

Причина вторинного гіперпаратиреозу	Запропоновані порогові значення втручання	Коментарі
Дефіцит вітаміну D	Прагніть до підтримання концентрації 25(OH)D понад 30 нг/мл (> 75 нмоль/л), щоб уникнути вторинного гіперпаратиреозу	Перевірте ПТГ, коли виявлений низький вітаміну D. Концентрація ПТГ може продовжувати залишатися підвищеною протягом 6–12 місяців, тому оптимізація споживання кальцію є обов'язковою.
Низьке споживання кальцію з їжею	1 200 мг/день рекомендовано для жінок у постменопаузі, 1 000 мг/день для чоловіків у віці 51–70 років і 1 200 мг/день для літніх чоловіків	Оцініть споживання кальцію за допомогою дієтичного опитувальника. Пацієнти повинні збільшити споживання кальцію або використовувати добавки кальцію.
Гіперкальціурія внаслідок порушення функції нирок	Екскреція кальцію із сечею > 250 мг/24 год (6,25 ммоль/24 год) у жінок, > 300 мг/24 год (7,5 ммоль/24 год) у чоловіків або > 4 мг/кг/24 год (0,1 ммоль/кг/24 години)	Пробний тест на тіазиди (призначати гідрохлоротіазид 25 мг двічі на день протягом 2 тижнів; перевірити рівень ПТГ перед початком прийому тіазиду та після 2 тижнів терапії). Нормалізація ПТГ підтримує ниркові вторинні причини ПНГПТ.
Ниркова недостатність	eGFR < 60 мл/хв/1,73 м ²	Оскільки функція нирок знижується, активність 1 α -гідроксильовання знижується і, як наслідок, активний рівень вітаміну D падає, рівень кальцію знижується, а рівень ПТГ зростає
Розлади шлунково-кишкового тракту із порушенням всмоктування кальцію	Целиакія, запальні захворювання кишечника та біаріатрична хірургія	Вимірюйте антитіла до тканинної трансглутамінази та фекальний кальпротектин, щоб розглянути целиакію та запальне захворювання кишечника відповідно
Медикаменти	<ul style="list-style-type: none"> > діуретики, > літій > протисудомні препарати > бісфосфонати > деносумаб > інгібітори SGLT2 (НГКТ2) > інгібітори протонної помпи 	Нетіазидні діуретики можуть підвищувати рівень ПТГ. Якщо можливо, рипинити їхній прийом і повторно визначити вміст ПТГ. Терапія літієм може підвищити рівень ПТГ. Однак рішення про відмову від терапії у цих пацієнтів є важким і повинно прийматися психіатром. Лікування бісфосфонатами або деносумабом може підвищити рівень ПТГ в результаті позитивної сигналізації кальцію до ПЩЗ у контексті пригніченої резорбції кісткової тканини. Ефект бісфосфонатів може тривати досить довго після припинення їх прийому. Слід уникати припинення прийому деносумабу, щоб запобігти надмірній втраті кісткової маси. Недавні дослідження показали, що інгібітори SGLT2 мають складну взаємодію з кістковим метаболізмом, включаючи підвищення ПТГ.
Порушення фосфатного обміну	Гіперфосфатемія та опосередкована FGF-23 гіпофосфатемія пов'язані з вторинним гіперпаратиреозом	Позаклітинна регуляція фосфатів включає зміни рівнів ПТГ. Як високий, так і низький рівень фосфору може бути пов'язаний із вторинним гіперпаратиреозом

Примітки. eGFR – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; FGF-23 – фактор росту фібробластів 23; SGLT2 (НГКТ) натрій-глюкозного котранспортер-2.

Table 1
The most frequent causes of secondary hyperparathyroidism (European Consensus PARAT 2021 [24])

