

*На правах рукописи*

**МИХАЙЛОВА ДАРЬЯ СЕРГЕЕВНА**

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫХ  
НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМ  
ГИПОФИЗА**

3.1.19. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный  
руководитель: **Дзеранова Лариса Константиновна**  
доктор медицинских наук, главный научный сотрудник  
отделения нейроэндокринологии Федерального  
государственного бюджетного учреждения «НМИЦ  
эндокринологии» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Официальные  
оппоненты: **Астафьева Людмила Игоревна**  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
нейрохирургии с курсами нейронаук Федерального  
государственного автономного учреждения «НМИЦ  
нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

**Анциферов Михаил Борисович**  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
эндокринологии Федерального государственного  
бюджетного учреждения дополнительного  
профессионального образования «Российская медицинская  
академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая  
организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Московский  
государственный медико-стоматологический университет им.  
А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Защита диссертации состоится «    » \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_ часов на  
заседании диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России по  
адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России  
или на сайте [www.endocrincentr.ru](http://www.endocrincentr.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного  
совета, доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Основным методом лечения большинства аденом гипофиза и других образований гипоталамо-селлярной области является трансфеноидальная хирургия [Дедов И.И. и др., 2022]. В послеоперационном периоде могут развиваться центральный несахарный диабет (ЦНД) транзиторного, постоянного или многофазного характера, а также гипонатриемия, наиболее часто встречающаяся в рамках синдрома неадекватной секреции андидиуретического гормона (АДГ). Водно-электролитные расстройства после нейрохирургических вмешательств по данным различных авторов возникают с частотой 2-59% [Пигарова Е.А. и соавт. 2019; Castle-Kirszbaum M. et al., 2021; Moreno J.M.C. et al., 2022] и могут представлять опасность для жизни пациентов в послеоперационном периоде, а также приводить как к более поздней выписке из стационара, так и к повторным госпитализациям [Moreno J.M.C. et al., 2022; Sorba E.L. et al., 2021].

Дифференциальная диагностика водно-электролитных нарушений крайне важна, так как их лечение неодинаково. Несвоевременное или неадекватное назначение терапии может привести к необратимым неврологическим осложнениям и даже летальному исходу. При этом мнения о диагностических критериях послеоперационных водно-электролитных расстройств в настоящее время разнятся [Castle-Kirszbaum M. et al., 2021]. Все большее значение в диагностике приобретает копептин – белковый фрагмент, отщепляющийся от предшественника вазопрессина, чей уровень в крови коррелирует с содержанием андидиуретического гормона. Однако в настоящее время четких отрезных точек уровня копептина не определено [Jang H.N. et al., 2022; Kim Y.H. et al., 2021].

Согласно различным источникам, к факторам риска развития послеоперационных водно-электролитных нарушений относят: опыт и специализацию нейрохирурга; возраст пациента; тип, гормональную активность и размер аденомы; наличие нарушений зрения; повторное хирургическое вмешательство; травматичное или радикальное удаление образования; интраоперационную ликворею; послеоперационный гипопитуитаризм; увеличение угла отклонения ножки гипофиза после вмешательства [Castle-Kirszbaum M. et al., 2021; Kim Y.H. et al., 2021; Moreno J.M.C. et al., 2022; Xue L. et al., 2022].

Таким образом, учитывая высокую распространенность водно-электролитных нарушений после нейрохирургических операций, отсутствие четких критериев диагностики и единства мнений о факторах риска, представляется актуальным изучение расстройств водно-солевого баланса как в раннем послеоперационном периоде, так и в ходе динамического контроля, а также разработка алгоритма наблюдения пациентов.

### **Цель исследования**

Изучение водно-электролитных расстройств после трансанальной аденомэктомии (ТНАЭ) и предложение алгоритма наблюдения пациентов.

### **Задачи**

1. Оценить распространенность и структуру водно-электролитных нарушений у пациентов после ТНАЭ в раннем послеоперационном периоде и в ходе динамического наблюдения.
2. Исследовать клинико-лабораторные характеристики водно-электролитных расстройств.
3. Изучить возможности диагностики нарушений с помощью специфического маркера копептина.
4. Определить факторы риска развития и прогноза водно-электролитных расстройств у пациентов, перенесших оперативное вмешательство в объеме ТНАЭ по поводу новообразований гипофиза.
5. Предложить алгоритм наблюдения пациентов с водно-электролитными нарушениями после ТНАЭ.

### **Научная новизна**

Впервые на российской популяции изучена структура водно-электролитных нарушений у пациентов после ТНАЭ в ходе длительного динамического наблюдения. Определены факторы риска развития послеоперационных водно-электролитных расстройств, оценена возможность использования уровня копептина для диагностики послеоперационных водно-электролитных нарушений.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты позволяют выделить пациентов с более высоким риском нарушений, оптимизировать их ведение и динамическое наблюдение в послеоперационном периоде – предложен план динамического наблюдения пациентов.

### **Личный вклад автора**

Автор провел анализ состояния научной проблемы в мире на основании литературных данных, сформулировал цель, задачи и дизайн диссертационной работы, выполнил обзор литературы по проблеме, собрал и систематизировал данные, провел статистический анализ и интерпретировал полученные результаты. Автор принимал непосредственное участие в работе с пациентами в ходе госпитализации, осуществлял динамическое наблюдение. Работа по подготовке публикаций и докладов по теме диссертации выполнена лично автором.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Нарушения водно-электролитного обмена в раннем послеоперационном периоде могут иметь стертые клинико-лабораторные проявления, в т.ч. ввиду различий в питьевом режиме пациентов. После ТНАЭ выявлена высокая частота послеоперационного ЦНД с постепенным снижением этого нарушения в связи с развитием ремиссии заболевания и невысокая частота транзиторной послеоперационной гипонатриемии. Возможны отсроченный дебют (более 2 месяцев после оперативного вмешательства) ЦНД и самопроизвольное разрешение заболевания (до 2,5 лет).
2. Снижение уровня копептина крови в раннем послеоперационном периоде является маркером развития ЦНД, однако не позволяет прогнозировать транзиторный или постоянный характер расстройств.
3. Риск развития послеоперационного ЦНД зависит от степени травматизации гипофиза во время операции. А риск развития гипонатриемии после ТНАЭ возрастает при повторно проводимом вмешательстве и наличии нарушений тропных функций до операции.

### **Апробация результатов**

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 27.06.2023г на межкафедральном заседании сотрудников кафедр эндокринологии, диабетологии и диетологии и детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 2 полнотекстовые статьи – в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для публикации основных научных результатов диссертаций, 3 тезиса в сборниках российских конференций, 8 зарубежных тезисов. Результаты внедрены в работу отделений нейроэндокринологии и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», а также отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Материалы работы представлены на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, Россия, 2012 г.), на 15 конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов (Копенгаген, Дания, 2013 г.), на 17 конгрессе Европейского общества нейроэндокринологии (Милан, Италия, 2016 г.), на III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, Россия, 2017 г.), на 19 конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов (Лиссабон, Португалия, 2017г), на 20 конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов (Барселона, Испания, 2018 г.), на 22 конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов (онлайн, 2020 г.), на 19 конгрессе Европейского общества нейроэндокринологии (Порто, Португалия, 2020 г.), на 23 конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов (онлайн, 2021 г.), на IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, Россия, 2021 г.), на

24 конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов (Милан, Италия, 2022 г.).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на русском языке в объеме 141 страницы машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, полученные результаты и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, приложения. Библиография включает 233 источника (из них 19 отечественных и 214 зарубежных). Работа иллюстрирована 22 таблицами и 17 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **Изучаемая популяция**

Проведено ретроспективное сравнительное одноцентровое исследование на базе «НМИЦ эндокринологии» (директор – д.м.н., проф., член.-корр. РАН Мокрышева Н.Г.). Формирование выборки происходило сплошным методом, согласно критериям включения и невключения. Объектом исследования являлись пациенты, которым планировалось хирургическое вмешательство на гипоталамо-гипофизарной области.

### **Критерии соответствия**

*Критерии включения:* возраст старше 18 лет; планируемое хирургическое вмешательство на гипоталамо-гипофизарной области (по поводу болезни Иценко-Кушинга (БИК), акромегалии, пролактин-секретирующей аденомы гипофиза, тиреотропиномы, аденомы гипофиза со смешанной секрецией или гормонально-неактивных образований).

