

LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISMSI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine"
(Kharkiv, Ukraine)

gopkalova-ira@ukr.net

Surgical treatment of primary hyperparathyroidism (PHPT) is aimed at removing the hormonally active focus - a pathologically changed or adenomatous transformed adenoma, but there are very few publications in the literature devoted to studying the long-term results of this treatment. This problem became the goal of our research. To evaluate the effectiveness of surgical treatment, we analyzed the long-term results of 45 people who were operated on for PHPT from 2000 to 2020. They were examined in detail, the levels of PTH, vitamin D (25(OH)D), total and ionized calcium in the blood, and blood phosphorus.

The research results showed no recurrence of primary hyperparathyroidism was detected in the remote period after the operation.

However, the examination revealed a deficiency (in 4 cases -9%) or insufficiency (in 16 cases - 35.5%) of vitamin D, the indicator of which was 27.24 ± 4.28 ng/ml, and ranged from (6.67 to 65.50) ng/ml. This, in turn, led to a mild degree of hypercalcemia in 6.7% of patients and hypocalcemia in 9% of cases. Ionized calcium was more sensitive to a decrease in vitamin D level, so a decrease in its level was already detected in 47% of the examined. The level of PTH was slightly increased in only 5 people (12%). Thus, vitamin D deficiency decreases total and ionized calcium in the blood, and long-term vitamin D deficiency causes an increase in parathyroid hormone, subsequently leading to hypercalcemia.

Analysis of long-term results proved that surgical treatment is a radical and effective method of treating patients with primary hyperparathyroidism. But the management of patients in the long term after surgery for primary hyperparathyroidism requires monitoring of vitamin D to prevent possible relapses of the disease.

Key words: surgical treatment of primary hyperparathyroidism, hyperparathyroidism, vitamin D, parathyroid hormone.

Connection of the publication with planned research works.

The work was performed within the planned scientific subject of the SI "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 various links of the health care system" (state registration number 0120U103421).

Introduction.

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrine disease, the only treatment for which is surgical intervention [1-2].

The surgical treatment of PHPT removes the hormonally active focus – a pathologically changed or adenomatous transformed adenoma (one or more) of the parathyroid gland. Therefore, surgical treatment is indicated for all patients with clinical manifestations of the disease [3-6]. The advantages of radical treatment are normalizing calcium levels, eliminating symptoms associated with hypercalcemia, and significantly improving bone tissue and kidneys. Additional benefits include improvements in cardiovascular and neuropsychological systems and gastrointestinal tract diseases [7].

The primary operations performed at PHPT are selective parathyroidectomy or bilateral neck revision [3-4]. The first involves the removal of the adenoma based on the data of the preoperative examination. When revision surgery is performed after removing an adenoma or a mass that, according to preoperative diagnosis, is considered an adenoma, a search and evaluation of all other PTG is carried out. It is assumed that the advan-

tages of performing a selective parathyroidectomy are a shorter duration of the operation, less traumatization of tissues, a cosmetic effect, but there is a probability of recurrence of the disease in the presence of an additional adenoma. Bilateral revision of the neck requires the experience of a surgeon. Accordingly, there is a longer duration of the operation and traumatization of tissues. The risk of recurrence of the disease is much lower, but the risk of specific complications increases, primarily paresis of the rotary nerves. Currently, most current recommendations do not regulate and do not insist on the choice of one or another type of operation, and it is suggested to discuss it with the patient [4]. Of course, if we talk about the operation in specialized endocrine surgery institutions, there will be no significant difference in the complexity of various types of intervention. Another debatable issue is the intraoperative analysis of serum PTH. Until recently, it was assumed that this study should accompany selective parathyroidectomy. Opposite points of view have been observed in foreign recommendations in recent years, but the data on the impracticality of this study is increasing [8-9].

The aim of the study.

Using the analysis of long-term results of surgical treatment of patients with primary hyperparathyroidism, determine the effectiveness of this method.

Object and research methods.

To evaluate the effectiveness of surgical treatment of patients with primary hyperparathyroidism, we analyzed the long-term treatment results of this group of patients. The study was conducted in the clinic of the SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Prob-

lems of the NAMS of Ukraine". From 2000 to 2020, 205 operations were performed for PHPT. Among the patients, 188 were women, and 17 were men (91.7% and 8.3%, respectively). All diagnoses were confirmed clinically and with the help of hormonal, ultrasound, and pathomorphological studies. The average age of women was 53.54 years, the median was 55 years (from 11 to 82 years), among men, it was 47.7 years, the median was 49 years (from 20 to 71 years). An increase in the frequency of detection of adenomas of the prostate gland was observed after the age of 40 and continued until the age of 70, the most significant number of adenomas of the prostate gland was detected in patients aged 51 to 70 years (fig.).

