

EFFECTIVENESS OF INTRAOPERATIVE EXPRESS-HISTOLOGICAL INVESTIGATION FOR DETECTION OF ADENOMAS OF THE PARATHYROID GLANDS IN ASYMPTOMATIC «NON-CLASSIC» FORMS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM**State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)**

gopkalova-ira@ukr.net

The study aimed to evaluate the effectiveness of intraoperative rapid histological examination (RHE) in patients with parathyroid adenomas, which were detected accidentally during surgery for thyroid disease. A comparative analysis of intraoperative rapid histological examination with the final histological examination was performed.

The study was performed in the clinic of the State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine» from 2000 to 2021. In 25 patients, neoplasms of the thyroid gland were detected accidentally during surgery for thyroid disease due to intraoperative RHE or planned histological examination. Diagnosis of «single-node goiter» before surgery was made in 11 patients, «multinodular goiter» (MG) in 9 patients, recurrence of diffuse toxic goiter in one, recurrence of single-node goiter in two patients, follicular neoplasia in one, thyroid cancer in one. Different efficacy of intraoperative RHE for detecting parathyroid adenomas in asymptomatic «non-classical» forms of primary hyperparathyroidism in the surgical treatment of various thyroid diseases has been revealed. Proven 100 % feasibility of intraoperative RHE for detecting asymptomatic thyroid adenomas in the diagnosis of single-node goiter. In multinodular goiter, recurrence of single-node goiter, and thyroid cancer, the efficiency of rapid intraoperative biopsy ranged from 33.3 to 88.8 %. According to intraoperative rapid histological examination, intraoperative revision of all areas of possible localization of the parathyroid glands during surgery for thyroid disease was recommended to detect or assume the presence of parathyroid adenoma.

Key words: *intraoperative rapid histological examination, parathyroid neoplasm, hyperparathyroidism.*

Relationship of the publication with the planned research works. The work was performed within the planned scientific topics of the State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine» «Development of methodological approaches to screening, diagnosis and management of primary hyperparathyroidism for different parts of the health care system» («No state registration 0120U 103421).

Introduction. At present, patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism (PHPT), previously classified as mild, include those who do not have specific manifestations of the disease, and the diagnosis is usually made at the stage of routine calcium screening or accidental preoperative imaging of adenomatous enlarged parathyroid gland (PTG).

It is unclear whether asymptomatic PHPT is the onset of the disease or its independent form. Some studies suggest the possibility of long-term benign asymptomatic PHPT in most patients. However, in some patients, over time, the disease progresses with the development of specific symptoms [1–4].

The management of asymptomatic primary hyperparathyroidism has been the subject of several international seminars. The latest version of the manual was published in 2016. Therefore, the new guidelines for the definitive treatment of primary hyperparathyroidism from the American Association of Endocrine Surgeons (AAES), published in JAMA Surgery, are a long-awaited addition to the literature, mainly because they are written for the practicing surgeon. However, it is exciting and perhaps confusing that the quality of evidence in

this area is generally low. Some contradictions have not been resolved, which should not be the case [5–6].

Many new recommendations for the diagnosis and treatment of PHPT are currently being received. Thus, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), in its 2019 recommendations on the diagnosis and treatment of PHPT, paid particular attention to the stages of diagnosis of various clinical forms of PHPT [7].

In order to better understand the practice of preoperative imaging of the parathyroid gland by endocrine surgeons, in 2021, a survey was conducted among members of the American Association of Endocrine Surgeons to choose the most common and informative diagnostic tool. Subsequently, the responses were analyzed, which showed that ultrasound (US) of the neck is the most common test for primary imaging of the parathyroid gland, performed by both endocrine surgeons and other specialists [8].

Extremely rarely, as a rule, inoperative, inactive neoplasms of the parathyroid gland are detected. Unresolved are the principles of diagnosis of such inactive parathyroid adenomas, as long as adenomas remain asymptomatic, which is the risk of a detailed clinical picture of hyperparathyroidism, the need and timing of surgery in this category of patients. According to H. Šiprová (2016), in 6 years of the study, 36 out of 187 patients with primary normocalcemia developed hypercalcemia (19 %); in 24 out of 36 within 2 years and 2 out of 36 later than 4 years. The author recommends long-term monitoring for patients with normocalcemia, because it is impossible to predict when and which patients with normocalcemia will become hypercalce-

mic. There is also evidence that visualization of parathyroid tumors is much less effective in normocalcemia than in patients with hypercalcemia [9].

The term «incidentaloma» comes from the word «incidental» – random. This term in 1980 began to denote accidentally detected hormonally inactive neoplasms of endocrine organs that were not accompanied by clinical manifestations. Such tumors of the parathyroid gland are not common to surgeons, but their timely detection and removal could prevent the need for re-operation on the neck in the event of clinical symptoms of PHPT.

Among patients with inactive tumors of the parathyroid gland, there is another group of patients in whom parathyroid adenomas were detected accidentally during surgery for thyroid cancer, but there are very few publications in the literature on this topic. [10]. All the above determines the relevance of the study of this problem with the further improvement of the system of differential diagnosis of parathyroid adenoma, especially in asymptomatic forms of primary hyperparathyroidism.

The aim of the study. To determine the effectiveness of intraoperative rapid histological examination for diagnosing adenomas of the parathyroid gland in asymptomatic forms of primary hyperparathyroidism.

Object and methods of research. To evaluate the effectiveness of intraoperative rapid histological examination in patients with parathyroid neoplasms, which were detected accidentally during surgery for thyroid disease, we conducted a comparative analysis of the results of rapid intraoperative histological examination with the final histological examination.

The study was conducted in the clinic of the State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine». In the period from 2000 to 2021, 17,599 neck interventions were performed. Of these, 205 operations were performed for primary hyperparathyroidism. In 25 patients (12,2 %), parathyroid neoplasms were detected accidentally during operations on other thyroid diseases due to intraoperative rapid or routine histological examination. Before surgery, the diagnosis of «single-nodular goiter» was made in 11 patients, «multinodular goiter» in 9 patients, recurrence of diffuse toxic goiter – 1, recurrence of single-nodular goiter – 2, follicular neoplasia – 1, thyroid cancer – 1.