*Критерии невключения:* ЦНД, патогенетически не связанный с образованиями гипофиза, обусловленный масс-эффектом опухоли или развившийся в результате ранее проведенного хирургического лечения образования хиазмально-селлярной области (по данным клинической картины и лабораторного обследования); наличие нефрогенного несахарного диабета; наличие соматических заболеваний, сопровождающихся снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> или повышением уровня печеночных трансаминаз более 3 норм; декомпенсация нарушений углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина более 8%), выраженная гипокалиемия (менее 3,0 ммоль/л).

### **Дизайн исследования**

В период 2010-2011 гг. обследовано 153 пациента, которым проводилась трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. На основании вышеперечисленных критериев в исследование вошли 152 пациента, из них 120 женщин и 32 мужчины в возрасте от 18 до 65 лет (медиана 40 [31; 52] лет). Основными причинами проведения хирургического вмешательства были:

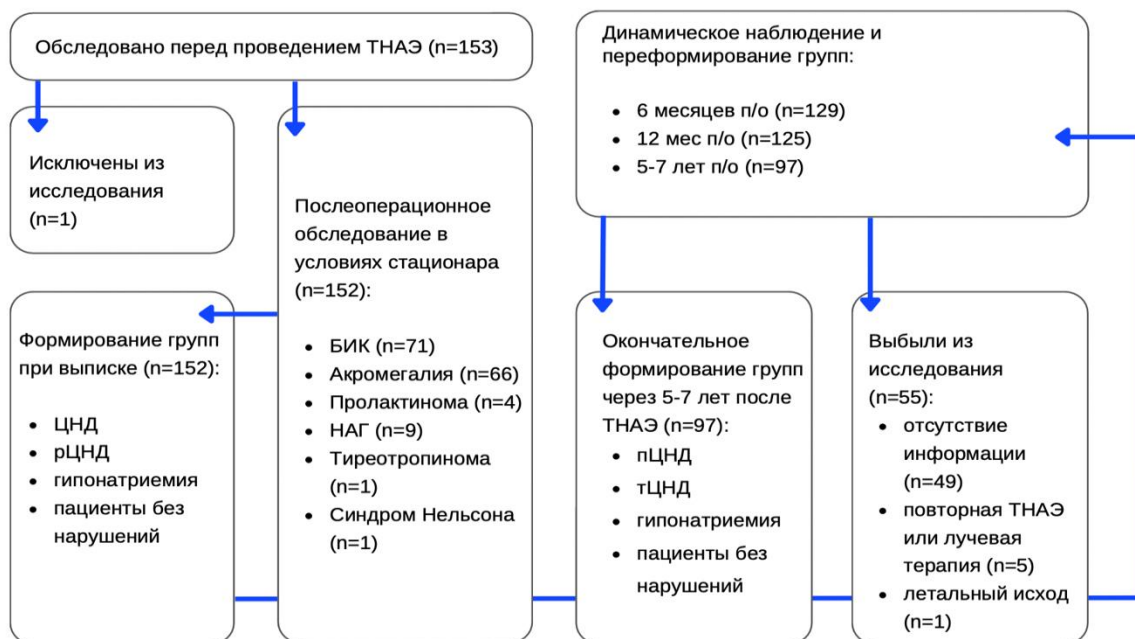
болезнь Иценко-Кушинга – 71 (46,7%), из них у одного пациента отмечалась смешанная секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) и пролактина, акромегалия – 66 (43,4%), из них у 7 пациентов была смешанная секреция соматотропного гормона (СТГ) и пролактина, пролактинома – 4 (2,6%), гормонально-неактивная аденома гипофиза – 9 (5,9%), синдром Нельсона – 1 (0,7%), тиреотропинома – 1 (0,7%).

Включенным в исследование пациентам проводилось клинико-лабораторное обследование на пред- и послеоперационных этапах, в дальнейшем оценивался катамнез по данным медицинской документации и слов пациентов (рисунок 1). Согласно существующим алгоритмам, ЦНД диагностировался на основании выраженной жажды, полиурии более 300 мл/ч в течение 3ч или более 4 л/сут, дегидратации в сочетании с гипернатриемией  $> 145$  ммоль/л, гиперосмоляльностью сыворотки  $> 300$  мОсм/л, снижения удельного веса мочи  $< 1,005$  г/л. При наличии однократно выявленной изолированной гипернатриемии или транзиторной полиурии диагноз ЦНД не ставился. Всем пациентам, вне зависимости от наличия жалоб, контроль лабораторных показателей проводился до хирургического вмешательства, а затем на 1-2, 5-7 и 10 суток после операции. Функциональные пробы для диагностики несахарного диабета не проводились.

Гипонатриемия диагностировалась у пациентов при уровне натрия крови менее 135 ммоль/л. Показатели уровня натрия 131–134 ммоль/л считались соответствовавшими гипонатриемии легкой степени тяжести, 125–130 ммоль/л – средней и менее 125 ммоль/л – тяжелой. Проба с водной нагрузкой не проводилась.

Всем пациентам рекомендовался свободный питьевой режим, превентивное ограничение потребления жидкости не применялось. В периоперационном периоде всем пациентам проводилась необходимая инфузионная терапия, протоколы не отличались у пациентов разных групп. Превентивное введение глюкокортикостероидов не осуществлялось.

Динамическое наблюдение после выписки из стационара проводилось при повторном обращении за медицинской помощью, путем оценки медицинской документации или посредством телефонного контакта. Контроль состояния пациентов осуществлялся через 6 месяцев, 1 год и 5-7 лет после проведенного хирургического вмешательства (рисунок 1). При динамическом контроле оценивалось наличие водно-электролитных расстройств, гипопитуитаризма и наличие ремиссии основного заболевания. Распределение по группам осуществлялось на всех этапах наблюдения отдельно, с учетом полученных данных катамнеза и выбывания пациентов из исследования.



**Рисунок 1.** Дизайн исследования.

### Методы исследования

*Клиническое обследование.* Проводился сбор жалоб, анамнеза основного заболевания, анамнеза жизни, гинекологического анамнеза у женщин, особенностей лечения основного заболевания. Все пациенты проходили общий клинический осмотр с определением массы и индекса массы тела, проводилось измерение артериального давления. Учет диуреза и потребления жидкости осуществлялся за 3 часа (с 8 до 11ч) и, при необходимости, за сутки, в период до операции и на 1-2, 5-7, 10 сутки после операции.

*Лабораторное обследование.* Исследования биохимических показателей проводились при помощи биохимического анализатора Hitachi 912 (Германия) с использованием стандартных наборов (Roche, Швейцария). Осмоляльность определялась криоскопическим методом по стандартной методике при помощи осмометра Osmomat 030-D (Gonotec, Германия). Определение концентраций пролактина, эстрадиола, тестостерона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, кортизола крови проводилось на автоматизированной системе Vitros 3600 (Johnson & Johnson, США). Содержание тиреотропного гормона, свободного тироксина определялось на автоматизированной системе Architect (Abbot, США). Определение концентрации АКТГ осуществлялось электрохемилюминисцентным методом при помощи анализатора Elecsys (Roche, Швейцария). Содержание СТГ и инсулиноподобного фактора роста определялось при помощи автоматизированной системы Liason (DiaSorin, Италия). Определение уровня копептина проводилось автоматическим иммунолюминесцентным методом BRAHMS CT-proAVP Kryptor (Thermo Fisher Scientific Inc., США) на анализаторе Kryptor.



*Инструментальное обследование.* Для оценки размера, характера распространения и структуры аденомы гипофиза проанализированы МР-томограммы, выполненные на томографе фирмы Siemens (Erlangen, Германия). Внутривенное контрастирование проводилось с помощью внутривенного введения 0,1 мл/кг Магневиста (*Schering*, Германия). На основании магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга определялись размеры и локализация аденом гипофиза: микроаденома (до 10 мм), макроаденома (более 10 мм), гигантская аденома (более 40 мм) или гиперплазия гипофиза без выраженной аденомы. Объем опухоли (V) был рассчитан по формуле:  $V = 0,49 \times L \times W \times T$ , где L- высота аденомы, W- ширина, T- передне-задний размер (толщина), выраженные в см.

#### **Этическая экспертиза**

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (выписка из протокола №18 от 10 ноября 2010 г.). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

#### **Методы статистического анализа**

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (TIBCO Software Inc., США) и (для ROC-анализа) PASW Statistics v. 18 (IBM Corp., США). Распределения количественных данные приведены в виде медиан и квартилей (первый и третий квартили) – Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], для лабораторных данных также указаны минимальные и максимальные значения (min, max); качественных – абсолютными и относительными частотами. Динамика развития и разрешения нарушений оценивалась с помощью анализа выживаемости, сравнения групп проводились с помощью теста Гехана Уилкоксона. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку проведен с помощью критерия Манна-Уитни, по качественному признаку – с использованием  $\chi^2$ , двустороннего точного критерия Фишера, критерия Фримена-Холтона, рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Для сравнения нескольких независимых групп по количественному признаку применялся критерий Крускала-Уоллеса, для сравнения нескольких зависимых групп – критерий знаков. Для количественных признаков - потенциальных факторов риска - выполнен ROC-анализ и, в случае статистически значимых его результатов, выбор отрезной точки по критерию баланса чувствительности и специфичности. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05, для множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Значения p в диапазоне от 0,07 до 0,05, а также от скорректированного поправкой порогового уровня значимости до 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Изменения в составе групп пациентов в ходе динамического наблюдения.

