

ЧРЕСКОЖНАЯ ЛАЗЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Пампутис С.Н.¹, Лопатникова Е.Н.¹, Александров Ю.К.¹

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России», Ярославль, e-mail: yka2000@mail.ru

Проведена оценка эффективности ультразвуком-ассистированной чрескожной лазерной абляции в лечении пациентов с первичным гиперпаратиреозом, обусловленным возникновением аденом околощитовидных желез. Оригинальная методика малоинвазивного лечения была применена у 51 пациента. В качестве критериев эффективности лечения использовали данные лабораторных исследований (содержание паратиреоидного гормона и ионизированного кальция в плазме крови), а также параметрические и непараметрические характеристики ультразвукового паттерна. Проводили динамическое исследование по контрольным точкам, которыми были исходные данные до лечения, а затем УЗИ-осмотры и заборы крови через 1, 6 и 12 месяцев после сеансов чрескожной лазерной абляции. По данным ультразвукового исследования после лазерной абляции у всех пациентов в различные сроки отмечены достоверное уменьшение объема измененных околощитовидных желез и отсутствие признаков рубцевания мягких тканей на месте существовавших ранее аденом. Наиболее наглядны и убедительны были результаты через 1 год после проведения лечения. По данным лабораторных анализов у всех пациентов после лазерной абляции отмечено снижение содержания в крови паратиреоидного гормона и ионизированного кальция до референсных (нормальных) значений. Результаты ультразвукового мониторинга и лабораторного исследования свидетельствуют о высокой эффективности метода ультразвуком-контролируемой малоинвазивной паратиреоидэктомии (чрескожной лазерной абляции увеличенной околощитовидной железы).

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, чрескожная лазерная абляция, паратиреоидный гормон, ионизированный кальций.

PERCUTANEOUS LASER ABLATION DURING SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Pamputis S.N.¹, Lopatnikova E.N.¹, Aleksandrov Yu.K.¹

¹FSBEI HE «Yaroslavl State Medical University», Yaroslavl, e-mail: yka2000@mail.ru

The article presents the results of evaluating the effectiveness of ultrasound percutaneous laser ablation in the treatment of patients with primary hyperparathyroidism due to the occurrence of parathyroid adenomas. The original method of minimally invasive treatment was used in 51 patients with primary hyperparathyroidism. Laboratory parameters (the level of parathyroid hormone and ionized calcium) as well as parametric and nonparametric characteristics of the ultrasound pattern were used as criteria for the effectiveness of treatment. The dynamic study was performed at the control points, which were the initial data before treatment, and then ultrasound examinations and blood samples 1, 6 and 12 months after the sessions of percutaneous laser ablation. According to the ultrasound examination after laser ablation, all patients at different times showed a significant decrease in the volume of the altered parathyroid glands and no signs of scarring of the soft tissue at the site of the previously existing adenomas. The most obvious results were obtained 1 year after treatment. According to laboratory tests, all patients after laser ablation showed a decrease in the blood content of parathyroid hormone and ionized calcium to reference (normal) values. The results of ultrasound monitoring and laboratory studies indicate the high efficiency of the method of ultrasound controlled minimally invasive parathyroidectomy (percutaneous laser ablation of the enlarged parathyroid gland).

Keywords: primary hyperparathyroidism, percutaneous laser ablation, parathyroid hormone, ionized calcium.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) сегодня рассматривается как распространенное эндокринное заболевание, а вопросы, касающиеся диагностики и лечения данной патологии, приобретают все более важное медико-социальное значение [1]. При всем многообразии