Cause of secondary HPT	Proposed thresholds for intervention	Comments
Vitamin D deficiency	Aim to maintain the 25(OH)D concentration above 30 ng/mL (> 75 nmol/L) to avoid the secondary HPT	Check PTH serum content when low vitamin D is detected. PTH concentrations may remain elevated for 6 to 12 months, so optimizing calcium intake is imperative.
Low alimentary calcium consumption	1,200 mg/day is recommended for postmenopausal women, 1,000 mg/day for men aged 51–70 and 1,200 mg/day for older men	Estimate calcium intake using a dietary questionnaire. Patients should increase their calcium intake or use calcium supplements.
Hypercalciuria resulted from kidney dysfunction	Urinary Ca excretion > 250 mg/24 h (6.25 mmol/24 h) in women, > 300 mg/24 h (7.5 mmol/24 h) in men, or > 4 mg/kg/24 h (0.1 mmol/kg/24 hours)	Trial test with thiazides (prescribe hydrochlorothiazide 25 mg twice a day for 2 weeks; check PTH level before starting thiazide and after 2 weeks of therapy). Normalization of PTH supports the secondary renal causes of PNGPT.
Renal failure	eGFR < 60 ml/min/1.73 m ²	With kidney function decline the 1 α -hydroxylation activity decreases resulting in the active vitamin D levels fall, calcium levels fall, and PTH levels rise
Gastrointestinal disorders with Ca malabsorption	Celiac disease, inflammatory bowel disease and consequences of bariatric surgery	Assay the tissue transglutaminase antibodies and fecal calprotectin to consider celiac disease and inflammatory bowel disease, respectively
Medications	<ul style="list-style-type: none"> > diuretics > lithium > anticonvulsants > bisphosphonates > denosumab > SGLT2 inhibitors > proton pump inhibitors 	Non-thiazide diuretics can increase PTH levels. If possible, stop diuretic treatment and reassess PTH. Lithium therapy may increase PTH levels. However, the decision of therapy discontinuation in these patients is difficult and should be made by a psychiatrist. Treatment with bisphosphonates or denosumab may increase PTH levels as a result of positive parathyroid calcium signaling in the context of suppressed bone resorption. Effects of bisphosphonates can last for a long time after discontinuation. Discontinuation of denosumab should be avoided to prevent excessive bone loss. Recent studies have shown that SGLT2 inhibitors have a complex interaction with bone metabolism, including an increased PTH.
Phosphate metabolic disorders	Hyperphosphatemia and FGF-23-mediated hypophosphatemia are associated with secondary HPT	Extracellular phosphate regulation involves changes in PTH levels. Both high and low phosphorus levels can be associated with secondary HPT

Notes. eGFR – estimated glomerular filtration rate; FGF-23 – fibroblast growth factor 23; SGLT2 – sodium-glucose cotransporter-2.

клотримазол та рифампін, блокують печінкові ферменти p450, що прискорюють деградацію вітаміну D. Високий ризик виникнення дефіциту вітаміну D через порушення етапів ферментативного гідроксилування для активації вітаміну D мають особи з хронічною хворобою печінки та хронічною хворобою нирок. Для подолання резистентності до вітаміну D потрібні значні його лікувальні дози.

Наведені дані свідчать, що найчастішою причиною розвитку патології ПЩЗ є нестача/дефіцит вітаміну D. Також існує безліч інших чинників (харчових, генетичних, медичних), які впливають на формування гіперплазії ПЩЗ та ГПТ. Ці стани проходять послідовні стадії поступового розвитку, які треба своєчасно діагностувати завдяки некоштовним тестам (паратгормон, вітамін D). Більшість цих порушень піддаються профілактиці та своєчасному нехірургічному лікуванню вітаміном D. Лікування ВНГПТ має бути індивідуалізованим і залежить від основного захворювання та інших факторів, що впливають на регулювання кальцію та ПТГ. Рішення про лікування повинно прийматися

lactone, clotrimazole, and rifampin suppress the liver p450 enzymes that catalyze the degradation of vitamin D. Individuals with chronic liver disease and chronic kidney disease are at high risk of vitamin D deficiency due to the impaired enzymatic hydroxylation of vitamin D (no activation occurs). To overcome the vitamin D resistance, significant therapeutic doses of its medications are required.

The given data show that lack/deficiency of vitamin D is the most frequent cause of parathyroid disease. There are other factors (alimentary, genetic, medicinal) that influence the formation of parathyroid hyperplasia and HPT. These conditions evolve through the successive stages of gradual development, which must be diagnosed in a timely manner through the cheap assay of serum content of PTH and vitamin D. Most of these disorders are amenable for prevention and timely non-surgical treatment with vitamin D medication. Treatment of the SNHPT should be individualized and depending on the underlying disease and other factors affecting calcium and PTH regulation. Decision on treatment