На период выписки из стационара состояние 34 пациентов из 152 (22,4% (16%; 30%)) было расценено как осложнившееся развитием послеоперационного ЦНД, из них у 3 пациентов (2% от всех пациентов и 9% от пациентов с ЦНД) нарушения развивались по типу трехфазных расстройств, причем у одной пациентки во второй фазе отмечалась легкая гипонатриемия. У 25 пациентов (16,4% (11%; 23%)) к моменту выписки из стационара возникшие нарушения разрешились (рЦНД), причем у 17 из них (11,2% всех пациентов и 68% пациентов с рЦНД) был однократный эпизод полиурии, купированный приемом десмопрессина, еще у 1 пациента после эпизода полиурии-полидипсии зафиксирована транзиторная гипонатриемия. У 11 пациентов (7,2% (4%; 13%)) в послеоперационном периоде отмечалось развитие гипонатриемии: у 2 пациентов (1,3%) – тяжелая, у 9 (5,9%) – легкая транзиторная, купировавшаяся самостоятельно. У 82 пациентов (53,9% (46%; 62%)), перенесших вмешательство в объеме ТНАЭ, не было диагностировано водно-электролитных нарушений (рисунок 2), однако в данной группе у 2 пациентов (2% всех пациентов и 4% группы без нарушений – БН) присутствовал эпизод транзиторной полиурии без сопутствующих лабораторных изменений, у 24 (16% всех пациентов и 29% группы БН) – эпизоды транзиторной, купировавшейся самостоятельно гипернатриемии без клинических признаков обезвоживания, и еще у 2 пациентов (1% всех пациентов и 2% БН) гипернатриемия присутствовала исходно и сохранялась после проведенного вмешательства.

Через 6 месяцев наблюдения из 34 пациентов с послеоперационным ЦНД у 9 пациентов (26,5%) нарушения разрешились, и диагноз был изменен на транзиторный несахарный диабет (тЦНД); 4 пациента данной группы (11,8%) выбыли из исследования (рисунок 2). Из 25 пациентов, у которых нарушения разрешились к моменту выписки, у 3 (12%) развилась трехфазная форма ЦНД; 2 пациента (8%) выбыли из исследования. Из 11 пациентов с гипонатриемией у 1 пациентки (9%) развился тЦНД и нарушения были расценены как трехфазные, еще 2 пациента (18%) выбыли из исследования. Из 82 пациентов, чье состояние на момент выписки было расценено как отсутствие водно-электролитных нарушений, у 3 (3,3%) развился ЦНД и нарушения сохранялись к 6 месяцу наблюдений, а у 7 пациентов (7,8%) за этот период наблюдения отмечались транзиторные нарушения; из исследования выбыли 14 пациентов (17 %).

Таким образом, к 6 месяцу наблюдения состояние 27 пациентов (20,9% (15%; 29%)) расценено как осложнившееся развитием постоянной формы послеоперационного центрального несахарного диабета (пЦНД), из них у 6 (4,7% от всех пациентов и 22,2% от пациентов с пЦНД) нарушения развивались по типу трехфазных расстройств. У 36 пациентов (27,9% (21%; 36%)) состояние было расценено как тЦНД, причем, у 12 из них (9,3% всех пациентов и 33,3% пациентов с тЦНД) нарушения проявлялись в виде однократного эпизода

полиурии, купированного приемом минирина, а у 6 – нарушения развивались по типу трехфазных расстройств (4,7% всех пациентов и 16,7% пациентов с тЦНД). У 8 пациентов (6,2% (3%; 12%)) отмечалось развитие гипонатриемии в послеоперационном периоде – тяжелой у 1 пациентки (8,0% от всех пациентов и 12,5% от пациентов с гипонатриемией), у 7 – легкой (5,4% от всех пациентов и 87,5% от пациентов с гипонатриемией). У 58 пациентов (45% (37%; 54%)) не диагностировано развития водно-электролитных нарушений (рисунок 2), при этом у 1 пациентки данной группы (0,8% всех пациентов и 2% группы без нарушений) присутствовал эпизод транзиторной полиурии без сопутствующих лабораторных изменений, у 21 (16% всех пациентов и 36% группы БН) – эпизоды транзиторной, купировавшейся самостоятельно гипернатриемии без клинических признаков обезвоживания, а у 2 пациентов (1,5% всех пациентов и 3% группы БН) гипернатриемия присутствовала исходно и сохранялась после проведенного вмешательства.

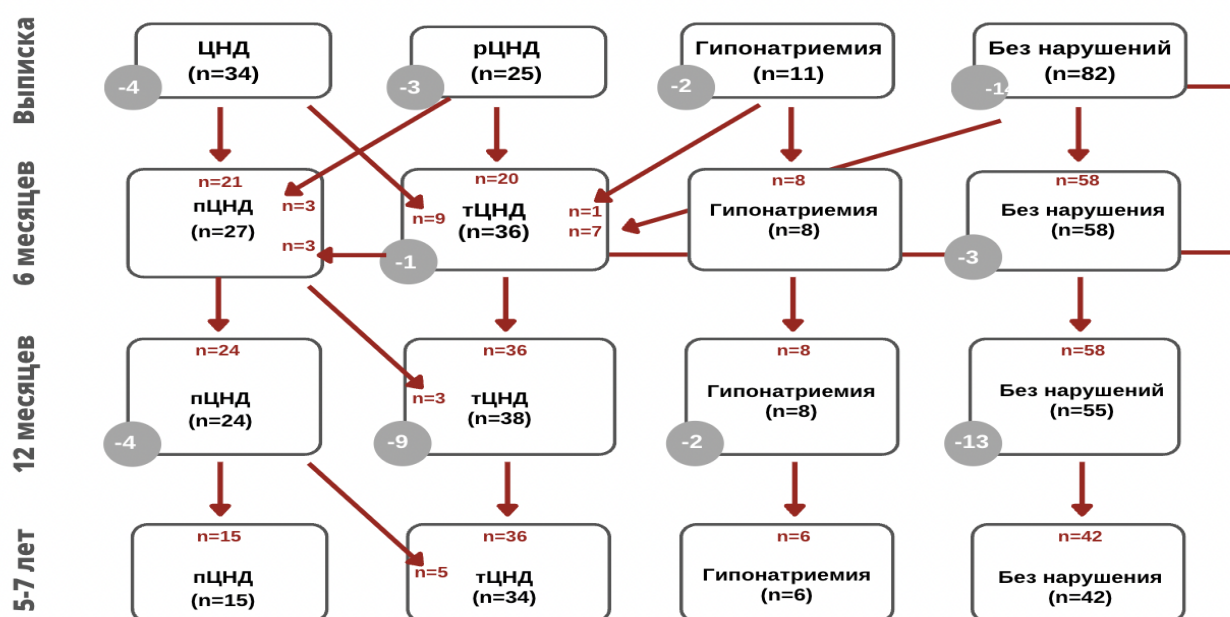
За период с 6 месяцев до 1 года наблюдения из 27 пациентов, чье состояние было ранее расценено как пЦНД, у 3 (11%) нарушения разрешились – диагноз изменен на тЦНД, при этом из 36 пациентов группы тЦНД из исследования выбыл 1 (2,8%). Из 58 пациентов группы БН – 3 (5,2%) выбыли из исследования, а число пациентов с гипонатриемией осталось без изменений (рисунок 2).