Cryostatic sections were used during intraoperative RHE, the drugs were stained by standard methods with hematoxylin and eosin. The study was conducted within 8–12 minutes. All data were compared with the results of the final histological examination. Morphological studies of intraoperative histological material were performed on a Carl Zeiss AxioStar PLUS light microscope (Germany).

The final histological examination was performed by a complex of histological techniques (standard staining with hematoxylin and eosin) to detect and differenti-

ate connective tissue structures – Van Gieson staining. Histological techniques were performed according to the instructions set forth in the manual on histological techniques. The material was fixed in a 10 % solution of neutral formalin, dehydrated in alcohols, poured into paraffin, and then made serial sections with a thickness of 4–5x10–6 μm. Review drugs colored with hematoxylin and eosin were used for a general assessment of the condition of the studied tissues. Staining of preparations with fuchsine on elastic fibers according to Weigert with staining with picrofuxin by the method of Van Gieson's stain was used to identify and differentiate connective tissue structures. The microscopic description was performed taking into account the nature of the pathological process: the general type of gland structure, location, size and shape of the lobes, the nature of the epithelium, the description of the stroma, the relationship between parenchyma and stroma, the presence of pathological focus.

All statistical data are made using the program «Statistics 6.0» Copyright© StatSoft, Inc. 1984–2001, Serial number 31415926535897. Nonparametric Spearman correlation analysis was used using criterion R. The critical level of significance was taken as 0,05.

Research results and their discussion. We studied 25 cases of parathyroid neoplasms, which were detected accidentally during operations for thyroid disease due to intraoperative RHE or routine histological examination. There were no clinical manifestations of PHPT in the operated patients of this group. Therefore, ultrasound was uninformative in this group of patients. Although, according to the literature, ultrasonography is one of the most critical places in the preoperative diagnosis of parathyroid tumors. Thus, according to Yeşim Erbil et al. (2006), the overall sensitivity of low-frequency ultrasonography and high-frequency ultrasonography was 69 % and 89 %, respectively, in patients without thyroid nodules, but decreased to 54 % and 84 %, respectively, in the presence of focal thyroid pathology. The authors showed that in patients with parathyroid adenoma, the sensitivity of imaging data correlates with the presence of thyroid nodules, adenoma mass, and ectopic localization [11].

The mean age of the operated patients in this group ranged between 22 and 69 years and was (53,7±2,41) years, the median was 55 years. There were 23 women and 2 men (11,5: 1 male to female ratio). Most parathyroid adenomas were found in patients aged 51 to 60 years (**fig.**).

The total calcium level was (2,46±0,076) mmol/l, which corresponds to normocalcemia (total calcium 2,25–2,75 mmol/l), which may remain asymptomatic for a long time.

The volume of removed parathyroid adenomas was (2,39±0,492) cm³, the median was 1,750 cm³; min – 0,800 cm³ max – 6,00 cm³. Correlation analysis did not reveal a significant relationship between the level of total calcium in the blood and the volume of removed

parathyroid adenomas (R=0,190, P>0,05). However, some studies report a directly proportional relationship between the mass of parathyroid adenoma and the calcium level in the blood [12–13].

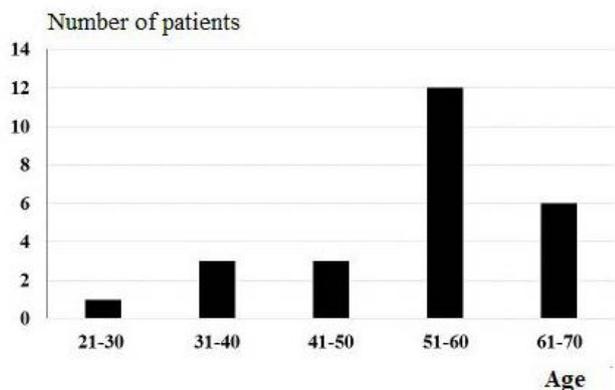


Figure – Frequency of detection of asymptomatic parathyroid adenomas depending on the patient's age

In 12 (48 %) patients, only parathyroid tumors were detected, in 13 (52 %) cases, they were detected on the background of benign or malignant thyroid pathology. In two cases (8 %), it was parathyroid adenomas on the background of papillary thyroid cancer. One (4 %) case on the background of accident recurrence, in 5 (20 %) patients, they were combined with follicular adenoma (FA), in 8 (32 %) cases were combined with nodular goiter (NG) and multinodular goiter (MNG) and FA. Autoimmune thyroiditis (AIT) was detected in 3 (12 %) patients in combination with FA and papillary thyroid cancer.

The diagnosis of «single-node goiter» before surgery was made in 11 patients, of whom only 8 people had intraoperative adenoma of the parathyroid gland, two adenomas of the parathyroid gland were combined with the thyroid gland, in one case, the adenoma of the thyroid gland was combined with FA. Intraoperative RHE in 100 % of cases was confirmed by routine histological examination.

The picture was much more complicated with the preoperative diagnosis of «multinodular goiter» (9 patients). Intraoperative rapid analysis affirmatively revealed only three cases of parathyroid adenoma, in 5 cases the presence of parathyroid adenoma was assumed, which was then confirmed in the final histological examination. In one case, the presence of FA was suspected intraoperatively, and the final study revealed parathyroid adenoma. In four cases, thyroid adenoma was combined with thyroid nodules, in three cases with thyroid FA, and in two of them there were several FAs. In one case, thyroid adenoma was detected on the background of AIT and four FAs.

At the preoperative diagnosis, intraoperatively recurrence of diffuse toxic goiter (rDTG, one patient) at the final histologic diagnosis on the background of the DTG has detected adenoma of the parathyroid gland.

In two cases with a preoperative diagnosis of recurrence of NG, intraoperative examination in one case predicted the presence of parathyroid adenoma, in the other did not detect it in the background of NG and FA.