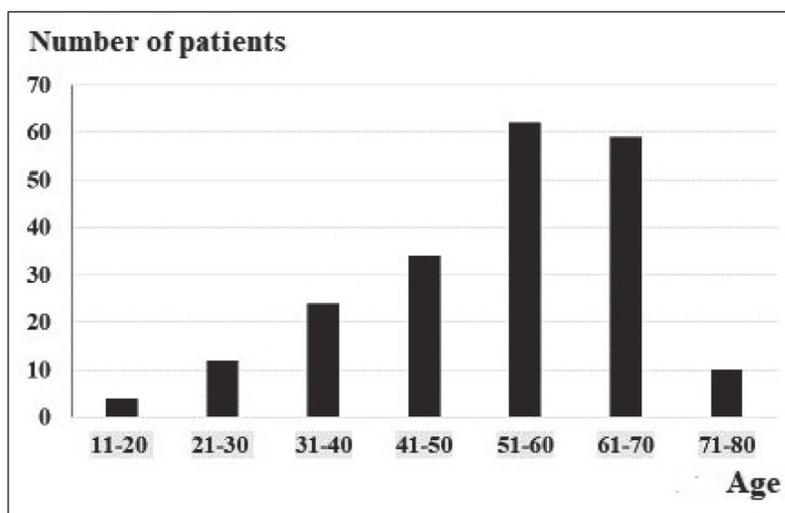


Figure – The frequency of PTG adenoma detection depends on the patient’s age.

From January 2021 to February 2022, 45 people who were operated on PHPT from 2000 to 2020 came to the clinic on call. Of them, 42 were women (93.3%), and three were men (6.7%). They were examined in detail.

The levels of PTH, vitamin 25(OH)D3, blood calcium, ionized calcium, and blood phosphorus were determined.

All statistical calculations were made using the program “Statistica 6.0” Copyright © StatSoft, Inc. 1984-2001, Serial number 31415926535897. The statistical probability of the obtained results was determined using the parametric criterion of variance analysis τ (Student). The critical level of significance was taken as 0.05.

Research results and their discussion.

Forty-five people operated between 2000 and 2020 were examined. No pathological changes from PTG were detected in these patients during the ultrasound examination.

This group’s total calcium level before surgery was (2.64±0.367) mmol/l; min – 2.35 mmol/l, max – 4.10 mmol/l. Most patients with PHPT had an upper-normal level of calcium and a mild degree of hypercalcemia (64% and 21%, respectively). There were 3.0% of patients with severe hypercalcemia and 12% with moderate hypercalcemia (table 1). The level of calcium in the blood several years after the operation was significantly lower (2.46±0.234) mmol/l than before the operation (2.64±0.367) mmol/l, $t=2.96$, $p<0.005$ (table 2). Among them, there were 4 (9%) patients with hypocalcemia. The level of calcium in the blood was from 1.96 to 2.14 mmol/l. Mild hypercalcemia was present in three patients (6.7%).

Thus, in the remote period after surgery, normocalcemia persists in 84.4% of patients, mild hypercalcemia in 6.7%, and hypocalcemia in 9%.

The average value of ionized calcium in patients who came for examination during the call was (1.06±0.02), min – 0.89, and max – 1.23. Ionized calcium was below the norm in 21 (47%) people, and the remaining 24 (53%) had the norm.

In the same group, before surgery, ionized calcium was (1.32±0.05) mmol/l, min – 0.93 mmol/l, max – 1.82 mmol/l, median – 1.29 mmol/l. Before surgery, the ionized calcium level in 48% of patients was higher than normal. Thus, the ionized calcium level is more indica-

tive than the total blood calcium level in diagnosing PHPT.

According to the literature, with hyperphosphatemia, the development of secondary hypocalcemia is possible due to the excessive formation of insoluble calcium phosphate under these conditions [9].

However, in our studies, the phosphorus level fluctuated within the normal range both before the operation and in the remote periods after it (see table 2), and therefore its influence on the decrease in calcium level in the blood was excluded.

The amount of synthesized PTH largely depends on ionized calcium and vitamin D levels [10-12].

PTH during the call was examined in 43 patients operated on for PHPT, the average value was (53.87±5.68) pg/ml, min – 11.08 pg/ml, max – 116 pg/ml. The level of PTH within the normal range (up to 75 pg/ml) was detected in 38 (88%) patients, and only in 5 people (12%) it was slightly elevated – from (78 to 116) pg/ml with an average-normal level of calcium blood, which is explained by the deficiency or insufficiency of vitamin D (25(OH)D) found in these patients, the indicator of which was 27.24±4.28 ng/ml (see table 2), and ranged from (6, 67 to 65.50) ng/ml. Deficiency of vitamin D was detected in 4 (9%) cases, insufficiency in 16 (35.5%), the norm was found in only 25 patients (55.5%).