Таким образом, к 1 году наблюдений состояние 24 пациентов (19,2% (11%; 23%)) было расценено как осложнившееся развитием пЦНД, из них у 5 пациентов (4% от всех пациентов и 20,8% от пациентов с пЦНД) нарушения развивались по типу трехфазных расстройств. У 38 пациентов (30,4% (23%; 39%)) состояние было расценено как тЦНД, причем, у 12 из них (9,6% всех пациентов и 31,6% пациентов с тЦНД) нарушения проявлялись в виде однократного эпизода полиурии, купированного приемом десмопрессина, а у 7 – нарушения развивались по типу трехфазных расстройств (5,6% всех пациентов и 18,4% пациентов с тЦНД). У 8 пациентов (6,4%) отмечалось развитие гипонатриемии: у 1 пациентки (0,8%) тяжелая, у 7 (5,6%) – легкая транзиторная. У 55 пациентов (44% (36%; 53%)), не было диагностировано послеоперационных водно-электролитных нарушений (рисунок 2), однако у 1 пациентки данной группы (0,8% всех пациентов и 2% группы БН) присутствовал эпизод транзиторной полиурии без сопутствующих лабораторных изменений, у 19 (15% всех пациентов и 34,5% группы без нарушений) – эпизоды транзиторной, купировавшейся самостоятельно гипернатриемии без клинических признаков обезвоживания, а у 2 (2% всех пациентов и 4% группы БН) гипернатриемия присутствовала исходно и сохранялась после проведенного вмешательства.

За время от 1 года после операции и до конца наблюдения из 24 пациентов, чье состояние было ранее расценено как пЦНД, у 5 (20,8%) нарушения разрешились и был диагностирован тЦНД, 4 пациента (16,7%) выбыли из исследования. Из 38 пациентов группы тЦНД 9 (23,6%) выбыли из исследования (рисунок 2). Из 8 пациентов с гипонатриемией из исследования

выбыли 2 пациента (25%), из 55 группы БН – 13 пациентов (23,6%).

Таким образом, к окончанию наблюдения состояние 15 пациентов (15,5% (10%; 24%)) было расценено как осложнившееся развитием пЦНД, из них у 5 (5,2% от всех пациентов и 33,3% от пациентов с пЦНД) нарушения развивались по типу трехфазных расстройств. У 34 пациентов (35% (26%; 45%)) состояние было расценено как тЦНД, причем, у 8 из них (8,2% всех пациентов и 23,5% пациентов с тЦНД) нарушения проявлялись в виде однократного эпизода полиурии, купированного приемом минирина, а у 4 нарушения развивались по типу трехфазных расстройств (4,1% всех пациентов и 11,8% пациентов с тЦНД). Гипонатриемия отмечалась у 6 пациентов (6,2% (3%; 13%)), легкая форма у 5 (5,2% от всех пациентов и 83% пациентов с гипонатриемией) и тяжелая у 1 пациентки (1,0% и 16,6%, соответственно). У 42 пациентов (43,3% (34%; 53%)), не диагностировано водно-электролитных нарушений (рисунок 2), однако у 16 (16,5% всех пациентов и 38% группы БН) отмечались эпизоды транзиторной, купировавшейся самостоятельно гипернатриемии без клинических признаков обезвоживания, у 2 пациентов (2% всех пациентов и 5% группы без нарушений) гипернатриемия присутствовала исходно и сохранялась после проведенного вмешательства.

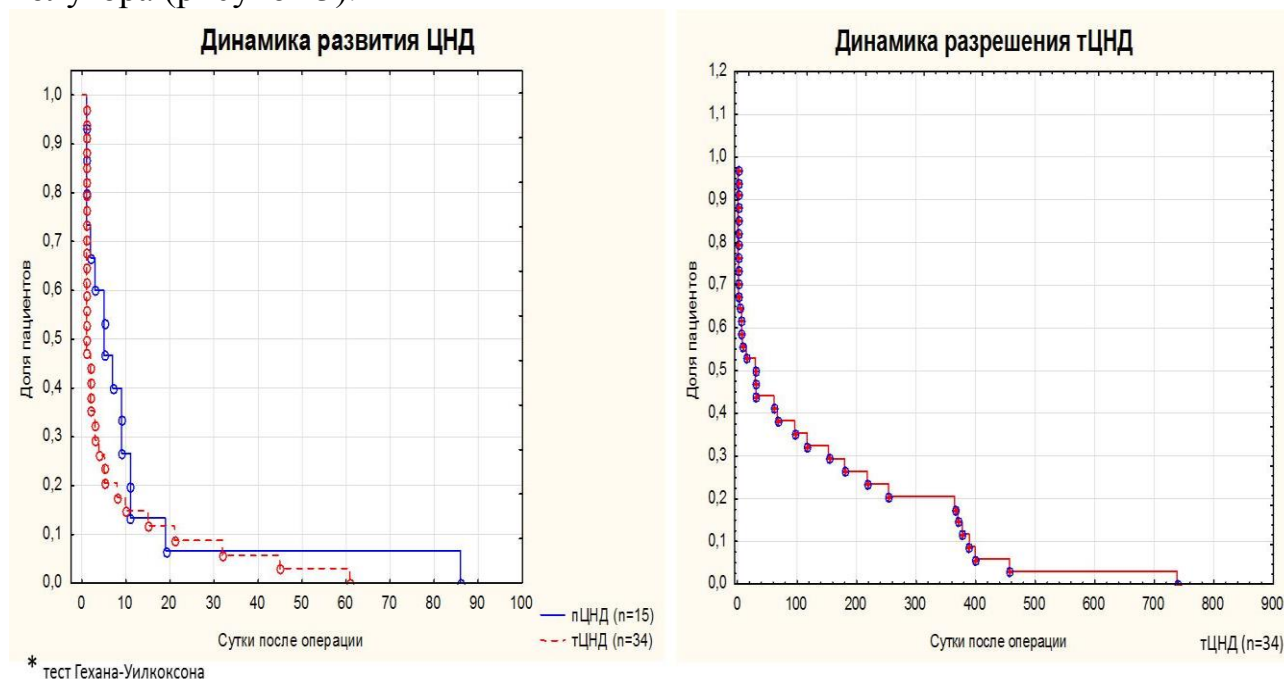


**Рисунок 2.** Распределение пациентов на группы в динамике.

### Динамика развития и разрешения водно-электролитных нарушений

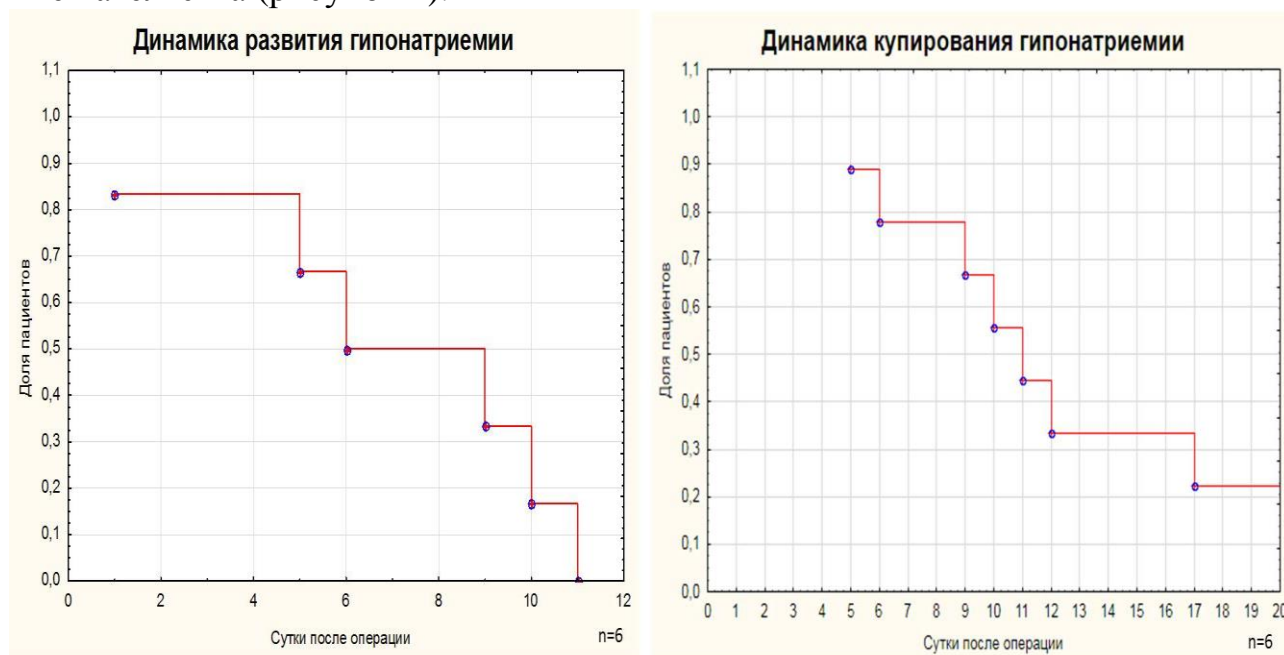
Развитие нарушений у пациентов с пЦНД наиболее часто приходилось на 5 сутки (медиана 5 [1; 9,5]) и значимо не отличалось ( $p=0,067$  – тест Гехана-Уилкоксона) от пациентов с тЦНД – 1 сутки (медиана 1 [1; 4,5]) послеоперационного периода (рисунок 3). При этом максимально отсроченное развитие пЦНД приходилось на 86 сутки, тЦНД – 61 сутки после вмешательства. Разрешение нарушений у пациентов с тЦНД наиболее часто приходилось на 30 сутки (медиана 30 [1,5; 199]) послеоперационного периода, максимальная продолжительность нарушений составила 738 дней (1 пациент –

3%). При этом наступление ремиссии заболевания установлено более чем через год после вмешательства у 7 пациентов (21%), у 4 пациентов (12%) – более полутора (рисунок 3).