At preoperative cytological diagnosis of follicular neoplasia, at RHE the diagnosis of FA was made, at the final diagnosis – an adenoma of the parathyroid gland.

At the previous diagnosis of thyroid cancer, intraoperative PTC was detected on the background of FA and the question was adenoma of the parathyroid gland, the final histological diagnosis was: PTC and two adenomas of the parathyroid gland (table).

Table – Informativeness of RHE in combination with PHPT and thyroid pathology

№	Diagnosis before surgery (n;%)	Detection of parathyroid adenoma after RHE (n;%)
1	NG (11; 44 %)	11; 100 %
2	MNG (9; 36 %)	8; 88,8 %
3	Recurrence DNG (1; 4 %)	1; 100 %
4	Recurrence NG (2; 8 %)	1; 50 %
5	FN (1; 4 %)	0; 0 %
6	PTC (1; 4 %)	1 з 2; 50 %
	All 25 (100 %)	

Conclusions.

1. Different efficiency of intraoperative rapid histological examination for detection of pancreatic adenomas in asymptomatic «non-classical» forms of primary hyperparathyroidism in the surgical treatment of various thyroid gland diseases.

2. Proved 100 % feasibility of intraoperative rapid histological examination to detect asymptomatic adenomas of the parathyroid gland in diagnosing single-node goiter. In multinodular goiter, recurrence of NG, and thyroid cancer, the effectiveness of intraoperative rapid biopsy ranges from 33.3 to 88.8 %.

3. It is recommended when detecting or assuming the presence of parathyroid adenoma, according to intraoperative rapid histological examination, conducting intraoperative revision of all areas of possible localization of the parathyroid gland during surgery for thyroid disease.

Prospects for further research. Further, to improve the detection of parathyroid adenomas in asymptomatic forms of primary hyperparathyroidism, it is necessary to study a more significant number of cases of this pathology using the intraoperative rapid histological examination. Therefore, our further works will be devoted to it.

References

1. Khan A, Hanley D, Rizzoli R, Bollerslev J, Young J, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017;28(1):1–19. DOI: 10.1007/s00198-016-3716-2.

- Clarke BL. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism, in Parathyroid Disorders. Front Horm Res. Basel Karger. 2019;51:13–22. DOI: <https://doi.org/10.1159/000491035>.
- Cusano, NE, Maalouf NM, Wang PY, Zhang C, Cremers SC, Haney EM, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98(7):2734–2741. DOI: 10.1210/jc.2013–1300.
- Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano N. Hyperparathyroidism. Lancet. 2018 Jan 13;391(10116):168–178. DOI: 10.1016/S 0140–6736(17)31430–7.
- Julie AS. How Best to Approach Surgery for Primary Hyperparathyroidism -Can We All Agree? JAMA Surg. 2016;151(10):969. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2360.
- Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. JAMA Surg. 2016 Oct 1;151(10):959–968. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
- NICE. Hyperparathyroidism (primary): diagnosis, assessment and initial management. NICE guideline; 2019. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng132.
- Obiarinze R, Chen H, Lindeman B, Fazendin J, Ramonell KM. Parathyroid Imaging Practices for Primary Hyperparathyroidism Without Previous Operations Among Endocrine Surgery Program Directors. Am Surg. 2021 May 31;31348211023440. DOI: 10.1177/00031348211023440.
- Šiprová H, Fryšák Z. Souček mprimary hyperparathyroidism, with a focus on management of the normocalcemic form: to treat or not to treat? Endocr Pract. 2016 Mar;22(3):294–301. DOI: 10.4158/EP15704.OR.
- Romanchishen A, Matveeva 3. Sochetanie zabolevaniy schitovidnoy zhelezyi i bessimptomnykh adenom okoloschitovidnykh zhelez. Vestnik hirurgii. 2006;165(1):40–2. [in Russian].
- Erbil Y, Barbaros U, Yanik BT, Salmaslioglu A, Tunaci M, Adalet I, et al. Impact of gland morphology and concomitant thyroid nodules on preoperative localization of parathyroid adenomas. Laryngoscope. 2006;116(4):580–5. DOI: 10.1097/01.MLG.0000203411.53666.AD.
- Romanchishen A, Matveeva 3. Klinicheskie proyavleniya giperparatireoza i razmeryi opuholey okoloschitovidnykh zhelez. Vestnik hirurgii im Grekova. 2006;165(2):37–41. [in Russian].
- Kamali D, Sharpe A, Nagarajan S, Elsaify W. Non-functioning parathyroid adenoma: a rare differential diagnosis for vocal-cord paralysis. Ann R Coll Surg Engl. 2016 Jul; 98(6):94–6. DOI: 10.1308/rcsann.2016.0137.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОГО ЕКСПРЕС-ГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ АДЕНОМ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ ПРИ БЕЗСИМПТОМНИХ «НЕКЛАСИЧНИХ» ФОРМАХ ПЕРВИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ

Караченцев Ю.І., Дубовик В.М., Гопкалова І.В., Хазієв В.В., Соколова С.С., Сазонов М.Є., Герасименко Л.В.

Резюме. Основною ціллю нашої роботи стала оцінка ефективності інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження (ЕГД) для діагностики аденом прищитоподібних (ПЩЗ) залоз при безсимптомних формах первинного гіперпаратиреозу. Було проведено порівняльний аналіз інтраопераційного ЕГД із заключним гістологічним дослідженням у 25 пацієнтів з новоутвореннями ПЩЗ які були виявлені випадково в ході операцій з приводу захворювань щитоподібної залози (ЩЗ).