Table 1 – Degree of severity of hypercalcemia in patients before surgery and in the remote period and hypocalcemia

Grades of hypercalcemia	Before the operation, the number of cases in absolute units. (n) and in (%)	During the call, the number of cases in absolute units. (n) and in (%)
Normal 2,25-2,75 ммоль/л	29 (64%)	36 (80%)
Mild 2,76-3,0 ммоль/л	9 (21%)	5 (11%)
Moderate >3-3,5 ммоль/л	6 (12%)	0
Severe >3,5 ммоль/л	1(3%)	0
Hypocalcemia	0	4 (9%)
Total	45	45

Table 2 – Study indicators in patients before surgery and in the distant period (during the call)

Indicator, units of measurement	Before operation	During the call	Reference interval	p
Blood calcium, mmol/l	2,64±0,367	2,46±0,234	2,25-2,75	p<0,005
Ionized calcium, mol/l	1,32±0,05	1,08±0,016	1,12-1,32	>0,05
PTH, pg/ml	201,48±51,10	53,87±5,68	9,5-75,0	<0,0001
Phosphorus, mmol/l	0,85±0,031	1,06±0,065	0,78-1,65	>0,05

The data obtained by us coincided with the studies of M. Walker et al. [13], who showed that the PTH index did not differ in patients with vitamin D levels in the range of 20–29 ng/ml and ≥30 ng/ml and was significantly higher in the group of patients with vitamin D levels <20 ng/ml. Thus, 5 patients with a deficiency and marked insufficiency of the level of vitamin D and an increased level of PTH, in the absence of timely treatment, are a risk group for the repeated formation of PTG adenomas since low levels of vitamin D or its active metabolite calcitriol have long been considered as one of the causes of increased cell proliferation of PTG. Analysis of the literature data proves that several mechanisms, including regulating the cell life cycle, growth factors, and signaling pathways, mediate the antiproliferative effect of D-hormone. In conditions of vitamin D deficiency, the synthesis of calcitriol decreases, the balance of growth factors and cell cycle inhibitors is disturbed, the regulation of the number of protein factors involved in cell apoptosis, the expression of transforming growth factor α (transforming growth factor-alpha – TGF-α) increases, as well as growth factor (epidermal growth factor receptor – EGFR), causing hyperplasia of PTG cells [14-15]. The development of hyperplasia, in turn, can not only lead to an increase in the volume of PTG but also change the properties of the gland itself, disrupting the normal production and secretion of PTG. Research by S. Battista et al. [16] showed that benign PTG tumors with autonomous PTH secretion develop in hyperplastic glands, usually after several years. The initial polyclonal growth of

cells is replaced by monoclonal growth with more aggressively proliferating cells and the development of adenomatous changes in the gland itself [17-18].

Several studies noted the anti-proliferative and pro-differentiation effects of calcitriol in relation to the effect on PTG [19-21]. Thus, by analyzing the long-term results of treatment, it is possible not only to evaluate the treatment method but also to identify those factors that at one time led to this pathology and can again lead to the recurrence of this disease. Therefore, these patients were recommended to compensate for the deficiency and insufficiency of vitamin D by prescribing cholecalciferol in a dose of 4000 IU once a day with control of its level after 3 months.

Thus, in the group of patients operated on in 2000-2020, we did not detect recurrences of PTG tumors, which once again confirms that surgical treatment is the only radical and effective method of treatment of PHPT. However, factors (low levels of vitamin D) have been identified that may further contribute to hyperplasia of the parathyroid glands and the formation of adenomas. Timely treatment is prescribed to prevent possible recurrences of secondary HPT.

Conclusions.

1. The analysis of long-term results showed that surgical treatment is the only radical and effective method of treating patients with primary hyperparathyroidism.

2. Management of patients in the long term after surgery for primary hyperparathyroidism requires monitoring of vitamin D to prevent possible relapses of the disease.

Prospects for further research.

In the future, based on the analysis of modern literature and the data we have received over the past few years, it is planned to develop methodological approaches to screening, diagnosis and management of primary hyperparathyroidism for various parts of the health care system.

DOI 10.29254/2077-4214-2022-4-167-160-166

УДК 616.441, 616.447-008.6:616-07

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

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПЕРВИННИЙ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ

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

gopkalova-ira@ukr.net

Хірургічне лікування первинного гіперпаратиреозу (ПГПТ) спрямоване на видалення гормонально активного осередка – патологічно зміненої або аденоматозно трансформованої аденоми, але у літературі дуже мало публікацій, присвячених вивченню віддалених результатів цього лікування. Ця проблема і стала метою нашого дослідження. Для оцінки ефективності хірургічного лікування нами було проведено аналіз віддалених результатів 45 осіб, які були прооперовані з приводу ПГПТ з 2000 по 2020 рр. Вони були детально обстежені, визначали рівні ПТГ, вітаміну D (25(OH)D), загальний та іонізований кальцій у крові, фосфору крові.

Результати досліджень показали, що у віддалений період після операції рецидиву первинного гіперпаратиреозу виявлено не було.