Таблиця 2 Варіанти гіперпаратиреозів

Таблиця 2 HPT types

Тип ГПТ HPT type	Характеристика / features
Первинний (ПГПТ)	Виникає через утворення первинної пухлини (аденоми) у одній або декількох ПЩЗ, яка є не пов'язаною з іншими захворюваннями або дефіцитом вітаміну D. Ця пухлина призводить до гіперпродукції ПРТ. При цьому гіперпаратиреоз викликає високий рівень кальцію і низький рівень фосфору в крові, що може спричинити різноманітні проблеми зі здоров'ям. ПГПТ є діагнозом виключення (!), потребує виключення інших причин. Діагноз виставляють коли виключені всі інші відомі причини (див. табл. 1). Хірургічне втручання є найпоширенішим методом лікування цього ГПТ.
Primary (PHPT)	Occurs due to the formation of a primary tumor (adenoma) in one or more parathyroids and is not associated with other diseases or vitamin D deficiency. This tumor leads to hyperproduction of PTH. At the same time, HPT causes high serum levels of calcium and low levels of phosphorus, which can cause a variety of health problems. PHPT is a diagnosis of exclusion (!), requiring the exclusion other causes. Diagnosed when all other known causes are excluded (see Table 1). Surgery is the most common treatment for this HPT type.
Вторинний (ВГПТ)	Вторинний гіперпаратиреоз виникає через низку факторів, які призводять до зниження рівня кальцію у крові (дефіцит вітаміну D, захворювання, харчування, медикаменти) (див. табл. 1). З часом, відбувається компенсаторне підвищення рівня паратгормону, оскільки організм намагається підтримувати рівень кальцію у вузькому діапазоні гомеостатичної норми. У таких пацієнтів також можуть знаходити гіперплазію або аденоми однієї або декількох ПЩЗ. Цей гіпертиреоз призводить також до низки патологічних змін в усіх системах організму, що супроводжується відповідними симптомами. При довготривалому існуванні вторинний гіперпаратиреоз може викликати гіперкальціємію, що буде потребувати хірургічного лікування.
Secondary (SHPT)	Secondary HPT occurs due to a range of factors leading to the decreased serum level of calcium (vitamin D deficiency, diseases, nutrition, medications) (see Table 1). Over time, a compensatory increase in parathyroid hormone levels appear, as the body tries to maintain calcium levels within a narrow range of homeostatic norm. Hyperplasia or adenomas of one or more parathyroids may also be found in such patients. This HPT also leads to pathological changes in all systems of the body, accompanied by the corresponding symptoms. With long-term existence the secondary HPT can cause hypercalcemia, requiring surgery.
Третинний	Виникає внаслідок несвоечасної діагностики або неефективного лікування довготривалого ВГПТ. Клінічний перебіг ГПТ та гіперкальціємії нагадує ПГПТ, також потребує хірургічного лікування гіперплазованих ПЩЗ.
Tertiary	Occurs as a result of untimely diagnosis or ineffective treatment of long-term SHPT. Clinical course of HPT and hypercalcemia resembles PHPT, and also requires surgical treatment of hyperplastic parathyroids.

лікарем на підставі обстежень та аналізу клінічних показників пацієнта.

Отже, на сьогодні виділяють три варіанти гіперпаратиреозів: первинний, вторинний і третинний (табл. 2).

Таким чином, на цей час вистачає спірних моментів та невизначеності щодо диференціації гіперплазій і аденом ПЩЗ, первинного та вторинного ГПТ, пов'язаного з нестачею/дефіцитом вітаміну D або іншими причинами. Але, зважаючи на те що вітамін D інгібує секрецію паратиреоїдного гормону, відповідає за засвоєння і розподілення іонів кальцію, його вживання (або його аналогів, метаболітів) в індивідуалізованих та контрольованих дозах за наявності патології ПЩЗ залишається головним нехірургічним методом профілактики або лікування гіперпаратиреозів. Крім того, одне з рандомізованих подвійних сліпих плацебо контрольованих досліджень щоденного прийому вітаміну D (доза 70 мкг = 2 800 МОд/день) протягом 6 місяців показало, що він безпечно покращує статус вітаміну D і знижує концентрацію ПТГ у сироватці крові пацієнтів з ПГПТ [32]. Таке лікування ПГПТ вітаміном D супроводжувалось зниженням резорбції

should be made by the medical practitioner based on the patient's check-up results and review of data of laboratory tests.

So, today there are three variants of HPT: primary, secondary and tertiary (Table 2).