Діагноз «одновузловий зоб» (ВЗ) до операції був поставлений у 11 хворих, «багатовузловий зоб» (БВЗ) у 9 хворих, рецидив дифузного токсичного зобу в одного, рецидив ВЗ у двох 2, фолікулярна неоплазія в одного, рак ЩЗ в одного. Середній вік оперованих хворих коливався між 22 та 69 роками, і становив $(53,7 \pm 2,41)$ років. Жінок було 23, чоловіків – 2 (співвідношення чоловіків та жінок 11,5:1). Найбільше аденом ПЩЗ було виявлено у пацієнтів віком від 51 року до 60 років. Рівень загального кальцію становив $(2,46 \pm 0,076)$ ммоль/л, що відповідає нормокальціємії. Об'єм видалених паратиреоаденом становив $(2,39 \pm 0,492)$ см³. Кореляційний аналіз не виявив достовірного зв'язку між рівнем загального кальцію в крові та об'ємом видалених аденом ПЩЗ ($R=0,190$, $P>0,05$).

За результатами порівняльного аналізу експрес-інтраопераційного гістологічного дослідження із заключним гістологічним дослідженням було визначено різну ефективність інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження для виявлення аденом ПЩЗ. При діагнозі одновузловий зоб доведено 100 % доцільність застосування інтраопераційного ЕГД, при багатовузловому зобі, рецидиві ВЗ та раку ЩЗ ефективність ЕГД коливалася від 33,3 до 88,8 %. Було рекомендовано при виявленні або припущенні наявності аденоми ПЩЗ, за даними ЕГД, проведення інтраопераційної ревізії всіх зон можливої локалізації ПЩЗ при хірургічних втручаннях з приводу захворювань ЩЗ.

Ключові слова: інтраопераційне експрес-гістологічне дослідження, новоутворення прищитоподібної залози, гіперпаратиреоз.

EFFECTIVENESS OF INTRAOPERATIVE EXPRESS-HISTOLOGICAL INVESTIGATION FOR DETECTION OF ADENOMAS OF THE PARATHYROID GLANDS IN ASYMPTOMATIC «NON-CLASSIC» FORMS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Karachentsev Y.I., Dubovyk V.M., Gopkalova I.V., Khaziev V.V., Sokolova S.S., Sazonov M.E., Gerasimenko L.V.

Abstract. The main goal of our work was to evaluate the effectiveness of intraoperative rapid histological examination (RHE) for the diagnosis of parathyroid adenomas in asymptomatic forms of primary hyperparathyroidism. A comparative analysis of intraoperative RHE with a final histological examination was performed in 25 patients with parathyroid neoplasms that were detected accidentally during surgery for thyroid disease.

Diagnosis of «single-node goiter» before surgery was made in 11 patients, «multinodular goiter» (MG) in 9 patients, recurrence of diffuse toxic goiter in one, recurrence of nodular goiter in two 2, follicular neoplasia in one, thyroid cancer

in one. The mean age of the operated patients ranged between 22 and 69 years, and was (53,7±2.41) years. There were 23 women and 2 men (11,5:1 male to female ratio). Most parathyroid adenomas were found in patients aged 51 to 60 years. The level of total calcium was (2,46±0,076) mmol/l, which corresponds to normocalcemia. The volume removed parathyroid adenomas was (2,39±0,492) cm³. Correlation analysis did not reveal a significant relationship between the level of total calcium in the blood and the volume of removed thyroid adenomas (R=0,190, P>0,05).

According to the results of comparative analysis of rapid intraoperative histological examination with the final histological examination, the different effectiveness of intraoperative RHE for the detection of parathyroid adenomas was determined. In the diagnosis of single-node goiter proved 100 % feasibility of intraoperative RHE, in multinodular goiter, recurrence of nodular goiter and thyroid cancer, the efficiency of RHE ranged from 33,3 to 88,8 %. It was recommended in the detection or assumption of the presence of parathyroid adenoma, according to RHE, intraoperative revision of all areas of possible localization of the parathyroid glands during surgery for thyroid disease.

Key words: intraoperative rapid histological examination, parathyroid neoplasm, hyperparathyroidism.

ORCID and contributionship:

Karachentsev Yu. I.: 0000-0003-1317-6999^F

Dubovyk V.M.: 0000-0003-4260-6070^{ABF}

Gopkalova I.V.: 0000-0001-8389-2232^{BCD}

Khaziev V.V.: 000-0003-4568-0364^E

Sokolova S.S.: 0000-0001-7084-0011^B

Sazonov M. Ye.: 0000-0002-9354-0561^B

Gerasymenko L.V.: 0000-0002-2865-8897^B

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

Corresponding author

Gopkalova Iryna Vsevolodivna

State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»

Ukraine, 61002, Kharkiv Alchevskikh str.

Tel.: +380990124772

E-mail: gopkalova-ira@ukr.net

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

Received 20.11.2021

Accepted 01.05.2022

DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-174-183

УДК 616.441, 616.447-008.6:616-07

Караченцев Ю.И., Дубовик В.М., Гопкалова И.В., Хазієв В.В., Соколова С.С., Сазонов М.Є., Герасименко Л.В.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОГО ЕКСПРЕС-ГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ АДЕНОМ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ ПРИ БЕЗСИМПТОМНИХ «НЕКЛАСИЧНИХ» ФОРМАХ ПЕРВИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ

«Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського» НАМН України
(м. Харків, Україна)

gopkalova-ira@ukr.net

Дана робота була присвячена оцінці ефективності інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження (ЕГД) у пацієнтів з новоутвореннями прищитоподібної залози (ПЩЗ), які були виявлені випадково в ході операцій з приводу захворювань щитоподібної залози (ЩЗ). Було проведено порівняльний аналіз інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження із заключним гістологічним дослідженням.

Дослідження проведено в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» у період з 2000 р. по 2021 р. У 25 пацієнтів новоутворення ПЩЗ були виявлені випадково в ході операцій з приводу захворювань ЩЗ за результатами інтраопераційного ЕГД або планового гістологічного дослідження. Діагноз «одновузловий зоб» (ВЗ) до операції був поставлений у 11 хворих, «багатовузловий зоб» (БВЗ) у 9 хворих, рецидив дифузного токсичного зобу в одного, рецидив ВЗ у двох, фолікулярна неоплазія в одного, рак ЩЗ в одного.