Проте в результаті обстеження було виявлено дефіцит (у 4 випадках -9%) або недостатність (у 16 випадках - 35,5%) вітаміну D, показник якого склав 27,24±4,28 нг/мл, та коливається в інтервалі від (6,67 до

65,50) нг/мл. Це в свою чергу призвело до легкого ступеня гіперкальціємії у 6,7% хворих та гіпокальціємії у 9% випадків. Іонізований кальцій був більш чутливим до зниження рівня вітаміну D, тому зниження його рівня було виявлено вже у 47% обстежених. Рівень ПТГ був незначно підвищений лише у 5 осіб (12%). Таким чином, недостатність вітаміну D привела до зниження рівня загального та іонізованого кальцію в крові, а тривалий дефіцит вітаміну D викликав підвищення рівня паратиреоїдного гормону, що надалі привело до гіперкальціємії.

Аналіз віддалених результатів довів, що хірургічне лікування є радикальним та ефективним методом лікування хворих на первинний гіперпаратиреоз. Але ведення хворих у віддалені терміни після операції щодо первинного гіперпаратиреозу, вимагає моніторингу вітаміну D з метою профілактики можливих рецидивів захворювання.

Ключові слова: хірургічне лікування первинного гіперпаратиреозу, гіперпаратиреоз, вітамін D, паратиреоїдний гормон.

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 0120U103421).

Вступ.

Первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) є розповсюдженим ендокринним захворюванням, єдиним способом лікування якого є хірургічне втручання [1-2].

Хірургічне лікування ПГПТ спрямоване на видалення гормонально активного осередка – патологічно зміненої або аденоматозно трансформованої аденоми (однієї або декількох) прищитоподібної залози. Хірургічне лікування показано всім пацієнтам із клінічними проявами захворювання [3-6]. Переваги радикального лікування полягають в нормалізації рівня кальцію й усунення асоційованих із гіперкальціємією симптомів, суттєвому поліпшенні стану кісткової тканини та нирок. До додаткових переваг можна віднести поліпшення з боку серцево-судинної та нейропсихічних систем, захворювань шлунково-кишкового тракту [7].

Основні види операцій, що виконуються при ПГПТ, це селективна паратиреоїдектомія або білатеральна (двобічна) ревізія шиї [3-4]. Перша передбачає видалення аденоми, опираючись на дані доопераційного обстеження. При проведенні ревізійної операції після видалення аденоми або утворення, що, за даними передопераційної діагностики, розглядається як аденома, проводиться пошук і оцінка всіх інших ПЩЗ. Передбачається, що перевагами виконання селективної паратиреоїдектомії є менша тривалість операції, менша травматизація тканин, косметичний ефект, але є вірогідність рецидиву захворювання за наявності додаткової аденоми. Для двосторонньої ревізії шиї потрібен досвід хірурга. Відповідно, спостерігається більша тривалість операції і травматизація тканин. Ризик рецидиву захворювання значно нижчий, але збільшується ризик специфічних ускладнень, насамперед, парезу поворотних нервів. На даний час більшість сучасних рекомендацій не регламентують і не наполягають на виборі того чи іншого виду операції, а більше того, пропонується обговорити його з пацієнтом [4]. Звичайно, якщо говорити про проведення операції в профільних закладах ендокринної хірургії, то суттєвої різниці у складності різних видів втручання не буде. Ще одним дискусійним питанням є інтраопераційний аналіз ПТГ сироватки. До недавнього часу

передбачалося, що селективна паратиреоїдектомія має супроводжуватись цим дослідженням. У зарубіжних рекомендаціях останніх років спостерігаються протилежні точки зору, але даних щодо недоцільності цього дослідження стає все більше [8-9].

Мета дослідження.

За допомогою аналізу віддалених результатів хірургічного лікування хворих на первинний гіперпаратиреоз визначити ефективність даного методу.

Об'єкт і методи дослідження.

Для оцінки ефективності хірургічного лікування хворих на первинний гіперпаратиреоз нами було проведено аналіз віддалених результатів лікування цієї групи хворих. Дослідження проведено в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». З 2000 по 2020 рр. було проведено 205 операцій з приводу ПГПТ. Серед хворих було 188 жінок й 17 чоловіків (91,7% і 8,3% відповідно). Всі діагнози підтверджено клінічно, а також за допомогою гормонального, ультразвукового, патоморфологічного досліджень. Середній вік жінок склав 53,54 роки, медіана – 55 років (від 11 до 82 років), серед чоловіків – 47,7 років, медіана 49 (від 20 до 71 року). Зріст частоти виявлення аденом ПЩЗ спостерігався після 40 років та продовжувався до 70 років, найбільша кількість аденом ПЩЗ була виявлена у пацієнтів віком від 51 до 70 років (рис.).

З січня 2021 року по лютий 2022 року за викликом в клініку приїхало 45 осіб, які були прооперовані з приводу ПГПТ з 2000 по 2020 рр. З них 42 жінки (93,3%) та три чоловіки – (6,7%). Вони були детально обстежені.

Визначали рівні ПТГ, вітаміну 25(OH)D₃, кальцію крові, кальцію іонізованого, фосфору крові.