Thus, for now, there are enough controversial points and uncertainties regarding the differentiation of parathyroid hyperplasia and adenoma, primary and secondary HPT associated with lack/deficiency of vitamin D or other causes. But, taking into account the fact that vitamin D inhibits the PTH secretion, being tightly involved in assimilation and distribution of calcium ions, its administration (or its analogues, metabolites) in individualized and controlled doses in case of parathyroid disease remains the main non-surgical method of prevention or treatment of HPT. In addition, in the randomized, double-blind, placebo-controlled trial of daily 70 µg (2,800 IU/day) vitamin D administration for 6 months the safe improvement of vitamin D status was achieved along with the reduced serum PTH concentrations in the PHPT patients [32]. The decreased bone tissue resorption

кісткової тканини та покращенням мінеральної щільності кісткової тканини ще до хірургічного втручання. Отже, вітамін D підходить для безпечних профілактики або лікування будь-якого варіанту гіперпаратиреозу, якщо застосовується в індивідуальних дозуваннях з наступним періодичним (кожні 3–6 місяців) контролем рівнів ПТГ, 25(OH)D₃, іонізованого кальцію.

ВИСНОВКИ

1. Аналітичний огляд літератури та результати власних наукових досліджень показують, що реальна поширеність патології прищитоподібних залоз значно більша, ніж вважалось раніше, але відсутність настороженості до неї, рідкісне використання дослідження паратгормону у крові, невміння візуалізувати гіперплазії та аденоми при ультразвуковому дослідженні, викликає відчуття її рідкості. Так, за нашими дослідженнями частота гіперплазій прищитоподібних залоз у неопроміненого населення становить 24,3 %, нормокальціємічного неренального вторинного гіперпаратиреозу 14,3 %, а в опроміненого населення більш ніж 50 %.

2. Прищитоподібні залози є чутливими до дії іонізуючої радіації, яка збільшує вірогідність виникнення їхньої гіперплазії та ГПТ, що часто виявляються у опроміненних осіб, які зазнали комбінованого впливу радіаційних чинників (евакуйованих з 30-км зони відчуження, учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС перших місяців), а також у мешканців радіоактивно забруднених територій з тривалим часом перебування на них.

3. Патологія прищитоподібних залоз має поступовий стадійний патофізіологічний розвиток, який можливо своєчасно діагностувати і відстежувати завдяки запровадженню їх скринінгового ультразвукового дослідження, широкого визначення рівня паратгормону та вітаміну D у крові в населення. Патогенетичні закономірності розвитку полягають в тому, що чинники зовнішнього середовища (нестача/дефіцит вітаміну D, кальцію, опромінення) спричиняють спочатку гіпертрофію та/або гіперплазію паратиреоїдних клітин, а потім відбувається їхня пухлинна (доброякісна) трансформація, що призводить до формування гіперплазій, аденом і гіперфункції, виникнення гіперкальціємії та хірургічного лікування.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

and improved bone mineral density even before surgery accompanied such treatment of PHPT with vitamin D. Therefore, vitamin D medication is suitable for the safe prevention or treatment of any variant of HPT if used in individual dosages followed by a scheduled (every 3–6 months) monitoring of PTH, 25(OH)D₃, and ionized calcium serum levels.

CONCLUSIONS

1. Analytical review of the literature and results of our own research showed that the real prevalence of parathyroid disorders is much higher than previously thought, whereas lack of vigilance towards it, rare assay of serum PTH content, inadequate training of sonographers in parathyroid hyperplasia and adenoma imaging – all cause an opinion of its rarity. Thus, according to our research, the incidence of parathyroid hyperplasia in population not exposed to ionizing radiation is 24.3 %, of normocalcemic non-renal secondary HPT is 14.3 %, while in the exposed population it is more than ~50 %.

2. Parathyroids are sensitive to ionizing radiation, which increases the likelihood of their hyperplasia and HPT that are often found in persons exposed to the combination of radiation factors i.e. evacuees from the 30-km exclusion zone, ChNPP accident clean-up workers in the first months, as well as residents of contaminated areas with a long stay in them.

3. Parathyroid disease is peculiar with a gradual staged pathophysiological development, which can be timely diagnosed and monitored thanks to introduction of the screening by diagnostic ultrasound along with a widely used serum assay of PTH and vitamin D in population. Pathogenetic patterns of development consist here in the fact that environmental impacts, namely lack/deficiency of vitamin D and/or calcium, exposure to ionizing radiation first cause the parathyroid cellular hypertrophy and/or hyperplasia, followed by their benign tumor transformation, resulting in hyperplasia, adenoma and hyperfunction, occurrence of hypercalcemia and required surgical treatment.

Funding

The study was funded by expenditures of the State Budget of Ukraine.