новаторских методов лечения ПГПТ хирургические подходы к лечению данной патологии во всем мире считаются одними из самых эффективных и прогнозируемых [2]. Предложенные около 100 лет назад операции по удалению измененных околощитовидных желез (ОЩЖ) по-прежнему являются радикальным, клинически обоснованным методом лечения ПГПТ [3] со статистически доказанной эффективностью. Ранее наиболее часто выполнялась «классическая» эксплоративная паратиреоидэктомия через шейный доступ по Кохеру, обеспечивающая ревизию всех измененных и неизмененных ОЩЖ [4, 5]. В последние годы были предложены открытые минимально-инвазивные паратиреоидэктомии и видеозендоскопические операции [6, 7]. Наиболее широко используется селективная паратиреоидэктомия из мини-доступа, обеспечивающая радикальное удаление измененной ОЩЖ при отсутствии значимых повреждений окружающих тканей. Однако, несмотря на успехи оперативного лечения ПГПТ, научные изыскания дают новые стимулы для поиска более эффективных технологий. Поэтому, несмотря на большой фактический материал в мире [8], единые подходы к объему и способу выполнения операции сегодня периодически меняются, а методики вмешательств регулярно модифицируются и совершенствуются [9]. В последнее время вырос интерес к ультразвук-контролируемым малоинвазивным вмешательствам. К ним относят чрескожное введение склерозантов в ткань ОЩЖ [10], чрескожную лазерную и радиочастотную абляцию [11, 12]. Сегодня нет четкого понимания и доказательной базы, позволяющей формулировать показания и противопоказания к выполнению различных малоинвазивных хирургических вмешательств. В том числе отсутствуют достоверные доказательства эффекта малоинвазивной ультразвук-контролируемой паратиреоидэктомии (МУКП) при лечении первичного гиперпаратиреоза.

Цель исследования: определение эффективности чрескожной лазерной абляции в лечении первичного гиперпаратиреоза.

Материал и методы исследования. Для достижения цели проведено проспективное нерандомизированное групповое открытое исследование. Изначально были сформулированы задачи, на основании которых разработан дизайн работы и определены критерии включения пациентов в исследование. К ним были отнесены: наличие у пациента лабораторно доказанного ПГПТ и расположение увеличенной ОЩЖ в ортотопическом положении, доказанное двумя методами: ультразвуковым исследованием (УЗИ) и определением содержания паратгормона (ПТГ) в смыве с иглы. Критериями исключения были определены: размер ОЩЖ более 2 см по максимальному диаметру и расположение увеличенной ОЩЖ вблизи жизненно важных анатомических структур (таких как общая сонная артерия, внутренняя яремная вена, пищевод, трахея), манипуляции рядом с которыми с

использованием лазерных технологий представляли серьезные риски в плане развития осложнений.

На основании указанных критериев была сформирована группа (51 пациентка) со средним возрастом $68,9 \pm 7,2$ года (48–76 лет) с лабораторно подтвержденным диагнозом ППТ. Для подтверждения диагноза использовали содержание в крови ПТГ и ионизированного кальция (Ca^{++}). Лабораторные исследования выполнялись на спектральном анализаторе на модульной платформе Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH, Германия). После сбора и анализа лабораторных данных было установлено, что среднее значение исходного содержания ПТГ в крови пациентов составило $167,78 \pm 63,86$ пг/мл (85,98–284,6 пг/мл). При этом была отмечена незначительная положительная корреляция между уровнем ПТГ и возрастом пациенток. Среднее содержание Ca^{++} в крови составило $1,25 \pm 0,1$ ммоль/л (1,07–1,54 ммоль/л).

Для визуализации и топической диагностики измененных ОЩЖ использовали аппараты УЗИ Mindray DS-8 (Mindray, Китай) и Envisor HD (Philips, Голландия) с линейными датчиками 7,5–12 МГц и технологию определения уровня ПТГ в смыве с иглы.