**Рисунок 3.** Динамика развития ЦНД и разрешения нарушений у пациентов с тЦНД.

Развитие гипонатриемии наиболее часто приходилось на 6 сутки (медиана 6 [3; 9]) послеоперационного периода, разрешение – на 6 сутки (медиана 6 [3; 10,5]). У пациентки с тяжелой гипонатриемией продолжительность расстройств была больше – до 16 суток после вмешательства (рисунок 4).



**Рисунок 4.** Динамика развития и разрешения нарушений у пациентов с гипонатриемией.

### Клиническая характеристика пациентов

Между пациентами различных групп отличий по возрасту, полу и длительности основного заболевания выявлено не было (таблица 1); причинами проведения хирургического вмешательства были БИК – для 40 пациентов (41%), акромегалия – для 53 (55%), пролактинома – для 2 (2%) и гормонально-неактивная аденома гипофиза – для 2 (2%).

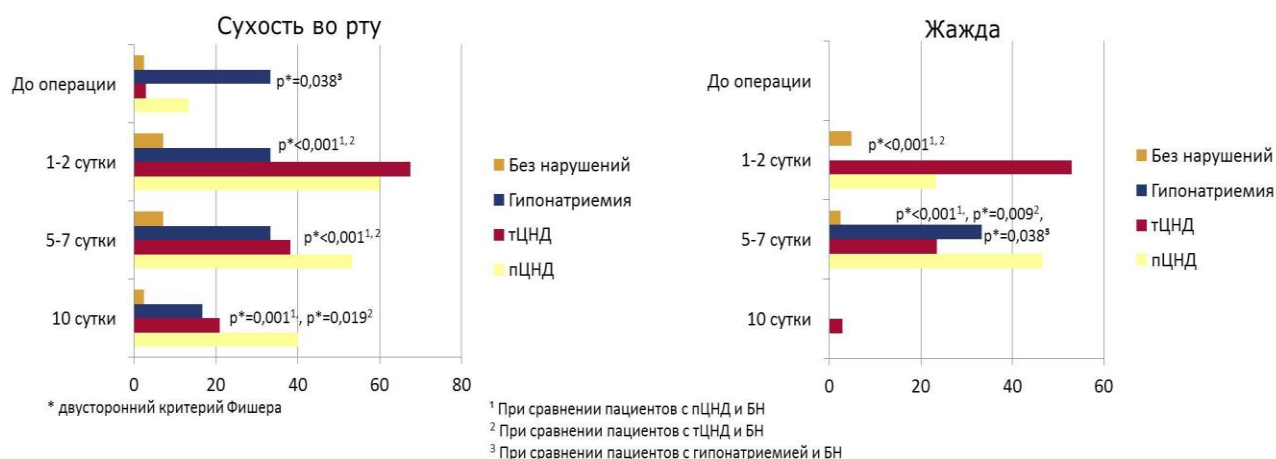
**Таблица 1.** Демографическая и нозологическая характеристика пациентов.

Параметр	пЦНД (n=15)	тЦНД (n=34)	Гипонатриемия (n=6)	БН (n=42)	p
<b>Возраст (годы)</b>	41 [32; 51]	39,5 [29; 54]	52 [45; 57]	46 [39; 57]	p=0,069 <sup>1</sup>
<b>Пол (м/ж)</b>	3/12	6/28	5/1	12/30	p <sub>ЦНД-БН</sub> = 0,555 <sup>2</sup> p <sub>тЦНД-БН</sub> = 0,264 <sup>2</sup> p <sub>Гипонатр-БН</sub> = 1,0 <sup>2</sup>
<b>Длительность заболевания (годы)</b>	5 [2; 10]	5 [4; 10]	6 [5; 10]	7,5 [4; 11]	p=0,393 <sup>1</sup>
<b>Нозология:</b>					-
БИК	5	23	1	11	
Акромегалия	8	11	5	29	
Пролактинома	1	-	-	1	
НАГ	1	-	-	1	

<sup>1</sup> ANOVA, ранговый ДА Краскела-Уоллиса

<sup>2</sup> Критерий Фримена-Холтона

До операции пациенты не предъявляли жалоб на жажду, сухость во рту или отеки. В послеоперационном периоде на 1-2 и 5-7 сутки жалобы на жажду значимо чаще отмечались пациентами с пЦНД и тЦНД, на 5-7 сутки – также и пациентами с гипонатриемией, по сравнению с пациентами без нарушений (рисунок 5). Сухость во рту на 1-2 сутки чаще отмечалась у пациентов с гипонатриемией, на 1-2 и 5-7 сутки – при пЦНД и тЦНД, на 10 сутки беспокоила чаще пациентов с ЦНД по сравнению с группой пациентов без нарушений (рисунок 5). Жалоб на отеки в послеоперационном периоде ни у кого не отмечалось.



**Рисунок 5.** Частота возникновения жалоб на сухость во рту и жажду.

В предоперационном периоде различия в потреблении жидкости не отмечалось. В послеоперационном периоде на 1-2 сутки отмечалось увеличение потребления жидкости за 3 ч у пациентов с пЦНД по сравнению с группой пациентов БН (таблица 2). Различий между группами пациентов в суточном потреблении жидкости ( $p > 0,017$  после применения поправки на множественные сравнения), как и при сравнении в динамике, не отмечалось. В раннем послеоперационном периоде в ОРИТ выявлено значимо большее потребление жидкости у пациентов с пЦНД и тЦНД по сравнению с пациентами БН (таблица 2).

**Таблица 2.** Потребление жидкости за 3 ч и за сутки.

Выпито жидкости (мл)	пЦНД	тЦНД	Гипонатриемия	БН	Р (сравнение групп)
До операции за 3 ч	n=0	300 [300; 400] n=7	n=0	200 [150; 400] n=9	$p = 1,000^1$
1-2 сутки за 3 ч	400 [200; 500] n=14	200 [200; 500] n=33	200 [100; 200] n=41	200 [100; 200] n=41	$p = 0,006^1$ $p_{\text{пЦНД} - \text{БН}} = 0,017^2$
5-7 сутки за 3 ч	800 [800; 800] n=1	525 [400; 600] n=8	150 [150; 150] n=9	400 [200; 450] n=9	$p = 0,088^1$
10 сутки за 3 ч	550 [300; 900] n=3	375 [300; 450] n=8	n=0	400 [400; 400] n=1	$p = 1,000^1$
Введено и выпито в ОРИТ за сутки	4300 [3450; 4800] n=15	3565 [3000; 4700] n=34	3050 [2900; 3470] n=6	3075 [2700; 3500]; n=42	$p = 0,002^1$ $p_{\text{пЦНД} - \text{БН}} = 0,007^2$ $p_{\text{тЦНД} - \text{БН}} = 0,017^2$

<sup>1</sup> ANOVA, ранговый ДА Краскела-Уоллиса

<sup>2</sup> Множественные сравнения; критерий значимости после применения поправки Бонферрони равен  $0,05/3=0,017$  (проводилось сопоставление групп пЦНД, тЦНД и гипонатриемии с группой БН)

<sup>3</sup> Критерий знаков; критерий значимости после применения поправки Бонферрони равен  $0,05/3=0,017$  (проводилось сопоставление исходных значений и значений на 1-2, 5-7 и 10 сут)

В предоперационном периоде различия в суточном и трехчасовом выделении жидкости не отмечалось. В послеоперационном периоде значимой различия в трехчасовом диурезе между группами не отмечалось ( $p > 0,017$  после применения поправки на множественные сравнения). При этом бо́льший суточный диурез отмечался у пациентов с пЦНД и тЦНД в раннем послеоперационном периоде в ОРИТ и на 5-7 сутки после операции по сравнению с группой БН, а тенденция к увеличению диуреза наблюдалась на 1-2 сутки. При сравнении в динамике у пациентов значимых различий выявлено не было (таблица 3).