Виявлено різну ефективність інтраопераційного ЕГД для виявлення аденом ПЩЗ при безсимптомних «некласичних» формах первинного гіперпаратиреозу при оперативному лікуванні різних захворювань щитоподібної залози. Доведено 100 % доцільність застосування інтраопераційного ЕГД для виявлення безсимптомних аденом ПЩЗ при діагнозі одновузловий зоб. При багатовузловому зобі, рецидиві ВЗ та раку ЩЗ ефективність інтраопераційної експрес-біопсії коливалася від 33,3 до 88,8 %. Було рекомендовано при виявленні або припущенні наявності аденоми ПЩЗ, за даними інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження, проведення інтраопераційної ревізії всіх зон можливої локалізації ПЩЗ при хірургічних втручаннях з приводу захворювань ЩЗ.

Ключові слова: інтраопераційне експрес-гістологічне дослідження, новоутворення прищитоподібної залози, гіперпаратиреоз.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» «Розробка методологічних підходів до скринінгу, діагностики і менеджменту первинного гіперпаратиреозу для різних ланок системи охорони здоров'я» (№ держреєстрації 0120U 103421).

Вступ. У даний час до пацієнтів з безсимптомним первинним гіперпаратиреозом (ПГПТ), що раніше класифікували як м'яку форму, відносять осіб, які не мають специфічних проявів захворювання, при цьому діагностика захворювання зазвичай відбувається на етапі рутинного скринінгу кальцію або при випадковій доопераційній візуалізації аденоматозно-збільшеної прищитоподібної залози (ПЩЗ).

До цього часу точно не встановлено, чи є безсимптомний ПГПТ початком захворювання чи його самостійною формою. Низка досліджень свідчить про можливість тривалого доброякісного перебігу безсимптомного ПГПТ у більшості пацієнтів. Однак у деяких пацієнтів з часом відзначається прогрес захворювання з розвитком специфічної симптоматики [1–4].

На сьогодні ведення безсимптомного первинного гіперпаратиреозу було предметом декількох міжнародних семінарів. Остання редакція посібників була опублікована в 2016 році. Тому нові керівні принципи для остаточного лікування первинного гіперпаратиреозу від Американської асоціації ендокринних хірургів (AAES), опубліковані в JAMA Surgery, є довго-очікуваним доповненням до літератури, особливо тому, що вони написані для практикуючого хірурга. Однак цікаво і, можливо, бентежить, що загалом якість доказів у цій галузі невисока. Деякі протиріччя не вирішені, а цього не повинно бути [5–6].

На даний час виходить багато нових рекомендацій з діагностики та лікування ПГПТ. Так, Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великобританії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) у своїх рекомендаціях 2019 року з діагностики та лікування ПГПТ особливо увагу приділив етапам діагностики за різних клінічних форм ПГПТ [7].

Щоб краще зрозуміти практику передопераційної візуалізації ПЩЗ ендокринними хірургами, у 2021 році серед членів Американської асоціації

ендокринних хірургів було проведено опитування щодо вибору найбільш поширеного й інформативного діагностичного засобу. Згодом було проаналізовано відповіді, які показали, що ультразвукове дослідження (УЗД) органів шиї є найпоширенішим тестом первинної візуалізації ПЩЗ, який виконували як ендокринні хірурги, так і інші фахівці [8].

Вкрай рідко, як правило, інтраопераційно, виявляються малоактивні новоутворення ПЩЗ. Невирішеними є питання принципів діагностики таких малоактивних аденом ПЩЗ, як довго аденоми залишаються безсимптомними, яким є ризик появи розгорнутої клінічної картини гіперпаратиреозу, про необхідність та терміни хірургічного втручання в цієї категорії хворих. За даними Н. Šiprová (2016 р.), за 6 років дослідження у 36 із 187 пацієнтів із початкової нормокальціємії розвинулась гіперкальціємія (19 %); у 24 із 36 протягом 2 років та у 2 із 36 пізніше, ніж через 4 роки. Автор рекомендує моніторинг на довгостроковій основі для пацієнтів з нормокальціємією, тому що неможливо передбачити, коли та які пацієнти з нормокальціємією стануть гіперкальціємічними. Також є дані, що візуалізація пухлин ПЩЗ набагато менш ефективна при нормокальціємії, ніж у пацієнтів з гіперкальціємією [9].

Термін «інциденталома» походить від англійського слова «incidental» – випадковий. Цим терміном у 1980 р. стали позначати випадково виявлені гормонально-неактивні новоутворення ендокринних органів, що не супроводжувалися клінічними проявами. Такі пухлини ПЩЗ зустрічаються хірургами не часто, проте їх своєчасне виявлення та видалення могло б запобігти необхідності повторної операції на шиї за появи клінічних симптомів ПГПТ.

Серед хворих із малоактивними пухлинами ПЩЗ є ще одна група пацієнтів, у яких аденоми ПЩЗ були виявлені випадково, під час операції з приводу новоутворень у щитоподібній залозі (ЩЗ) але у літературі дуже мало публікацій, присвячених цій темі. [10]. Все вище сказане обумовлює актуальність вивчення цієї проблеми з подальшим покращанням системи диференціальної діагностики аденоми ПЩЗ, особливо при безсимптомних формах первинного гіперпаратиреозу.

Мета дослідження. Визначити ефективність інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження для діагностики аденом прищитоподібних залоз при безсимптомних формах первинного гіперпаратиреозу.

Об'єкт і методи дослідження. Для оцінки ефективності інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження у пацієнтів з новоутвореннями ПЩЗ, які були виявлені випадково в ході операцій з приводу захворювань ЩЗ, нами було проведено порівняльний аналіз результатів експрес-інтраопераційного гістологічного дослідження із заключним гістологічним дослідженням.