Всі статистичні розрахунки зроблені із застосуванням програми «Statistica 6.0» Copyright© StatSoft, Inc. 1984-2001, Serial number 31415926535897. Статистична імовірність отриманих результатів визначалася за допомогою параметричного критерію дисперсійного аналізу t (Ст'юдента). Критичний рівень значущості приймали за 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення.

Обстежено 45 осіб прооперованих у 2000-2020 рр. При проведенні ультразвукового дослідження у цих хворих не було виявлено патологічних змін з боку ПЩЗ.

Рівень загального кальцію до операції у цій групі становив (2,64±0,367) ммоль/л; min – 2,35 ммоль/л, max – 4,10 ммоль/л. Найбільше хворих на ПГПТ було з верхньо-нормальним рівнем кальцію і легким ступенем гіперкальціємії (відповідно 64% та 21%). З вагою гіперкальціємією було 3,0% хворих, з помірною

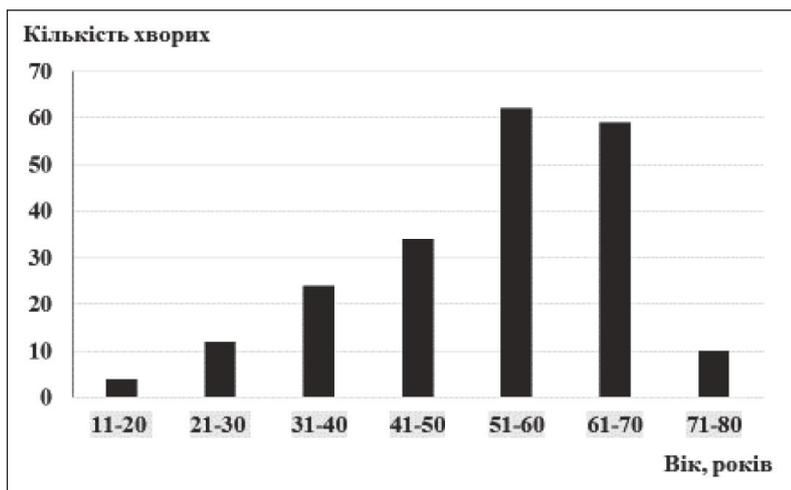


Рисунок – Частота виявлення аденом ПЩЗ залежно від віку хворого.

– 12% (табл. 1). Рівень кальцію в крові через кілька років після операції був значуще нижче ($2,46 \pm 0,234$) ммоль/л, ніж до операції ($2,64 \pm 0,367$) ммоль/л, $t=2,96$, $p<0,005$ (табл. 2). Із них із гіпокальціємією було 4 (9 %) пацієнти. Рівень кальцію в крові був від 1,96 до 2,14 ммоль/л. Легка гіперкальціємія була у трьох пацієнтів (6,7%).

Таким чином, у віддалений період після операції нормокальціємія зберігається у 84,4% хворих, у 6,7% – легкий ступінь гіперкальціємії і у 9% спостерігається гіпокальціємія.

Середнє значення іонізованого кальцію у хворих, що приїхали на обстеження, під час виклику склало ($1,06 \pm 0,02$), $\min - 0,89$ та $\max - 1,23$. Іонізований кальцій був нижчим за норму у 21(47%) людини, у решти 24 (53%) була норма.

В цій же групі, до операції, іонізований кальцій був ($1,32 \pm 0,05$) ммоль/л, $\min - 0,93$ ммоль/л, $\max - 1,82$ ммоль/л, медіана – 1,29 ммоль/л. До операції у 48 % хворих рівень іонізованого кальцію був вищим за норму. Таким чином, рівень іонізованого кальцію є більш показовим, ніж загальний рівень кальцію крові в діагностиці ПГПТ.

За даними літератури, при гіперфосфатемії можливий розвиток вторинної гіпокальціємії за рахунок надлишкового в даних умовах утворення нерозчинного фосфату кальцію [9].

Таблиця 1 – Ступінь важкості гіперкальціємії у хворих до операції та у віддаленому періоді та гіпокальціємія

Ступінь важкості гіперкальціємії	До операції кількість випадків в абс.од. (n) та в (%)	Під час виклику кількість випадків в абс.од. (n) та в (%)
Норма 2,25-2,75 ммоль/л	29 (64%)	36 (80%)
Легка 2,76-3,0 ммоль/л	9 (21%)	5 (11%)
Помірна >3-3,5 ммоль/л	6 (12%)	0
Важка >3,5 ммоль/л	1(3%)	0
Гіпокальціємія	0	4 (9%)
Всього	45	45

Однак у наших дослідженнях, рівень фосфору коливався у межах норми як до операції, так і у віддалені терміни після неї (див. табл. 2) і тому було виключено його вплив на зниження рівня кальцію в крові.

Кількість синтезованого ПТГ багато в чому залежить від рівня іонізованого кальцію та вітаміну D [10-12].