Дослідження виконано в межах бюджетної науково-дослідної роботи «Дослідження закономірностей розвитку ендокринних порушень та супутніх захворювань, що асоціюються з нормокальціємічною патологією прищитоподібних залоз у осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС» (№ держреєстрації 0122U001430).

The study was carried out within framework of the budgetary research project «Investigation of patterns of development of endocrine disorders and concomitant diseases associated with normocalcemic parathyroid disease in the ChNPP accident survivors» (state registration # 0122U001430).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Clinical-metabolic and hormonal relationships between parathyroid disease and other non-cancerous endocrine disorders in the Chernobyl NPP accident survivors / O. V. Kaminskyi, O. V. Kopylova, D. E. Afanasyev, I. M. Muraviova, I. G. Chikalova, N. S. Dombrovska. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2021. Вип. 26. С. 410-425. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-410-425.
2. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project) / O. V. Kaminskyi, V. I. Pankiv, I. V. Pankiv, D. E. Afanasyev. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2018. Вип. 23. С. 442-451. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451.
3. Pilot study of parathyroid glands in adult and pediatric subjects exposed to ionizing radiation after the ChNPP accident, methodology of parathyroid diagnostic ultrasound / O. V. Kaminskyi, O. V. Kopylova, D. Ye. Afanasyev, O. V. Mazurenko, S. Ya. Berezovskyi. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2017. Вип. 22. С. 382-394.
4. Bilezikian J. P., Silverberg J., Silverberg J. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the Fifth International Workshop. *Review J. Bone Miner. Res.* 2022. Vol. 37, no. 11. P. 2293-2314. doi: 10.1002/jbmr.4677.
5. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: a narrative review / W. Y. van der Plas, M. E. Noltes, T. M. van Ginhoven, S. Kruijff. *Cand. J. Surg.* 2020. Vol. 109, no. 4. P. 271-278. doi: 10.1177/1457496919866015.
6. Yajima A., Tsuchiya K., Kuro-O M. Renal hyperparathyroidism. *Vitamin Horm.* 2022;120:305-343. doi: 10.1016/bs.vh.2022.04.010. Epub 2022 Jul 22.
7. Muppidi V, Meegada SR, Rehman A. Secondary Hyperparathyroidism. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 28, 2023.
8. Clinical, biochemical, and radiological profile of normocalcemic primary hyperparathyroidism / A. Palermo, A. M. Naciu, G. Tabacco et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. Vol. 105, no. 7. P. dgaa174. doi: 10.1210/clinem/dgaa174.
9. Comparative prospective study on the presentation of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Is it more aggressive than the hypercalcemic form? / J. Gomez-Ramirez, A. Gomez-Valdazo, P. Luengo et al. *Am. J. Surg.* 2020. Vol. 219, no. 1. P. 150-153. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.10.032.
10. Hyperparathyroidism / J. P. Bilezikian, L. Bandeira, A. Khan, N. E. Cusano. *The Lancet.* 2018. Vol. 391, Iss. 10116, 168-178. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31430-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31430-7)

REFERENCES

1. Kaminskyi OV, Kopylova OV, Afanasyev DE, Muraviova IM, Chikalova IG, Dombrovska NS. Clinical-metabolic and hormonal relationships between parathyroid disease and other non-cancerous endocrine disorders in the Chernobyl NPP accident survivors. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2021;26:410-425. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-410-425.
2. Kaminskyi OV, Pankiv VI, Pankiv IV, Afanasyev DE. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2018;23:442-451. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451.
3. Kaminskyi OV, Kopylova OV, Afanasyev DYe, Mazurenko OV, Berezovskyi SYa. Pilot study of parathyroid glands in adult and pediatric subjects exposed to ionizing radiation after the ChNPP accident, methodology of parathyroid diagnostic ultrasound. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2017;22:382-394.
4. Bilezikian J. P., Silverberg J., Silverberg J. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2293-2314. doi: 10.1002/jbmr.4677.
5. van der Plas W. Y., Noltes M. E., van Ginhoven T. M., Kruijff S. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: a narrative review. *Cand. J. Surg.* 2020;109(4):271-278. doi: 10.1177/1457496919866015. Epub 2019 Jul 31.
6. Yajima A, Tsuchiya K, Kuro-O M. Renal hyperparathyroidism. *Vitamin Horm.* 2022;120:305-343. doi: 10.1016/bs.vh.2022.04.010. Epub 2022 Jul 22.
7. Muppidi V, Meegada SR, Rehman A. Secondary hyperparathyroidism. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 28, 2023. PMID: 32491754
8. Palermo A, Naciu AM, Tabacco G, Falcone S, Santonati A, Maggi D, D'Onofrio L, Briganti SI, Castellitto D, Casini A, Pedone C, Lelli D, Fabbri A, Bilezikian JP, Napoli N, Pozzilli P, Manfrini S, Cesario R. Clinical, biochemical, and radiological profile of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(7): dgaa174. doi: 10.1210/clinem/dgaa174.
9. Gomez-Ramirez J, Gomez-Valdazo A, Luengo P, Porrero B, Osorio I, Rivas S. Comparative prospective study on the presentation of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Is it more aggressive than the hypercalcemic form? *Am J Surg.* 2020;219(1):150-153.
10. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *The Lancet.* 2018;391(10116):168-178. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31430-7.

11. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record / D. M. Press, A. E. Siperstein, E. Berber et al. *Surgery*. 2013. Vol. 154. P. 1232-1238. doi: 10.1016/j.surg.2013.06.051.
12. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population / M. W. Yeh P. H. Ituarte H. C. Zhou et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. P. 1122-1129. doi: 10.1210/jc.2012-4022.
13. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism / A. B. Schneider, T. C. Gierlowski, E. Shore-Freedman et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 80. P. 254-257. doi: 10.1210/jcem.80.1.7829622
14. Hyperparathyroidism following head and neck irradiation / S. D. Rao, B. Frame, M. J. Miller et al. *Arch. Intern. Med.* 1980. Vol. 140, no. 2. P. 205-207. PMID: 7352815
15. Ron E., Saftlas A. F. Head and neck radiation carcinogenesis: Epidemiologic evidence. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1996. Vol. 115, iss. 5. P. 403-408. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(96\)70073-6](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(96)70073-6).
16. Камінський О. В. Ультразвукове дослідження прищитоподібних залоз. Методологія, клінічна оцінка. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020. Т.16. № 5. С.33-44.
17. Levels of parathyroid hormone and calcitonin in serum among atomic bomb survivors / S. Fujiwara, R. Sposto, M. Shiraki et al. *Radiat. Res.* 1994. Vol. 137. P. 96-103.
18. Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy / S. M. Colaco, M. Si, E. Reiff, O. H. Clark. *Am. J. Surg.* 2007. Vol. 194, iss. 3. P. 323-327. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.04.005.
19. Hyperparathyroidism after irradiation for childhood malignancy / T. McMullen, G. Bodie, A. Gill et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 73, iss. 4. P. 1164-1168. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1487.
20. The parathyroid as a target for radiation damage / B. O. Boehm, S. Rosinger, D. Belyi, J. W. Dietrich. *NEJM*. 2011. Vol. 365, iss. 7. P. 676-678. doi: 10.1056/NEJMc1104982.
21. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: a narrative review / W. Y. Van der Plas, M. E. Noltes, T. M. van Ginhoven, S. Kruijff. *Scand. J. Surg.* 2020. Vol. 109, no. 4. P. 271-278. doi: 10.1177/1457496919866015.
22. Goto Sh., Komaba H., Fukagawa M. Pathophysiology of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease: preclinical and clinical basis for parathyroid intervention. *NDT Plus*. 2008. Vol. 1(Suppl 3). P. iii2-iii8. doi: 10.1093/ndtplus/sfn079
23. Leslie S. W., Levine S. N. Normocalcemic hyperparathyroidism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Mar 4.
24. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders / J. Bollerslev, L. Rejnmark, A. Zahn et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2022. Vol. 186, no. 2. P. R33-R63. doi: 10.1530/EJE-21-1044.
11. Press DM, Siperstein AE, Berber E, Shin JJ, Metzger R, Monteiro R, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery*. 2013;154:1232-1238. doi: 10.1016/j.surg.2013.06.051.
12. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1122-1129. doi: 10.1210/jc.2012-4022.
13. Schneider AB, Gierlowski TC, Shore-Freedman E, Stovall M, Ron E, Lubin J. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:254-257. doi: 10.1210/jcem.80.1.7829622.
14. Rao SD, Frame B, Miller MJ, Kleerekoper M, Block MA, Parfitt AM. Hyperparathyroidism following head and neck irradiation. *Arch Intern Med*. 1980;140(2):205-207.
15. Ron E, Saftlas AF. Head and neck radiation carcinogenesis: Epidemiologic evidence. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;115(5):403-408. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(96\)70073-6](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(96)70073-6).
16. Kaminskyi OV. [Parathyroid diagnostic ultrasound. Methodology and clinical appraisal]. *Int Endocr J*. 2020;16(5):33-44. Ukrainian.
17. Fujiwara S, Sposto R, Shiraki M, Yokoyama N, Sasaki H, Kodama K, Shimaoka K. Levels of parathyroid hormone and calcitonin in serum among atomic bomb survivors. *Radiat Res*. 1994;137:96-103.
18. Colaco SM, Si M, Reiff E, Clark OH. Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy. *Am J Surg*. 2007;194(3):323-327. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.04.005.
19. McMullen T, Bodie G, Gill A, Ihre-Lundgren C, Shun A, Bergin M, et al. Hyperparathyroidism after irradiation for childhood malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(4):1164-1168. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1487.
20. Boehm BO, Rosinger S, Belyi D, Dietrich JW. The parathyroid as a target for radiation damage. *NEJM*. 2011;365(7):676-678. doi: 10.1056/NEJMc1104982.
21. Van der Plas WY, Noltes ME, van Ginhoven TM, Kruijff S. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: a narrative review. *Scand J Surg*. 2020;109(4):271-278. doi: 10.1177/1457496919866015.
22. Goto Sh, Komaba H, Fukagawa M. Pathophysiology of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease: preclinical and clinical basis for parathyroid intervention. *NDT Plus*. 2008;1(Suppl 3):iii2-iii8. doi: 10.1093/ndtplus/sfn079. PMID: 25983967.
23. Leslie SW, Levine SN. Normocalcemic hyperparathyroidism. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 32310427.
24. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, ... 2021 PARAT Working Group. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE educational program of parathyroid disorders (PARAT 2021). *Eur J Endocrinol*. 2022;186(2):R33-R63. doi: 10.1530/EJE-21-1044.