Дослідження проведено в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України». У період з 2000 р. по 2021 р. було проведено 17599 втручань на органах шиї. Із них з приводу первинного гіперпаратиреозу виконано 205 операцій. У 25 пацієнтів (12,2 %) новоутворення ПЩЗ були виявлені випадково в ході операцій з приводу інших захворювань ЩЗ за результатами інтраопераційного експрес- або планового гістологічного дослідження. Діагноз «одновузловий зоб» (ВЗ) до операції був поставлений у 11 хворих, «багатовузловий зоб» (БВЗ) у 9 хворих, рецидив дифузного токсичного зобу – 1, рецидив ВЗ – 2, фолікулярна неоплазія – 1, рак ЩЗ – 1.

При проведенні інтраопераційного ЕГД застосовувалися кріостатні зрізи, препарати забарвлювали за стандартною методикою гематоксилином і еозином. Дослідження проводилося в термін 8–12 хвилин. Всі дані порівнювали з результатами остаточного гістологічного дослідження. Морфологічні дослідження інтраопераційного гістологічного матеріалу здійснювали на світловому мікроскопі Carl Zeiss Axiostar PLUS (Німеччина).

Проведення остаточного гістологічного дослідження здійснювалось комплексом гістологічних методик (стандартне забарвлення гематоксилином і еозином), для виявлення і диференціювання сполучнотканинних структур – забарвлення по Ван Гізону. Гістологічні методики виконували за прописами, викладеними у керівництві по гістологічній техніці. Матеріал фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в спиртах, заливали в парафін, після чого виготовляли серійні зрізи завтовшки 4–5х10–6 мкм. Оглядові препарати, забарвлені гематоксилином і еозином, використовували для загальної оцінки стану досліджуваних тканин. Забарвлення препаратів фуксиленом на еластичні волокна по Вейгерту з дофарбовуванням пікрофуксином за методом ван Гісона використовували для виявлення і диференціювання сполучно-тканинних структур. Мікроскопічний опис проводили з урахуванням характеру патологічного процесу: загальний тип будови залози, розташування, розмір і форма дольок, характер епітелію, опис строми, взаємовідношення паренхіми та строми, наявність патологічних вогнищ.

Всі статистичні розрахунки зроблені із застосуванням програми «Statistica 6.0» Copyright© StatSoft, Inc. 1984–2001, Serial number 31415926535897. Використовувався непараметричний кореляційний

аналіз Спірмана за допомогою критерію R. Критичний рівень значущості приймали за 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Було вивчено 25 випадків новоутворень ПЩЗ, які були виявлені випадково в ході операцій з приводу захворювань ЩЗ за результатами інтраопераційного ЕГД або планового гістологічного дослідження. В оперованих хворих цієї групи не було клінічних проявів ПГПТ. УЗД було неінформативне в цієї групи пацієнтів. Хоча, за літературними даними, ультрасонографія займає одне з найважливіших місць у передопераційній діагностиці пухлин ПЩЗ. Так, за даними Yeşim Erbil et al. (2006 р.), загальна чутливість низькочастотної ультрасонографії та високочастотної ультрасонографії склала 69 % та 89 % відповідно у пацієнтів без вузлів ЩЗ, але знизилася до 54 % та 84 % відповідно за наявності вогнищевої тиреоїдної патології. Авторами було показано, що у пацієнтів з аденомою ПЩЗ чутливість візуалізаційних даних досліджень корелює з наявністю вузлів ЩЗ, масою аденоми та ектопічністю локалізації [11].

Середній вік оперованих хворих цієї групи коливався між 22 та 69 роками, і становив (53,7±2,41) років, медіана – 55 років. Жінок було 23, чоловіків – 2 (співвідношення чоловіків та жінок 11,5:1). Найбільше аденом ПЩЗ було виявлено у пацієнтів віком від 51 року до 60 років (рис.).

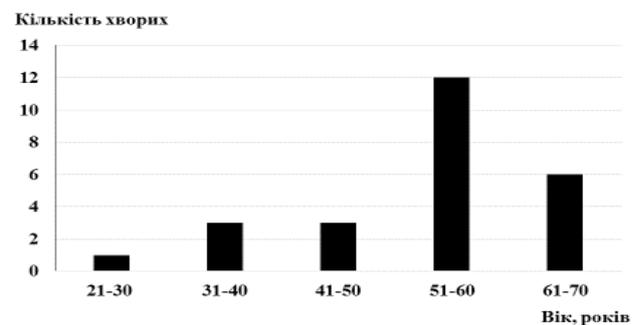


Рисунок – Частота виявлення безсимптомних аденом ПЩЗ залежно від віку хворого.

Рівень загального кальцію становив (2,46±0,076) ммоль/л, що відповідає нормокальціємії (загальний кальцій 2,25–2,75 ммоль/л), що може довго залишатися безсимптомною.

Об'єм видалених паратиреоаденом становив (2,39±0,492) см³, медіана 1,750 см³; min – 0,800 см³ max – 6,00 см³. Кореляційний аналіз не виявив достовірного зв'язку між рівнем загального кальцію в крові та об'ємом видалених аденом ПЩЗ (R=0,190, P>0,05). Хоча є роботи, які повідомляють про прямо пропорційну залежність між масою аденоми ПЩЗ та рівнем кальцію в крові [12–13].

У 12 (48 %) хворих було виявлено лише пухлини ПЩЗ, у 13 (52 %) випадках вони виявлялися на тлі доброякісної або злоякісної патології ЩЗ. У двох випадках (8 %) це були аденоми ПЩЗ на тлі папілярного раку ЩЗ. Один (4 %) випадок на тлі рецидиву

ДТЗ, у 5 (20 %) хворих вони поєднувалися з фолікулярною аденомою (ФА), у 8 (32 %) випадках поєднувалися з вузловим (ВЗ) та багатовузловим зобом (БВЗ) та ФА. Аутоімунний тиреоїдит (АІТ) був виявлений у 3 (12 %) пацієнтів, у поєднанні з ФА та папілярним раком ЩЗ (ПРЩЗ).