ПТГ під час виклику був досліджений у 43 хворих, оперованих з приводу ПГПТ, середнє значення було ($53,87 \pm 5,68$) пг/мл, $\min - 11,08$ пг/мл, $\max - 116$ пг/мл. Рівень ПТГ у межах норми (до 75 пг/мл) був виявлений у 38 (88%) хворих і лише у 5 осіб (12%) він був незначно підвищений – від (78 до 116) пг/мл при середньо-нормальному рівні кальцію крові, що пояснюється виявленим у цих хворих дефіцитом або недостатністю вітаміну D (25(OH)D), показник якого склав $27,24 \pm 4,28$ нг/мл (див. табл. 2), та коливався в інтервалі від (6,67 до 65,50) нг/мл. Дефіцит вітаміну D був виявлений у 4 (9%) випадках, недостатність – у 16 (35,5%), норма була лише у 25 хворих (55,5%).

Отримані нами дані збігаються з дослідженнями М. Walker та співавт. [13], які показали, що показник ПТГ не відрізнявся у пацієнтів з рівнем вітаміну D у діапазоні 20–29 нг/мл та ≥ 30 нг/мл і був значно вищим у групі хворих з рівнем вітаміну D < 20 нг/мл. Таким чином, 5 хворих з дефіцитом та вираженою недостатністю рівня вітаміну D та підвищеним рівнем ПТГ, за відсутності своєчасного лікування є групою ризику повторного утворення аденом ПЩЗ, оскільки низькі рівні вітаміну D або його активного метаболіту кальцитріолу давно розглядаються як одна з причин посиленої клітинної проліферації ПЩЗ. Аналіз даних літератури доводить, що антипроліферативна дія D-гормону опосередкована декількома механізмами, включаючи регулювання життєвого циклу клітини, факторів росту та сигнальних шляхів. В умовах дефіциту вітаміну D знижується синтез кальцитріолу, порушуються баланс ростових факторів та інгібіторів клітинного циклу, регуляція ряду білкових факторів, що беруть участь в апоптозі клітин, збільшується експресія трансформуючого фактора росту α (transforming growth factor-alpha – TGF- α), а також фактора росту (epidermal growth factor receptor – EGFR), викликаючи гіперплазію клітин ПЩЗ [14-15]. Розвиток гіперплазії, у свою чергу, може не тільки призводити до збільшення обсягу ПЩЗ, а й змінювати властивості самої залози, порушуючи нормальну продукцію та секрецію ПТГ. Дослідження С. Battista та співавт. [16] показало, що доброякісні пухлини ПЩЗ з автономною секрецією ПТГ розвиваються у гіперплазованих залозах, як правило, через кілька років. Початкове поліклональне зростання клітин змінюється моноклональним зростанням з більш агресивно проліферуючими клітинами та розвитком аденоматозних змін у самій залозі [17-18].

У кількох дослідженнях був відзначений антипроліферативний та продиференціальний ефект кальцитріолу щодо впливу на ПЩЗ [19-21]. Таким чином, аналізуючи віддалені результати лікування можна іноді не тільки оцінити метод лікування, але й виявити ті фактори, які свого часу привели до даної патології

й знов можуть призвести до рецидиву даного захворювання. Тому даним хворим було рекомендовано відшкодування дефіциту та недостатності вітаміну D призначенням холекальциферолу в дозі 4000 МО 1 раз на день із контролем його рівня через 3 місяці.

Таким чином, у групі хворих, прооперованих у 2000-2020 рр., нами не було виявлено рецидивів пухлин ПЩЗ, це ще раз підтверджує, що хірургічне лікування є єдиним радикальним та ефективним методом лікування ПГПТ. Однак були виявлені фактори (низький рівень вітаміну D), які можуть надалі сприяти гіперплазії прищитоподібних залоз та утворенню їх аденом. Призначено своєчасне лікування для профілактики можливих рецидивів вторинного ГПТ.

Висновки.

Аналіз віддалених результатів показав, що хірургічне лікування є єдиним радикальним та ефективним методом лікування хворих на первинний гіперпаратиреоз.

Таблиця 2 – Досліджувані показники у хворих до операції та у віддаленому періоді (під час виклику)

Показник, од. виміру	До операції	Під час виклику	Референсний інтервал	p
Кальцій крові, ммоль/л	2,64±0,367	2,46±0,234	2,25-2,75	p<0,005
Іонізований кальцій, ммоль/л	1,32±0,05	1,08±0,016	1,12-1,32	>0,05
ПТГ, пг/мл	201,48±51,10	53,87±5,68	9,5-75,0	<0,0001
Фосфор, ммоль/л	0,85±0,031	1,06±0,065	0,78-1,65	>0,05

Ведення хворих у віддалені терміни після операції щодо первинного гіперпаратиреозу вимагає моніторингу вітаміну D з метою профілактики можливих рецидивів захворювання.

Перспективи подальших досліджень.