25. Bollerslev J, Schalin-Jantti C, Rejnmark L, Siggekkow H, Morreau H, Thakker R, Sitges-Serra A, Cetani F, Marcocci C. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders (PARAT). *Eur J Endocrinol.* 2019 Sep 1;181(3):P1-P19. doi: 10.1530/EJE-19-0316.
26. Dimashkieh H, Krishnamurthy S. Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of parathyroid gland and lesions. *Cytojournal.* 2006. Vol. 3. P. 6. doi: 10.1186/1742-6413-3-6.
27. Parathyroid proliferations: a source of diagnostic pitfalls in FNA of thyroid / S. Tselni-Balafouta, H. Gakiopoulou, N. Kavantzias et al. *Cancer.* 2007. Vol. 111, no. 2. P. 130-136. doi: 10.1002/CNCR.22576.
28. Parathyroid cytology: avoiding diagnostic pitfalls / K. J. Absher, L. D. Truong, K. K. Khurana, I. Ramzy. *Head Neck.* 2002. Vol. 24. P. 157-164. doi: 10.1002/hed.10003.
29. New parathyroid function index for the differentiation of primary and secondary hyperparathyroidism: a case-control study / Y. Guo, Q. Wang, C. Lu et al. *BMC Endocr. Disord.* 2020. Vol. 20, no. 1. P. 5. doi: 10.1186/s12902-019-0487-8.
30. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) / T. Isakova, T. L. Nickolas, M. Denburg et al. *Am. J. Kidney Dis.* 2017. Vol. 70, no. 6. P. 737-751. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.07.019.
31. Дослідження особливостей неренального нормокальцемічного гіперпаратиреозу у осіб, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС / О. В. Камінський, О. В. Копилова, Д. Є. Афанасьєв та ін. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології.* 2023. Вип. 28. С. 316-328. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-316-328.
32. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial / L. Rolighed, L. Rejnmark, T. Sikjaer et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99, no. 3. P. 1072-1080. doi: 10.1210/jc.2013-3978.
25. Bollerslev J, Schalin-Jantti C, Rejnmark L, Siggekkow H, Morreau H, Thakker R, Sitges-Serra A, Cetani F, Marcocci C. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders (PARAT). *Eur J Endocrinol.* 2019 Sep 1;181(3):P1-P19. doi: 10.1530/EJE-19-0316.
26. Dimashkieh H, Krishnamurthy S. Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of parathyroid gland and lesions. *Cytojournal.* 2006;3:6. doi: 10.1186/1742-6413-3-6.
27. Tselni-Balafouta S, Gakiopoulou H, Kavantzias N, et al. Parathyroid proliferations: a source of diagnostic pitfalls in FNA of thyroid. *Cancer.* 2007;111(2):130-6. doi: 10.1002/CNCR.22576.
28. Absher KJ, Truong LD, Khurana KK, Ramzy I. Parathyroid cytology: avoiding diagnostic pitfalls. *Head Neck.* 2002;24: 157-164. doi: 10.1002/hed.10003.
29. Guo Y, Wang Q, Lu C, Fan P, Li J, Luo X, Chen D. New parathyroid function index for the differentiation of primary and secondary hyperparathyroidism: a case-control study. *BMC Endocr Disord.* 2020; 20(1):5. doi: 10.1186/s12902-019-0487-8.
30. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutierrez OM, Bansal V, Rosas SE, Nigwekar S, Yee J, Kramer H. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis.* 2017;70(6): 737-751. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.07.019.
31. Kaminskyi OV, Kopylova OV, Afanasyev DE, Chikalova IG, Muraviova IM, Dombrovskaya OO et al. Characteristics of non-renal normocalcemic hyperparathyroidism in the Chernobyl NPP accident survivors. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2023;28:316-328. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-316-328.
32. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, Christiansen P. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):1072-80. doi: 10.1210/jc.2013-3978.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Камінський Олексій Валентинович, доктор медичних наук, завідувач відділу радіаційної ендокринології, Інститут клінічної радіології ННЦРМГО, м. Київ