Діагноз «одновузловий зоб» до операції був поставлений у 11 хворих, з них у 8 осіб інтраопераційно були виявлені лише аденоми ПЩЗ, у двох аденоми ПЩЗ поєднувалися з ПРЩЗ, в одному випадку аденома ПЩЗ поєднувалася з ФА. Інтраопераційний ЕГД у 100 % випадках був підтверджений плановим гістологічним дослідженням.

При доопераційному діагнозі «багатовузловий зоб» (9 хворих) картина була набагато складнішою. Інтраопераційний експрес-аналіз ствердно виявив лише у трьох випадках аденоми ПЩЗ, у 5 випадках була припущена наявність аденом ПЩЗ, що потім було підтверджено при заключному гістологічному дослідженні. В одному випадку інтраопераційно було запідозрено наявність ФА, а при заключному дослідженні виявлено аденому ПЩЗ. Аденома ПЩЗ у чотирьох випадках поєднувалася з вузловими утвореннями ЩЗ, у трьох випадках з ФА ЩЗ, причому у двох із них було кілька ФА. В одному випадку аденома ОЩЗ була виявлена на тлі АІТ та чотирьох ФА.

При доопераційному діагнозі рецидив дифузного токсичного зобу (рДТЗ, один хворий) інтраопераційно та при заключному гістологічному діагнозі на тлі ДТЗ була виявлена аденома ПЩЗ.

У двох випадках при доопераційному діагнозі рецидив ВЗ, інтраопераційне дослідження в одному випадку передбачило наявність аденоми ПЩЗ, в іншому не виявило її на тлі ВЗ та ФА.

При доопераційному цитологічному діагнозі фолікулярна неоплазія, при ЕГД був поставлений діагноз ФА, при заключному діагнозі – аденома ПЩЗ.

При попередньому діагнозі рак ЩЗ, інтраопераційно виявлено ПРЩЗ на фоні ФА і під питанням

була аденома ПЩЗ, заключний гістологічний діагноз був: ПРЩЗ і дві аденоми ПЩЗ (табл.).

Таблиця – Інформативність ЕГД при сполученні ПГПТ із тиреоїдною патологією

№ п/п	Діагноз до операції (n;%)	Виявлення аденом ПЩЗ після ЕГД (n;%)
1	ВЗ (11; 44 %)	11; 100 %
2	БВЗ (9; 36 %)	8; 88,8 %
3	Рецидив ДТЗ (1; 4 %)	1; 100 %
4	Рецидив ВЗ (2; 8 %)	1; 50 %
5	ФН (1; 4 %)	0; 0 %
6	ПРЩЗ (1; 4 %)	1 з 2; 50 %
	Всього 25 (100 %)	

Висновки. 1. Виявлено різну ефективність інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження для виявлення аденом ПЩЗ при безсимптомних «некласичних» формах первинного гіперпаратиреозу при оперативному лікуванні різних захворювань щитоподібної залози.

2. Доведено 100 % доцільність застосування інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження для виявлення безсимптомних аденом ПЩЗ при діагнозі одновузловий зоб. При багатовузловому зобі, рецидиві ВЗ та раку ЩЗ ефективність інтраопераційної експрес-біопсії коливається від 33,3 до 88,8 %.

3. Рекомендовано при виявленні або припущенні наявності аденоми ПЩЗ, за даними інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження, проведення інтраопераційної ревізії всіх зон можливої локалізації ПЩЗ при хірургічних втручаннях з приводу захворювань ЩЗ.

Перспективи подальших досліджень. Надалі, з метою поліпшення виявлення аденом ПЩЗ при безсимптомних формах первинного гіперпаратиреозу необхідно дослідження більшої кількості випадків даної патології з використанням інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження. Цьому будуть присвячені наші подальші роботи.

Література

- Khan A, Hanley D, Rizzoli R, Bollerslev J, Young J, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017;28(1):1–19. DOI: 10.1007/s00198-016-3716-2.
- Clarke BL. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism, in *Parathyroid Disorders*. Front Horm Res. Basel Karger. 2019;51:13–22. DOI: <https://doi.org/10.1159/000491035>.
- Cusano NE, Maalouf NM, Wang PY, Zhang C, Cremers SC, Haney EM, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013;98(7):2734–2741. DOI: 10.1210/jc.2013-1300.
- Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano N. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018 Jan 13;391(10116):168–178. DOI: 10.1016/S 0140-6736(17)31430-7.
- Julie AS. How Best to Approach Surgery for Primary Hyperparathyroidism –Can We All Agree? *JAMA Surg.* 2016;151(10):969. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2360.
- Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016 Oct 1;151(10):959–968. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
- NICE. Hyperparathyroidism (primary): diagnosis, assessment and initial management. NICE guideline; 2019. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng132.
- Obiarinze R, Chen H, Lindeman B, Fazendin J, Ramonell KM. Parathyroid Imaging Practices for Primary Hyperparathyroidism Without Previous Operations Among Endocrine Surgery Program Directors. *Am Surg.* 2021 May 31;31348211023440. DOI: 10.1177/00031348211023440.

9. Šiprová H, Fryšák Z. Souček mprimary hyperparathyroidism, with a focus on management of the normocalcemic form: to treat or not to treat? *Endocr Pract.* 2016 Mar;22(3):294–301. DOI: 10.4158/EP15704.OR.
10. Romanchishen A, Matveeva 3. Sochetanie zabolevaniy schitovidnoy zhelezyi i bessimptomnyih adenom okoloschitovidnyih zhelez. *Vestnik hirurgii.* 2006;165(1):40–2. [in Russian].
11. Erbil Y, Barbaros U, Yanik BT, Salmaslioglu A, Tunaci M, Adalet I, et al. Impact of gland morphology and concomitant thyroid nodules on preoperative localization of parathyroid adenomas. *Laryngoscope.* 2006;116(4):580–5. DOI: 10.1097/01.MLG.0000203411.53666.AD.
12. Romanchishen A, Matveeva 3. Klinicheskie proyavleniya giperparatireoza i razmeryi opuholey okoloschitovidnyih zhelez. *Vestnik hirurgii im Grekova.* 2006;165(2):37–41. [in Russian].
13. Kamali D, Sharpe A, Nagarajan S, Elsaify W. Non-functioning parathyroid adenoma: a rare differential diagnosis for vocal-cord paralysis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2016 Jul; 98(6):94–6. DOI: 10.1308/rcsann.2016.0137.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОГО ЕКСПРЕС-ГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ АДЕНОМ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ ПРИ БЕЗСИМПТОМНИХ «НЕКЛАСИЧНИХ» ФОРМАХ ПЕРВИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ

Караченцев Ю.І., Дубовик В.М., Гопкалова І.В., Хазієв В.В., Соколова С.С., Сазонов М.Є., Герасименко Л.В.