Надалі, на базі аналізу сучасної літератури та отриманих нами даних за останні кілька років, планується розробка методологічних підходів до скринінгу, діагностики і менеджменту первинного гіперпаратиреозу для різних ланок системи охорони здоров'я.

References / Література

- 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](https://doi.org/10.1177/00031348211023440).
- 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](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310).
- Mokrysheva NG, Ereminina AK, Mirnaya SS, Krupinova JA, Voronkova IA, Kim IV, et al. Klinicheskie rekomendacii po pervichnomu giperparatireozu kratkaya versiya. *Problemi Endokrinologii.* 2021;67(4):94-124. DOI: [10.14341/probl12801](https://doi.org/10.14341/probl12801).
- NICE. Hyperparathyroidism (primary): diagnosis, assessment and initial Management. London: NICE guidelines; 2019. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng132.
- Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2003;7414(327):530-4.
- Kouvaraki MA, Greer M, Sharma S, Beery D, Armand R, Lee JE, et al. Indications for operative intervention in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: practice patterns of endocrine surgery. *Surgery.* 2006;139(4):527-34. DOI: [10.1016/j.surg.2005.09.006](https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.09.006).
- Makarov IV, Galkin RA, Prokofeva NA, Boltovskaya VA, Romanov RM, Hohlova DO. Obit diagnostiki i hirurgicheskogo lecheniya pervichnogo giperparatireoza. *Endokrinnaia hirurgiya.* 2017;11(2):81-89. DOI: [10.14341/serg2017281-89](https://doi.org/10.14341/serg2017281-89).
- Seib CD, Meng T, Suh I, Cisco RM, Lin DT, Morris AM, et al. Undertreatment of primary hyperparathyroidism in a privately insured US population: Decreasing utilization of parathyroidectomy despite expanding surgical guidelines. *Surgery.* 2021;169(1):87-93. DOI: [10.1016/j.surg.2005.09.006](https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.09.006).
- Huang SY, Burchette R, Chung J, Haigh PI. Parathyroidectomy for nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism: Beneficial but not a panacea. *Surgery.* 2022;171(1):29-34. DOI: [10.1016/j.surg.2021.03.077](https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.03.077).
- Islam AK. Advances in the diagnosis and the management of primary hyperparathyroidism. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:20406223211015965. DOI: [10.1177/20406223211015965](https://doi.org/10.1177/20406223211015965).
- Elsmark-Svensson H, Rolighed L, Harsløf T, Rejnmark L. Risk of fractures in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2021;32(6):1053-1060. DOI: [10.1007/s00198-021-05822-9](https://doi.org/10.1007/s00198-021-05822-9).
- Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu J-M, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;19(2):16033. DOI: [10.1038/nrdp.2016.33](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.33).
- Walker MD, Cong E, Lee JA, Kepley A, Zhang C, McMahon DJ, et al. Vitamin D in primary hyperparathyroidism: Effects on clinical, biochemical, and densitometric presentation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(9):3443-51. DOI: [10.1210/jc.2015-2022](https://doi.org/10.1210/jc.2015-2022).
- Canaff L, Hendy GN. Human calcium-sensing receptor gene: Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J. Biol. Chem.* 2002;277(33):30337-50. DOI: [10.1074/jbc.M201804200](https://doi.org/10.1074/jbc.M201804200).
- Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2005;63(5):506-13. DOI: [10.1111/j.1365-2265.2005.02371.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02371.x).
- Battista C, Guarnieri V, Carnevale V, Baorda F, Pileri M, Garrubba M, et al. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism: effect of genetic background. *Endocrine.* 2017;55(1):266-72. DOI: [10.1007/s12020-016-0974-x](https://doi.org/10.1007/s12020-016-0974-x).
- Demiralay E. Comparison of proliferative activity in parathyroid glands in primary and secondary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol. (Buchar).* 2011;7(4):513-22. DOI: [10.4183/aeb.2011.513](https://doi.org/10.4183/aeb.2011.513).
- Nasser M. Clinical significance of vitamin D deficiency in primary hyperparathyroidism, and safety of vitamin D therapy. *South Med. J.* 2011 Jan;104(1):29-33. DOI: [10.1097/SMJ.0b013e3181fcd772](https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181fcd772).
- Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutr Rev.* 2008;66(10(2)):116-24. DOI: [10.1111/j.1753-4887.2008.00094.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00094.x).
- Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, et al. 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](https://doi.org/10.1210/jc.2013-3978).
- Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Rao DS. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(6):797-803. DOI: [10.1111/cen.12398](https://doi.org/10.1111/cen.12398).

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПЕРВИННИЙ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ

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

Резюме. Метою нашого дослідження було визначення віддалених результатів хірургічного лікування первинного гіперпаратиреозу (ПГПТ). Для оцінки ефективності даного методу нами було детально обстежено

45 осіб, які були прооперовані з приводу ПГПТ з 2000 по 2020 рр. Визначали рівні ПТГ, вітаміну D (25(OH)D), загальний та іонізований кальцій у крові, фосфору крові.