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6692-2137>

Копилова Ольга Василівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник, відділ радіаційної ендокринології, Інститут клінічної радіології ННЦРМГО, м. Київ

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4159-0954>

Афанасьєв Дмитро Євгенович, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник, відділ радіаційної ендокринології, Інститут клінічної радіології ННЦРМГО, м. Київ

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8008-3074>

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Oleksiy V. Kaminskyi, Doctor of Medical Sciences, Head Radiation Endocrinology Department, Clinical Radiology Institute, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6692-2137>

Olga V. Kopylova, Candidate of Medical Sciences, Leading Research Associate, Radiation Endocrinology Department, Clinical Radiology Institute, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4159-0954>

Dmytro E. Afanasyev, Candidate of Medical Sciences, Leading Research Associate, Radiation Endocrinology Department, Clinical Radiology Institute, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8008-3074>

Муравйова Ірина Миколаївна, кандидат медичних наук, науковий співробітник, відділ радіаційної ендокринології, Інститут клінічної радіології ННЦРМГО, м. Київ
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1438-0780>

Чикалова Ірина Григорівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, відділ радіаційної ендокринології, Інститут клінічної радіології ННЦРМГО, м. Київ
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3980-4711>

Цвет Леся Олексіївна, завідувач відділення радіаційної ендокринології дитячого віку, Клініка ННЦРМГО, м. Київ

Колодій Валентина Миколаївна, відділення радіаційної ендокринології дитячого віку, Клініка ННЦРМГО, м. Київ.

Камінська Юлія Олексіївна, лікар-терапевт, м. Київ

Кисельова Ірина Олександрівна, лікар-ендокринолог, м. Київ

Плескач Оксана Яківна, кандидат біологічних наук, завідувач лабораторії клінічної імунології та ізосерології, Клініка ННЦРМГО, м. Київ

Домбровська Наталія Сергіївна, кандидат медичних наук, лікар-ендокринолог, м. Київ

Iryna M. Muraviova, Candidate of Medical Sciences, Research Associate, Radiation Endocrinology Department, Clinical Radiology Institute, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1438-0780>

Iryna G. Chikalova, Candidate of Medical Sciences, Senior Research Associate, Radiation Endocrinology Department, Clinical Radiology Institute, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3980-4711>

Lesya O. Tzvet, Head Pediatric Radiation Endocrinology Department, NRCRMHO Clinic, Kyiv, Ukraine

Valentyna M. Kolodiy, Staff Pediatric Endocrinologist, Pediatric Radiation Endocrinology Department, NRCRMHO Clinic, Kyiv, Ukraine

Yulia O. Kaminska, General Internist, Kyiv, Ukraine

Iryna O. Kiseliova, Endocrinologist, Kyiv, Ukraine

Oksana Ya. Pleskach, Candidate of Biological Sciences, Head Clinical Immunology and Isoserology Laboratory, NRCRMHO Clinic, Kyiv, Ukraine

Nataliya S. Dombrovska, Candidate of Medical Sciences, Endocrinologist, Kyiv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 05.08.2024

Received: 05.08.2024