Резюме. Основною ціллю нашої роботи стала оцінка ефективності інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження (ЕГД) для діагностики аденом прищитоподібних (ПЩЗ) залоз при безсимптомних формах первинного гіперпаратиреозу. Було проведено порівняльний аналіз інтраопераційного ЕГД із заключним гістологічним дослідженням у 25 пацієнтів з новоутвореннями ПЩЗ які були виявлені випадково в ході операцій з приводу захворювань щитоподібної залози (ЩЗ).

Діагноз «одновузловий зоб» (ВЗ) до операції був поставлений у 11 хворих, «багатовузловий зоб» (БВЗ) у 9 хворих, рецидив дифузного токсичного зобу в одного, рецидив ВЗ у двох 2, фолікулярна неоплазія в одного, рак ЩЗ в одного. Середній вік оперованих хворих коливався між 22 та 69 роками, і становив (53,7±2,41) років. Жінок було 23, чоловіків – 2 (співвідношення чоловіків та жінок 11,5:1). Найбільше аденом ПЩЗ було виявлено у пацієнтів віком від 51 року до 60 років. Рівень загального кальцію становив (2,46±0,076) ммоль/л, що відповідає нормокальціємії. Об'єм видалених паратиреоаденом становив (2,39±0,492) см³. Кореляційний аналіз не виявив достовірного зв'язку між рівнем загального кальцію в крові та об'ємом видалених аденом ПЩЗ (R=0,190, P>0,05).

За результатами порівняльного аналізу експрес-інтраопераційного гістологічного дослідження із заключним гістологічним дослідженням було визначено різну ефективність інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження для виявлення аденом ПЩЗ. При діагнозі одновузловий зоб доведено 100 % доцільність застосування інтраопераційного ЕГД, при багатовузловому зобі, рецидиві ВЗ та раку ЩЗ ефективність ЕГД коливалася від 33,3 до 88,8 %. Було рекомендовано при виявленні або припущенні наявності аденоми ПЩЗ, за даними ЕГД, проведення інтраопераційної ревізії всіх зон можливої локалізації ПЩЗ при хірургічних втручаннях з приводу захворювань ЩЗ.

Ключові слова: інтраопераційне експрес-гістологічне дослідження, новоутворення прищитоподібної залози, гіперпаратиреоз.

EFFECTIVENESS OF INTRAOPERATIVE EXPRESS-HISTOLOGICAL INVESTIGATION FOR DETECTION OF ADENOMAS OF THE PARATHYROID GLANDS IN ASYMPTOMATIC «NON-CLASSIC» FORMS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Karachentsev Y.I., Dubovyk V.M., Gopkalova I.V., Khaziev V.V., Sokolova S.S., Sazonov M.E., Gerasimenko L.V.

Abstract. The main goal of our work was to evaluate the effectiveness of intraoperative rapid histological examination (RHE) for the diagnosis of parathyroid adenomas in asymptomatic forms of primary hyperparathyroidism. A comparative analysis of intraoperative RHE with a final histological examination was performed in 25 patients with parathyroid neoplasms that were detected accidentally during surgery for thyroid disease.

Diagnosis of «single-node goiter» before surgery was made in 11 patients, «multinodular goiter» (MG) in 9 patients, recurrence of diffuse toxic goiter in one, recurrence of nodular goiter in two 2, follicular neoplasia in one, thyroid cancer in one. The mean age of the operated patients ranged between 22 and 69 years, and was (53.7±2.41) years. There were 23 women and 2 men (11.5:1 male to female ratio). Most parathyroid adenomas were found in patients aged 51 to 60 years. The level of total calcium was (2.46±0.076) mmol/l, which corresponds to normocalcemia. The volume removed parathyroid adenomas was (2.39±0.492) cm³. Correlation analysis did not reveal a significant relationship between the level of total calcium in the blood and the volume of removed thyroid adenomas (R=0.190, P>0.05).

According to the results of comparative analysis of rapid intraoperative histological examination with the final histological examination, the different effectiveness of intraoperative RHE for the detection of parathyroid adenomas was determined. In the diagnosis of single-node goiter proved 100 % feasibility of intraoperative RHE, in multinodular goiter, recurrence of nodular goiter and thyroid cancer, the efficiency of RHE ranged from 33.3 to 88.8 %. It was recommended in the detection or assumption of the presence of parathyroid adenoma, according to RHE, intraoperative revision of all areas of possible localization of the parathyroid glands during surgery for thyroid disease.

Key words: intraoperative rapid histological examination, parathyroid neoplasm, hyperparathyroidism.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Karachentsev Yu. I.: 0000–0003–1317–6999^F

Dubovyk V.M.: 0000–0003–4260–6070^{ABF}

Gopkalova I.V.: 0000–0001–8389–2232^{BCD}

Khaziev V.V.: 000–0003–4568–0364^E

Sokolova S.S.: 0000–0001–7084–0011^B

Sazonov M. Ye.: 0000–0002–9354–0561^B

Gerasymenko L.V.: 0000–0002–2865–8897^B

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Гопкалова Ірина Всеволодівна

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського» НАМН України

Адреса: Україна, 61002, м. Харків, вул. Алчевських 10

Тел.: +380990124772

E-mail: gopkalova-ira@ukr.net

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Стаття надійшла 20.11.2021 року
Стаття прийнята до друку 01.05.2022 року