Результати досліджень показали що у віддалений період після операції рецидиву ПГПТ виявлено не було. Проте в результаті обстеження було виявлено дефіцит (у 4 випадках – 9% від 45 обстежених) або недостатність (у 16 випадках – 35,5%) вітаміну D, показник якого склав $27,24 \pm 4,28$ нг/мл, та коливався в інтервалі від (6,67 до 65,50) нг/мл. Це, в свою чергу, призвело до легкого ступеня гіперкальціємії у 6,7% хворих та гіпокальціємії у 9% випадків. Іонізований кальцій був більш чутливим до зниження рівня вітаміну D, тому зниження його рівня було виявлено вже у 47% обстежених. Рівень ПТГ був незначно підвищений лише у 5 осіб (12% від 43 обстежених) і коливався від (78 до 116) пг/мл. Виявлена, недостатність вітаміну D привела до зниження рівня загального та іонізованого кальцію в крові, а тривалий дефіцит вітаміну D викликав підвищення рівня ПТГ, що надалі привело до гіперкальціємії.

Таким чином, аналізуючи віддалені результати лікування можна іноді не тільки оцінити метод лікування, але й виявити ті фактори, які свого часу привели до даної патології і знов можуть призвести до рецидиву даного захворювання.

Таким чином, було встановлено, що хірургічне лікування первинного гіперпаратиреозу є радикальним та ефективним методом. Але ведення хворих у віддалені терміни після операції щодо первинного гіперпаратиреозу, вимагає моніторингу не тільки паратиреоїдного гормону, а й вітаміну D з метою профілактики можливих рецидивів захворювання.

Ключові слова: хірургічне лікування первинного гіперпаратиреозу, гіперпаратиреоз, вітамін D, паратиреоїдний гормон.

LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

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

Abstract. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism (PHPT) is aimed at removing the hormonally active focus – a pathologically changed or adenomatously transformed adenoma (one or more) of the parathyroid gland, but there are very few publications in the literature devoted to studying the long-term results of this treatment. This question became the goal of our research. To evaluate the effectiveness of surgical treatment, we analyzed the long-term results of 45 people who were operated on for PHPT from 2000 to 2020. They were examined in detail, the levels of PTH, vitamin (25(OH)D), total and ionized calcium in the blood were determined, blood phosphorus.

The results of the research showed that in the remote period after the operation, no recurrence of primary hyperparathyroidism was detected.

However, the examination revealed a deficiency (in 4 cases – 9%) or insufficiency (in 16 cases – 35.5%) of vitamin (25(OH)D), the indicator of which was 27.24 ± 4.28 ng/ml, and ranged from (6.67 to 65.50) ng/mL. This, in turn, resulted in mild hypercalcemia in 6.7% of patients and hypocalcemia in 9% of cases. Ionized calcium was more sensitive to decreased vitamin (25(OH)D, therefore, a decrease in its level was detected in 47% of the examined. The level of PTH was slightly increased in only 5 people (12%). Thus, the deficiency of vitamin (25(OH)D) led to a decrease in the level of total and ionized calcium in the blood, and a long-term deficiency of vitamin (25(OH)D) caused an increase in the level of parathyroid hormone, which subsequently led to hypercalcemia.

Thus, the analysis of long-term results showed that surgical treatment is a radical and effective method of treating patients with primary hyperparathyroidism. But management of patients in the long term after surgery for primary hyperparathyroidism requires monitoring of vitamin D in order to prevent possible relapses of the disease.

Key words: surgical treatment of primary hyperparathyroidism, hyperparathyroidism, vitamin D, parathyroid hormone.

ORCID and contribution / ORCID автора та його внесок до статті:

Karachentsev Yu. I.: [0000-0003-1317-6999](https://orcid.org/0000-0003-1317-6999)^F

Dubovyk V. M.: [0000-0003-4260-6070](https://orcid.org/0000-0003-4260-6070)^{ABF}

Gopkalova I. V.: [0000-0001-8389-2232](https://orcid.org/0000-0001-8389-2232)^{BCD}

Khaziev V. V.: [000-0003-4568-0364](https://orcid.org/000-0003-4568-0364)^E

Sazonov M. Ye.: [0000-0002-9354-0561](https://orcid.org/0000-0002-9354-0561)^B

Gerasymenko L. V.: [0000-0002-2865-8897](https://orcid.org/0000-0002-2865-8897)^B

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The Authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Gopkalova Iryna Vsevolodivna / Гопкалова Ірина Всеволодівна

SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine" / ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»

Ukraine, 61002, Kharkiv, 10 Alchevskih str. / Адреса: Україна, 61002, м. Харків, вул. Алчевських 10

Tel.: +380990124772 / Тел.: +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 / 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.

Received 16.06.2022 / Стаття надійшла 16.06.2022 року
Accepted 10.11.2022 / Стаття прийнята до друку 10.11.2022 року