**Таблица 3.** Выделение жидкости за 3 ч и за сутки.

Суточный диурез (мл)	пЦНД	тЦНД	Гипонатриемия	БН	Р (сравнение групп)
До операции	1340 [900; 1700] n=5	1540 [1200; 1850] n=20	1600 [1600; 1600] n=1	1450 [1050; 1850] n=8	$p = 0,942^1$
Диурез в ОРИТ	2900 [2600; 3650] n=15	2975 [1650; 3700] n=34	1200 [800; 1250] n=6	1375 [950; 1750] n=42	$p < 0,001^1$ $p_{\text{пЦНД-БН}} < 0,001^3$ $p_{\text{тЦНД-БН}} < 0,001^3$
1-2 сутки	4300 [3200; 6700] n=7	3500 [3200; 3850] n=17	3900 [1750; 4700] n=3	2050 [1150; 3800] n=6	$p = 0,065^1$
5-7 сутки	4175 [2950; 6470] n=8	3615 [2227,5; 4350] n=20	1855 [1500; 2460] n=2	2060 [1500; 2460] n=10	$p = 0,003^1$ $p_{\text{пЦНД-БН}} = 0,007^3$ $p_{\text{тЦНД-БН}} < 0,017^3$
Р (сравнение в динамике)	$p = 0,223^2$	$p = 0,091^2$	-	-	

<sup>1</sup> ANOVA, ранговый ДА Краскела-Уоллиса<sup>2</sup> ANOVA, критерий Фридмана<sup>3</sup> Множественные сравнения; критерий значимости после применения поправки Бонферрони равен  $0,05/3=0,017$  (проводилось сопоставление групп пЦНД, тЦНД и гипонатриемии с группой БН)

### Данные лабораторного обследования

При сравнении уровня осмоляльности крови в послеоперационном периоде значимых отличий между группами и в динамике после применения поправки на множественные сравнения не получено ( $p>0,017$ ).

При оценке уровня натрия крови выявлена статистическая тенденция к гипернатриемии на 5-7 сутки послеоперационного периода у пациентов с тЦНД по сравнению с группой без водно-электролитных расстройств, а также выявлены значимые отличия уровня натрия между группой пациентов с гипонатриемией и БН на 10 сутки. Значимые отличия уровня натрия в динамике получены в группе пациентов с тЦНД (таблица 4). В связи с наличием у пациентов без диагностированных водно-электролитных нарушений как эпизодов транзиторной гипернатриемии, так и гипернатриемии, присутствовавшей исходно и сохранявшейся в послеоперационном периоде, максимальные значения уровня натрия в данной группе превышали референсные значения: у 16 пациентов уровень достигал 146-149 ммоль/л однократно, у 2 гипернатриемия исходно и после проведенного вмешательства оставалась на уровне 153-154 ммоль/л, не сопровождаясь какими-либо жалобами или клиникой обезвоживания.



**Таблица 4.** Уровень натрия крови.

Натрий крови (ммоль/л)	пЦНД	тЦНД	Гипонатриемия	БН	Р (сравнение групп)
<b>Исходно</b>	141 [139; 144] n=15	142 [141; 144] n=33	143 [141; 144] n=6	143 [141; 145] n=42	$p = 0,446^1$
<b>1-2 сут п/о</b>	142 [139,5; 149] n=11	146 [144; 148] n=30	141 [140; 144] n=5	141 [139; 146,5] n=36	$p = 0,025^1$ $p_{\text{тЦНД} - \text{БН}} = 0,025^3$
<b>5-7 сут п/о</b>	145 [142; 148] n=15	146 [144; 150] n=33	132 [131; 142] n=5	144 [141,5; 147] n=40	$p = 0,010^1$ $p_{\text{тЦНД} - \text{БН}} = 0,020^3$
<b>10 сут п/о</b>	142 [140; 146] n=11	145 [143; 148] n=21	131,5 [127; 136,5] n=4	144 [141; 148] n=22	$p = 0,006^1$ $p_{\text{Гипонатр} - \text{БН}} = 0,016^3$
<b>Р (сравнение в динамике)</b>	$p = 0,398^2$	$p < 0,001^2$ $p_{\text{исх} - 1-2 \text{ сут}} = 0,001^4$ $p_{\text{исх} - 5-7 \text{ сут}} < 0,001^4$ $p_{\text{исх} - 10 \text{ сут}} = 0,006^4$	$p = 0,241^2$	$p = 0,196^2$	

<sup>1</sup> ANOVA, ранговый ДА Краскела-Уоллиса<sup>2</sup> ANOVA, критерий Фридмана<sup>3</sup> Множественные сравнения; критерий значимости после применения поправки Бонферрони равен  $0,05/3=0,017$  (проводилось сопоставление групп пЦНД, тЦНД и гипонатриемии с группой БН)<sup>4</sup> Критерий знаков; критерий значимости после применения поправки Бонферрони равен  $0,05/3=0,017$  (проводилось сопоставление исходных значений и значений на 1-2, 5-7 и 10 сут)

При оценке осмоляльности мочи были выявлены значимые отличия в послеоперационном периоде у пациентов с пЦНД и тЦНД по сравнению с группой пациентов БН на 1-2 и 5-7 сутки. При сравнении показателей в динамике после применения поправки на множественные сравнения выявлены значимые отличия у группы пациентов с тЦНД (таблица 5).

**Таблица 5.** Осмоляльность мочи исходно и в раннем послеоперационном периоде.

Осмоляльность мочи (осм/кг)	пЦНД	тЦНД	Гипонатриемия	БН	Р (сравнение групп)
<b>Исходно</b>	0,504 [0,344; 0,572] n=7	0,601 [0,470; 0,746] n=24	0,530 [0,354; 0,832] n=3	0,595 [0,391; 0,744] n=28	$p = 0,616^1$
<b>1-2 сут п/о</b>	0,296 [0,163; 0,360] n=8	0,282 [0,163; 0,360] n=27	0,748 [0,519; 0,787] n=5	0,636 [0,456; 0,947] n=34	$p < 0,001^1$ $p_{\text{пЦНД} - \text{БН}} = 0,015^3$ $p_{\text{тЦНД} - \text{БН}} < 0,001^3$
<b>5-7 сут п/о</b>	0,240 [0,164; 0,335]	0,326 [0,240; 0,459]	0,476 [0,283; 0,758] n=6	0,516 [0,384; 0,677]	$p < 0,001^1$ $p_{\text{пЦНД} - \text{БН}} = 0,001^3$

	n=10	n=30		n=36	$P_{\text{тЦНД-БН}} = 0,002^3$
<b>10 сут п/о</b>	0,292 [0,215; 0,311] n=8	0,332 [0,262; 0,422] n=21	0,429 [0,162; 0,681] n=3	0,436 [0,322; 0,664] n=21	$P = 0,049^1$ $P_{\text{пЦНД-БН}} = 0,075^3$
<b>P (сравнение в динамике)</b>	$P_{\text{исх-1-2 сут}} = 1,000^4$ $P_{\text{исх-5-7/10 сут}} = 0,371^4$	$P = 0,001^2$ $P_{\text{исх-1-2 сут}} = 0,002^4$ $P_{\text{исх-10 сут}} = 0,002^4$		$p = 0,377^2$	

<sup>1</sup> ANOVA, ранговый ДА Краскела-Уоллиса

<sup>2</sup> ANOVA, критерий Фридмана

<sup>3</sup> Множественные сравнения; критерий значимости после применения поправки Бонферрони равен  $0,05/3=0,017$  (проводилось сопоставление групп пЦНД, тЦНД и гипонатриемии с группой БН)

<sup>4</sup> Критерий знаков; критерий значимости после применения поправки Бонферрони равен  $0,05/3=0,017$  (проводилось сопоставление исходных значений и значений на 1-2, 5-7 и 10 сут)

При оценке уровня натрия мочи были выявлены значимые отличия в послеоперационном периоде на 5-7 сутки у пациентов с пЦНД и тЦНД по сравнению с группой пациентов БН, при этом значимых отличий в динамике выявлено не было (таблица 6).