Смыв с иглы выполняли по оригинальной методике (патент на изобретение RU 2432906 С1, 10.11.2011 г. Заявка № 2010125528/14 от 21.06.2010 г. «Способ диагностики патологически измененных околощитовидных желез») для подтверждения данных лучевой диагностики (двойной контроль). Предварительно готовилась «сливная» сыворотка, в которой был известен уровень ПТГ (забор крови проводился от доноров без патологии ОЩЖ и дефицита витамина D). Сыворотка готовилась заранее из венозной крови, разливалась в кюветы, а затем хранилась в замороженном состоянии при температуре -20°C до 6 месяцев. Перед проведением исследования она размораживалась при комнатной температуре. Под контролем УЗИ проводили пункцию ОЩЖ, после забора материала содержимое иглы выдували на предметные стекла и готовили препараты для цитологического исследования, а игла промывалась «сливной» сывороткой. Затем в смыве с иглы определяли содержание ПТГ (ИФА). Разница содержания ПТГ в «сливной» сыворотке и в смыве с иглы анализировалась, при показателе более 100 пг/ммоль делалось заключение о наличии опухоли ОЩЖ. При анализе полученных результатов было установлено, что среднее содержание ПТГ в смыве с иглы составило $2308,95 \pm 1046,50$ пг/мл (399,0–4929; ДИ, % 2714,7), что подтверждало факт наличия измененной ОЩЖ.

Перед выполнением МУКП в ходе предварительного УЗИ оценивали размеры: длину, ширину и толщину измененной ОЩЖ. В дальнейшем рассчитывали объем измененной ОЩЖ с использованием поправочного коэффициента 0,479. Наибольшее число измененных ОЩЖ локализовалось у нижних полюсов щитовидной железы (ЩЖ) – 31, по дорзальной

поверхности среднего сегмента доли ЩЖ – 14, у верхних полюсов ЩЖ – 6. Правосторонняя локализация измененных ОЩЖ установлена в 20 случаях, левосторонняя – в 31 случае. Средние показатели объема ОЩЖ достоверно не отличались: максимально у среднего сегмента левой доли ЩЖ – $0,47 \pm 0,17 \text{ см}^3$ (0,3–0,66, ДИ 95% – 0,91), минимальные – у нижнего полюса ЩЖ слева – $0,31 \pm 0,18 \text{ см}^3$ (0,09–0,66, ДИ 95% – 0,44). Размеры и объемы измененных ОЩЖ других локализаций оказались внутри указанного диапазона. Таким образом, можно говорить о достаточно однородной группе пациентов.

МУКП проводилась по методу С.Н. Пампутиса (патент на изобретение RU 2392898 С1, 27.06.2010 г. Заявка № 2009101271/14 от 16.01.2009 г. «Способ лечения первичного и вторичного гиперпаратиреоза»). Вмешательство выполняли амбулаторно без анестезии. Сеанс лечения предваряло УЗИ, в ходе которого уточнялось положение измененной ОЩЖ и выстраивалась оптимальная траектория движения иглы. Игла и световод подводились к объекту воздействия по методике «free hand». Положение иглы и световода в ОЩЖ оценивали по изображению на мониторе УЗИ-аппарата. При установке иглы в оптимальном положении заводили световод так, чтобы выступал из иглы на 4 мм. Сеанс чрескожной лазерной абляции (ЧЛА) проводился по параметрам, описанным в патенте (мощность излучения – 3,5 Вт, режим работы диодного медицинского лазера с длиной волны 1047 нм – импульсный, длительность импульса – 200 мсек, интервал между импульсами – 10 мсек, количество импульсов за сеанс – 2000–2500). Число сеансов ЧЛА было различным – от 1 до 4 (четыре группы пациентов). Оценка результата МУКП проводилась по изменению ультразвукового паттерна ОЩЖ и содержанию ПТГ в крови в динамике. Первый контроль УЗИ проводился через 1 месяц после ЧЛА, при нем оценивалось изменение объема ОЩЖ. При отсутствии динамики (сохранении или увеличении объема) проводились повторные сеансы ЧИА (дополнительно 1–3). При достижении результата МУКП (уменьшение объема ОЩЖ) следующие контроли УЗИ проводились через 6 и 12 месяцев. Лабораторные исследования проводились по трем контрольным точкам: до начала МУКП и через 1 и 6 месяцев после завершения МУКП (промежуточные параметры в группах с разным числом сеансов ЧЛА не исследовались). Результаты обследований обрабатывались с помощью программ MedCalc Statistical Software version 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; 2015) и STATISTICA10 (StatSoft Inc., 2011). В случаях критического уровня, не превышающего 5%, различия считали статистически значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение. Эффективность МУКП оценивалась по ультразвуковым критериям, таким как: уменьшение объема и изменение сосудистого рисунка ОЩЖ, возникновение рубцовой ткани в зоне воздействия ОЩЖ. Незначительное