**Таблица 6.** Уровень натрия мочи исходно и в раннем послеоперационном периоде.

<b>Натрий мочи (ммоль/л)</b>	<b>пЦНД</b>	<b>тЦНД</b>	<b>Гипонатриемия</b>	<b>БН</b>	<b>P (сравнение групп)</b>
<b>Исходно</b>	78 [67; 109] n=9	93 [43; 125] n=23	95,5 [67; 124] n=2	104,5 [75,5; 141] n=24	$p = 0,842^1$
<b>1-2 сут п/о</b>	20 [17; 34] n=9	32,5 [22; 52] n=26	70 [25; 110,5] n=4	56 [21; 115] n=33	$p = 0,289^1$
<b>5-7 сут п/о</b>	50 [28; 74] n=10	56 [33; 73] n=26	71 [28; 127] n=6	107,5 [74,5; 128] n=32	$p < 0,001^1$ $P_{\text{пЦНД-БН}} = 0,008^3$ $P_{\text{тЦНД-БН}} < 0,001^3$
<b>10 сут п/о</b>	52,5 [44; 91,5] n=8	55 [38; 73] n=21	61,5 [8,5; 115,5] n=4	91 [60; 119] n=19	$p = 0,104^1$
<b>P (сравнение в динамике)</b>	$p=0,074^4$	$p = 0,218^2$	$p = 0,111^2$	$p = 0,989^2$	

<sup>1</sup> ANOVA, ранговый ДА Краскела-Уоллиса

<sup>2</sup> ANOVA, критерий Фридмана

<sup>3</sup> Множественные сравнения; критерий значимости после применения поправки Бонферрони равен  $0,05/3=0,017$  (проводилось сопоставление групп пЦНД, тЦНД и гипонатриемией с группой БН)

<sup>4</sup> Критерий знаков; критерий значимости после применения поправки Бонферрони равен  $0,05/3=0,017$  (проводилось сопоставление исходных значений и значений на 1-2, 5-7 и 10 сут)

При сравнении удельного веса мочи выявлены значимые отличия на 5-7 сутки после операции между группами с тЦНД и пЦНД по сравнению с группой БН у пациентов с тЦНД (таблица 7).

**Таблица 7.** Удельный вес мочи исходно и в раннем послеоперационном периоде.

Удельный вес мочи (г/л)	пЦНД	тЦНД	Гипонатриемия	БН	Р (сравнение групп)
<b>Исходно</b>	1,014 [1,011; 1,017] n=13	1,018 [1,012; 1,024] n=30	1,015 [1,012; 1,017] n=6	1,019 [1,014; 1,026] n=39	$p = 0,097^1$
<b>1-2 сут п/о</b>	1,010 [1,007; 1,013] n=5	1,011 [1,007; 1,014] n=13	1,022 [1,010; 1,034] n=2	1,017 [1,015; 1,020] n=12	$p = 0,030^1$ $p_{\text{тЦНД-БН}} = 0,050^3$
<b>5-7 сут п/о</b>	1,002 [1,000; 1,010] n=11	1,003 [1,001; 1,008] n=27	1,010 [1,007; 1,015] n=4	1,011 [1,005; 1,020] n=25	$p < 0,001^1$ $p_{\text{пЦНД-БН}} = 0,017^3$ $p_{\text{тЦНД-БН}} < 0,001^3$
<b>Р (сравнение в динамике)</b>	$p = 0,041^2$ $p_{\text{исх-5-7 сут}} = 0,027^4$	$p = 0,005^2$ $p_{\text{исх-5-7 сут}} < 0,001^4$	$p = 0,478^2$	$p = 0,565^2$	

<sup>1</sup> ANOVA, ранговый ДА Краскела-Уоллиса<sup>2</sup> ANOVA, критерий Фридмана<sup>3</sup> Множественные сравнения; критерий значимости после применения поправки Бонферрони равен  $0,05/3=0,017$  (проводилось сопоставление групп пЦНД, тЦНД и гипонатриемии с группой БН)<sup>4</sup> Критерий знаков; критерий значимости после применения поправки Бонферрони равен  $0,05/3=0,017$  (проводилось сопоставление исходных значений и значений на 1-2, 5-7 и 10 сут)

### Оценка уровня копептина крови

При сравнении уровня копептина до и после операции не было выявлено статистически значимых отличий между группами (после применения поправки на множественные сравнения), а при оценке показателей в динамике у пациентов с тЦНД выявлены отличия между до- и послеоперационным уровнем копептина (таблица 8). Были также проведены расчеты для всех пациентов с ЦНД в связи с малочисленностью групп, значимых отличий по сравнению с пациентами без нарушений получено не было, отмечалось значимое снижение показателя после вмешательства по сравнению с предоперационным уровнем.

**Таблица 8.** Уровень копептина до и после хирургического вмешательства.

Копептин (пмоль/л)	пЦНД	тЦНД	Гипонатриемия	БН	Р (сравнение групп)
<b>До операции</b>	10,130 [8,262; 10,980] n=3	5,139 [4,900; 6,085] n=10	4,900 [4,900; 4,900] n=1	6,644 [5,503; 6,918] n=5	$p = 0,036^1$ $p_{\text{пЦНД-тЦНД}} = 0,072^3$
	<b>ЦНД (пЦНД и тЦНД)</b> 5,634 [4,900; 8,262] n=13				$p = 0,552^1$

<b>После операции</b>	5,265 [4,900; 6,181] n=3	4,900 [4,900; 4,900] n=10	9,047 [9,047; 9,047] n=1	4,900 [4,900; 4,900] n=5	p = 0,108 <sup>1</sup>
	<b>ЦНД (пЦНД и тЦНД)</b> 4,900 [4,900; 4,900] n=13				p = 0,892 <sup>1</sup>
<b>Р (сравнение в динамике)</b>	p = 0,248 <sup>2</sup> (пЦНД)	p = 0,041 <sup>2</sup> (тЦНД)	-	p = 0,074 <sup>2</sup>	
	<b>p = 0,008<sup>2</sup></b> (пЦНД и тЦНД)				

<sup>1</sup> ANOVA, ранговый ДА Краскела-Уоллиса

<sup>2</sup> ANOVA, критерий знаков

### Гормональная активность опухоли и гипопитуитаризм

Наличие БИК являлось причиной проведения хирургического вмешательства для 40 пациентов (41%), акромегалии – для 53 (55%), пролактиномы – для 2 (2%) и гормонально-неактивной аденомы гипофиза – для 2 пациентов (2%). При оценке влияния основного заболевания на развитие нарушений выявлено, что транзиторный ЦНД чаще развивался у пациентов с БИК, и реже – с акромегалией. Гипопитуитаризм на дооперационном этапе диагностирован у 17 пациентов (17,5%), в послеоперационном периоде состояние 39 пациентов (40,2%) расценено как осложнившееся развитием вторичной надпочечниковой недостаточности, 17 (17,5%) – вторичного гипотиреоза, 36 (37%) – гипогонадотропного гипогонадизма. Пациентам с лабораторно подтвержденным гипокортицизмом и гипотиреозом проводилась заместительная терапия; превентивного введения стероидных гормонов не осуществлялось. Изолированный гипопитуитаризм с выпадением одной функции отмечался у 58 пациентов (63%), двух – у 22 (20,7%), пангипопитуитаризм – у 10 (10,3%). Более частое развитие тЦНД и гипонатриемии отмечалось у пациентов с имевшимся на предоперационном этапе гипопитуитаризмом. Наличие вторичной надпочечниковой недостаточности увеличивало частоту развития тЦНД, вторичного гипотиреоза – пЦНД и тЦНД. У пациентов с изолированным гипопитуитаризмом с выпадением одной функции увеличивалась частота развития тЦНД, а при выпадении двух функций – пЦНД и тЦНД, однако наличие пангипопитуитаризма не влияло на вероятность послеоперационных водно-электролитных расстройств (таблица 9).

При сравнении уровней АКТГ и кортизола выявлены значимые отличия у пациентов с транзиторным ЦНД и группой пациентов без водно-электролитных нарушений, для данных показателей выполнен ROC-анализ, выбраны отрезные точки и рассчитаны ОШ: послеоперационный уровень АКТГ менее 15,8 пг/мл и кортизола менее 200 нмоль/л повышает вероятность развития тЦНД.