При оценке УЗИ паттерна отмечалось выраженное изменение эхогенности и эхоструктуры ОЩЖ. В качестве вероятного объяснения данного ответа ОЩЖ на ЧЛА рассматривались отек и кровоизлияния в ткань ОЩЖ, а также малый срок для их купирования. Вместе с тем это косвенно свидетельствовало о сохранении жизнеспособной ткани. Таким образом, для получения эффекта у 32 пациентов (62,7%) потребовались 1–2 сеанса ЧЛА. У 19 пациентов потребовалось большее число сеансов ЧЛА: у 10 (19,6%) – 3 сеанса, а у 9 (17,6%) – 4 сеанса. В 3-й группе пациентов с 3 сеансами ЧЛА была отмечена необычная динамика (табл. 3).

Таблица 3

Среднее значение объема ОЩЖ у пациентов с 3 сеансами ЧЛА

	Среднее	ДИ– –95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	Ст. отклонение	Ст. ошибка
До ЧЛА	0,4	0,19	0,62	0,09	0,66	0,2	0,08
После 1 сеанса	0,73	0,22	1,24	0,11	1,39	0,48	0,19
После 2 сеанса	0,41	0,008	0,82	0,11	1,08	0,39	0,15
После 3 сеанса	0,06	0,04	0,09	0,03	0,1	0,02	0,01
Через 6 месяцев	0,01	0,001	0,03	0,00	0,04	0,01	0,006
Через 1 год	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Так же как и во 2-й группе, отмечалось существенное изменение ультразвукового паттерна (изменение эхогенности, эхоструктуры и сосудистого рисунка), которое не позволило спрогнозировать необходимость в последующих сеансах ЧЛА. После выполнения второго сеанса ЧЛА объем ОЩЖ уменьшился. Через 1 год результаты в 3-й группе были сопоставимы с результатами в первых двух группах. Подобная динамика была установлена и в 4-й группе пациентов (с 4 сеансами ЧЛА). Причем было отмечено, что наиболее выраженный тренд уменьшения объема ОЩЖ наблюдался после второго сеанса ЧЛА, а после третьего и четвертого сеанса темп регресса в ткани измененных ОЩЖ сократился. Изменения ультразвукового паттерна характеризовались полным отсутствием кровотока по данным доплеровского исследования. Эхогенность ткани измененных ОЩЖ от второго сеанса ЧЛА к четвертому не менялась, но неоднородность эхоструктуры увеличилась. Статистической зависимости регресса ОЩЖ от индивидуальных особенностей пациентов (таких как пол, возраст, коморбидная патология, исходный уровень ПТГ) установлено не было. Индивидуальное УЗИ паттернов ОЩЖ у пациентов с ППТ при оценке эффективности ЧЛА указывало на то, что УЗИ-признаки сложно использовать в качестве достоверных предикторов изменений в ткани ОЩЖ на воздействие лазерного излучения. Но

как метод контроля УЗИ предоставляет достаточную информацию, которая дает возможность выстраивать лечебную тактику.

При оценке лабораторных показателей (до начала МУКП и после нее) было установлено снижение среднего уровня Ca^{++} в крови с $1,23 \pm 0,11$ ммоль/л (до лечения) до $1,09 \pm 0,06$ ммоль/л (через 6 месяцев после МУКП). Содержание ПТГ в крови до лечения было $125,81 \pm 47,58$ пг/мл (норма – 10–75 пг/мл), через 1 месяц после МУКП содержание составило $48,04 \pm 10,08$ пг/мл ($p \leq 0,05$), а через 6 месяцев после МУКП – $57,81 \pm 5,15$ пг/мл. Поскольку промежуточные исследования ПТГ и Ca^{++} , параллельные УЗИ, не проводились, корреляция между УЗИ паттерном и лабораторными показателями не была установлена.

Ведущими современными тенденциями хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза являются малоинвазивность, безопасность и инновационность [13]. Залогом реализации обозначенной выше тенденции служит использование современных технологий и оборудования. В первую очередь это точная топическая диагностика за счет применения современных методов топической диагностики измененных ОЩЖ [14], прежде всего УЗИ [15]. Из современных лечебных технологий одной из наиболее перспективных является применение медицинских лазеров, позволяющих выполнять избирательную деструкцию патологически измененных тканей.

Оценка применения малоинвазивного ультразвук-контролируемого лечения первичного гиперпаратиреоза убедительно продемонстрировала, что при ЧЛА происходит каскадная деструкция гормонопродуцирующей паренхимы аденом ОЩЖ без повреждения окружающих тканей. Это приводит к достижению конечной цели лечения – нормализации гормонального и электролитного статуса. Изменения в ОЩЖ после первичного воздействия лазера носят разнонаправленный характер, который сложно прогнозировать, поскольку отсутствуют объективные ультразвуковые предикторы. Вероятно, положительный эффект от 1 сеанса ЧЛА только у 11,8% пациентов связан со сложностью оценки степени деструкции ткани ОЩЖ, которая проводится по косвенным признакам. Однако повторные воздействия позволяют достичь желаемого эффекта, таким образом, в силу малоинвазивности технологии сложности для повторных манипуляций отсутствуют, но удлиняется срок лечения. При выполнении УЗИ после МУКП изначально регистрируется уменьшение размеров измененной ОЩЖ после выполнения сеансов ЧЛА, что через 6 месяцев после завершения МУКП приводит к развитию рубцовой ткани на месте аденомы ОЩЖ, а через 1 год независимо от количества проведенных сеансов в зоне лазерного воздействия фрагменты ткани ОЩЖ и рубцовые изменения отсутствуют. Несмотря на стандартное выполнение МУКП, число ЧЛА в каждом клиническом случае индивидуально и определяется в первую очередь местным ответом на повреждение. Установить какие-либо достоверные

закономерности кратности сеансов ЧЛА в исследовании не удалось. Вместе с тем полное замещение железистой ткани рубцовой в итоге достигается, а поэтому можно считать, что акцент на количестве сеансов ЧЛА не является важным, поскольку МУКП с высокой долей достоверности может считаться высокоэффективным методом лечения.

Также исследование показало, что при оценке гормонально-активных опухолей можно использовать УЗИ, обладающее важными достоинствами, такими как безопасность, объективность и оценка в реальном времени. Регистрируемое при УЗИ после ЧЛА уменьшение размеров ОЩЖ демонстрирует положительный эффект и делает ненужным продолжение лечения. При альтернативной УЗИ-картине есть показания к дополнительному проведению 2–3 сеансов ЧЛА. Вместе с тем лабораторные исследования, несомненно, являются обязательной и самой важной частью оценки эффективности лечения. Проведенные в динамике лабораторные исследования по своему тренду совпали с данными УЗИ. Они также продемонстрировали эффективность МУКП, о чем свидетельствует нормализация содержания ПТГ и ионизированного кальция в крови. На основании этого можно считать, что лечение позволило достичь ожидаемого результата.

Заключение. Результаты ультразвукового и лабораторного исследований говорят о достаточно высокой эффективности ультразвук-контролируемой малоинвазивной паратиреоидэктомии с использованием чрескожной лазерной абляции. Помимо лабораторных показателей, объективно отражающих динамику гормонального и электролитного статуса пациентов с первичным гиперпаратиреозом, особое значение приобретают ультразвуковые критерии, при использовании которых возможно аргументировать необходимость повторных манипуляций и дать оценку эффективности лечения по принципу двойного контроля. Предлагаемая методика лечения может быть использована в качестве альтернативы селективной паратиреоидэктомии, в первую очередь у пациентов с серьезной коморбидной патологией и с высоким анестезиологическим риском.

Список литературы

1. Первичный гиперпаратиреоз: клинические рекомендации. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr88.pdf>. (дата обращения: 29.03.2021).
2. Abdulla A.G., Ituarte P.H., Harari A., Wu J.X., Yeh M.W. Trends in the frequency and quality of parathyroid surgery: analysis of 17,082 cases over 10 years. *Ann Surg.* 2015. Vol. 261 (4). P. 746-750. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000812.

3. Долидзе Д.Д., Мумладзе Р.Б., Варданян А.В., Сиукаев О.Н. Метод хирургического лечения больных с первичным гиперпаратиреозом, обусловленным солитарной аденомой околощитовидной железы // *Анналы хирургии*. 2012. № 4.С. 17-21.
4. Iacobone M., Scerrino G., Palazzo F.F. Parathyroid surgery: an evidence-based volume-outcomes analysis : European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional statement. *Langenbecks Arch Surg*. 2019. Vol. 404 (8). P. 919-927. DOI: 10.1007/s00423-019-01823-9.
5. Walsh N.J., Sullivan B.T., Duke W.S., Terris D.J. Routine bilateral neck exploration and four-gland dissection remains unnecessary in modern parathyroid surgery. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018. Vol. 4 (1). P. 188-192. DOI: 10.1002/lio2.223.
6. Butt H.Z., Husainy M.A., Bolia A., London N.J. Ultrasonography alone can reliably locate parathyroid tumours and facilitates minimally invasive parathyroidectomy. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015. Vol. 97 (6). P. 420-424. DOI: 10.1308/003588415X14181254790202.
7. Garrel R., Bartolomeo M., Makeieff M., Crampette L., Guerrier B., Cartier C. Interest of video-assisted minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2016. Vol. 133 (4). P. 247-251. DOI: 10.1016/j.anorl.2016.03.007.
8. Goldfarb M., Singer F.R. Recent advances in the understanding and management of primary hyperparathyroidism. *F1000Res*. 2020. 25. 9:F1000 Faculty Rev-143. DOI: 10.12688/f1000research.21569.1.
9. Wilhelm S.M., Wang T.S., Ruan D.T., Lee J.A., Asa S.L., Duh Q.Y., Doherty G.M., Herrera M.F., Pasiaka J.L., Perrier N.D., Silverberg S.J., Solórzano C.C., Sturgeon C., Tublin M.E., Udelsman R., Carty S.E. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016. Vol. 151 (10). P. 959-968. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
10. de Barros Gueiros J.E., Chammas M.C., Gerhard R., da Silva Dias Boilesen C.F., de Oliveira I.R., Moysés R.M., Jorgetti V. Percutaneous ethanol (PEIT) and calcitriol (PCIT) injection therapy are ineffective in treating severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2004. Vol. 19 (3). P. 657-663. DOI: 10.1093/ndt/gfg586.
11. Пампутис С.Н. Современный подход к диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза // *Пермский медицинский журнал*. 2014. № 1. С. 73-77.
12. Liu C., Wu B., Huang P., Ding Q., Xiao L., Zhang M., Zhou J. US-Guided Percutaneous Microwave Ablation for Primary Hyperparathyroidism with Parathyroid Nodules: Feasibility and Safety Study. *J. Vasc Interv Radiol*. 2016. Vol. 27 (6). P. 867-875. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.02.013.

13. Пампутис С.Н., Лопатникова Е.Н. Первичный гиперпаратиреоз: комплексная диагностика, оперативное лечение и ведение послеоперационного периода. Ярославль: ООО Агентство "Литера", 2018. 239 с.
14. Squires M.H., Shirley L.A., Shen C., Jarvis R., Phay J.E. Intraoperative Autofluorescence Parathyroid Identification in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019. Vol. 145 (10). P. 897-902. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.1987.
15. Minisola S., Cipriani C., Diacinti D., Tartaglia F., Scillitani A., Pepe J., Scott-Coombes D. Imaging of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 2016. Vol.174 (1). D1-8. DOI: 10.1530/EJE-15-0565.