**Таблица 9.** Гормональная активность аденомы и гипопитуитаризм до и после хирургического лечения.

Гормональная активность и гипопитуитаризм (есть/нет)	пЦНД	тЦНД	Гипонатриемия	БН	p	ОШ (95% ДИ)
БИК/ другая нозология	5/10	23/11	1/5	11/31	0,739 <sup>1</sup> <b>&lt;0,001<sup>2</sup></b> 1,0 <sup>3</sup>	5,9 (2,2; 15,9) <sup>2</sup>
Акромегалия/ другая нозология	8/7	11/23	5/1	29/13	0,349 <sup>1</sup> <b>0,002<sup>2</sup></b> 0,656 <sup>3</sup>	0,2 (0,1; 0,6) <sup>2</sup>
Гипопитуитаризм до операции	2/13	2/32	4/2	9/33	0,709* <sup>1</sup> <b>0,019*<sup>2</sup></b> <b>0,038*<sup>3</sup></b>	0,2 (0,03; 0,8) <sup>2</sup> 7,3 (1,2; 46,7) <sup>3</sup>
Вторичная надпочечниковая недостаточность п/о	5/10	23/11	0/6	11/31	0,739* <sup>1</sup> ; <b>&lt;0,001*<sup>2</sup></b>	5,9 (2,2; 15,9) <sup>2</sup>
АКТГ (пг/мл)	19,4 [5,6; 44,7]	7,7 [4,3; 19,3]	17,25 [16,3; 27,5]	22,0 [12,4; 36,2]	<b>0,015**</b> <b>0,010****<sup>2</sup></b> <b>0,001****<sup>2</sup></b>	5,0 (1,9; 13,5) <sup>2</sup> для АКТГ < 15,8 пг/мл
Кортизол (нмоль/л)	363,5 [55,5; 529,3]	59,1 [25,3; 449,9]	479,0 [393,6; 760,6]	412,4 [101; 588,5]	<b>0,012**</b> <b>0,010****<sup>2</sup></b> <b>0,003****<sup>2</sup></b>	7,0 (2,6; 18,8) <sup>2</sup> для кортизола <200 нмоль/л
Вторичный гипотиреоз п/о	6/9	8/26	1/5	2/40	<b>0,003*<sup>1</sup></b> <b>0,036*<sup>2</sup></b> 0,336* <sup>3</sup>	13,3 (2,3; 77,2) <sup>1</sup> 6,2 (1,2; 31,3) <sup>2</sup>
Гипогонадотропный гипогонадизм п/о	8/7	12/22	3/2	13/29	0,211* <sup>1</sup> 0,807* <sup>2</sup> 0,320* <sup>3</sup>	
Выпадение одной функции	8/7	27/7	3/2	20/22	0,077* <sup>1</sup> <b>0,008*<sup>2</sup></b> 0,666* <sup>3</sup>	4,2 (1,5; 11,9) <sup>2</sup>
Выпадение двух функций	7/8	10/24	1/5	4/38	<b>0,004*<sup>1</sup></b> <b>0,037*<sup>2</sup></b> 0,503* <sup>3</sup>	8,3 (2,0; 35,3) <sup>1</sup> 4,0 (1,1; 14,1) <sup>2</sup>
Пангипопитуитаризм	3/12	5/29	0/6	2/40	0,707* <sup>1</sup> 0,124* <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> Сравнение пациентов с пЦНД и БН<sup>2</sup> Сравнение пациентов с тЦНД и БН<sup>3</sup> Сравнение пациентов с гипонатриемией и БН

\* Точный критерий Фишера

\*\* ANOVA, ранговый ДА Краскела-Уоллиса

\*\*\* Множественные сравнения; критерий значимости после применения поправки Бонферрони равен 0,05/3=0,017 (проводилось сопоставление групп пЦНД, тЦНД и гипонатриемии с группой БН)

\*\*\*\* ROC-анализ

### Характеристика аденом гипофиза по данным МРТ

По данным МРТ у 6 пациентов аденома не была визуализирована, микроаденома выявлена у 45 пациентов, макроаденома – у 46 пациентов. При оценке частоты развития водно-электролитных нарушений отсутствие аденомы по данным МРТ способствовало развитию постоянной формы ЦНД, наличие микроаденомы – тЦНД. При оценке объема аденомы по МРТ выявлены отличия на уровне статистической тенденции у пациентов с транзиторным ЦНД и группой пациентов без водно-электролитных нарушений, для данных показателей выполнен ROC-анализ, выбраны отрезные точки и рассчитаны ОШ: при объеме опухоли менее 0,83 см<sup>3</sup> повышается вероятность развития тЦНД (таблица 10).

**Таблица 10.** Особенности аденомы гипофиза по данным МРТ.

	пЦНД	тЦНД	Гипонатриемия	БН	Уровень р	ОШ (95%ДИ)
<b>Аденома по МРТ не визуализирована/ выявлена</b>	3/12	2/32	0/6	1/41	<b>0,041</b> * <sup>1</sup>  0,325* <sup>2</sup>	11,5 (1,1; 120,7) <sup>1</sup>
<b>Микроаденома/ макроаденома</b>	7/5	23/9	1/5	14/27	0,183* <sup>1</sup> <b>0,002</b> * <sup>2</sup> 0,648* <sup>3</sup>	4,9 (1,8; 13,5) <sup>2</sup>
<b>Объем опухоли по МРТ (см<sup>3</sup>)</b>	0,230 [0,000; 2,590] n=11	0,230 [0,080; 0,950] n=25	2,770 [0,470; 19,300] n=6	1,620 [0,530; 3,485] n=36	<b>0,008</b> ** <b>0,021</b> *** <sup>2</sup> <b>0,005</b> **** <sup>2</sup>	4,1 (1,4; 11,8) <sup>2</sup> для объема <0,83 см <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Сравнение пациентов с пЦНД и БН

<sup>2</sup> Сравнение пациентов с тЦНД и БН

<sup>3</sup> Сравнение пациентов с гипонатриемией и БН

\* Точный критерий Фишера

\*\* ANOVA, ранговый ДА Краскела-Уоллиса

\*\*\* Множественные сравнения; критерий значимости после применения поправки Бонферони равен 0,05/3=0,017 (проводилось сопоставление групп пЦНД, тЦНД и гипонатриемии с группой БН)

\*\*\*\* ROC-анализ

### Особенности и радикальность хирургического вмешательства

Из всех пациентов 81 был прооперирован первично, 16 – повторно. Повторно проводимое вмешательство увеличивало частоту развития синдрома гипонатриемии в послеоперационном периоде. При оценке травматичности проведенного хирургического вмешательства по данным протокола операции повреждение, иссечение гипофиза отмечены у 48 пациентов, что повышало частоту развития постоянной формы ЦНД; гипофизэктомия проведена 6 пациентам, при этом отмечалось увеличение риска развития послеоперационной гипонатриемии. Повреждение задних отделов гипофиза отмечено у 10 пациентов и не оказывало влияния на частоту развития водно-электролитных нарушений, отличий при оценке объема удаленной опухоли также получено не было. Ревизия гипофиза проводилась в 47 случаях и увеличивала риск развития тЦНД, а применение коагуляции (7 пациентов) не оказывало влияния на послеоперационные водно-электролитные расстройства.

Наличие отдаленной ремиссии заболевания в исходе хирургического лечения (64 пациента) способствовало развитию тЦНД (таблица 11).

**Таблица 11.** Особенности и радикальность хирургического лечения.

	пЦНД	тЦНД	Гипонатри- емия	БН	Уровень р	ОШ (95%ДИ)
<b>Повторно/ первично</b>	3/12	5/29	2/4	6/36	0,685 <sup>1</sup> 1,0 <sup>2</sup> <b>0,013</b> <sup>3</sup>	12,0 (1,8; 80,6) <sup>3</sup>
<b>Повреждение гипофиза (есть/нет)</b>	11/4	20/14	2/4	16/26	<b>0,033</b> <sup>1</sup> 0,106 <sup>2</sup> 1,0 <sup>3</sup>	4,5 (1,2; 16,4) <sup>1</sup>
<b>Гипофизэктомия (есть/нет)</b>	2/13	1/37	2/4	1/41	0,166 <sup>1</sup> 1,0 <sup>2</sup> <b>0,038</b> <sup>3</sup>	20,5 (1,5; 279,0) <sup>3</sup>
<b>Повреждение задних отделов гипофиза (есть/нет)</b>	2/13	6/28	0/6	2/40	0,281 <sup>1</sup> 0,129 <sup>2</sup>	
<b>Ревизия гипофиза (да/нет)</b>	10/5	22/12	0/6	15/27	0,067 <sup>1</sup> <b>0,020</b> <sup>2</sup> 0,243 <sup>3</sup>	3,3 (1,3; 8,5) <sup>2</sup>
<b>Коагуляция (да/нет)</b>	0/15	4/30	1/5	2/40	0,399 <sup>2</sup> 0,336 <sup>3</sup>	
<b>Объем удаленной опухоли</b>	1,0 [1,0; 3,0] n=15	1,0 [0,5; 2,0] n=34	4,0 [1,5; 12,0] n=6	2,0 [1,0; 3,0] n=42	0,109 <sup>4</sup>	
<b>Отдаленная ремиссия (да/ нет)</b>	10/5	28/6	3/3	23/19	0,547 <sup>1</sup> <b>0,014</b> <sup>2</sup> 1,0 <sup>3</sup>	3,9 (1,3; 11,2) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Точный критерий Фишера, сравнение пациентов с ЦНД и БН

<sup>2</sup> Точный критерий Фишера, сравнение пациентов с тЦНД и БН

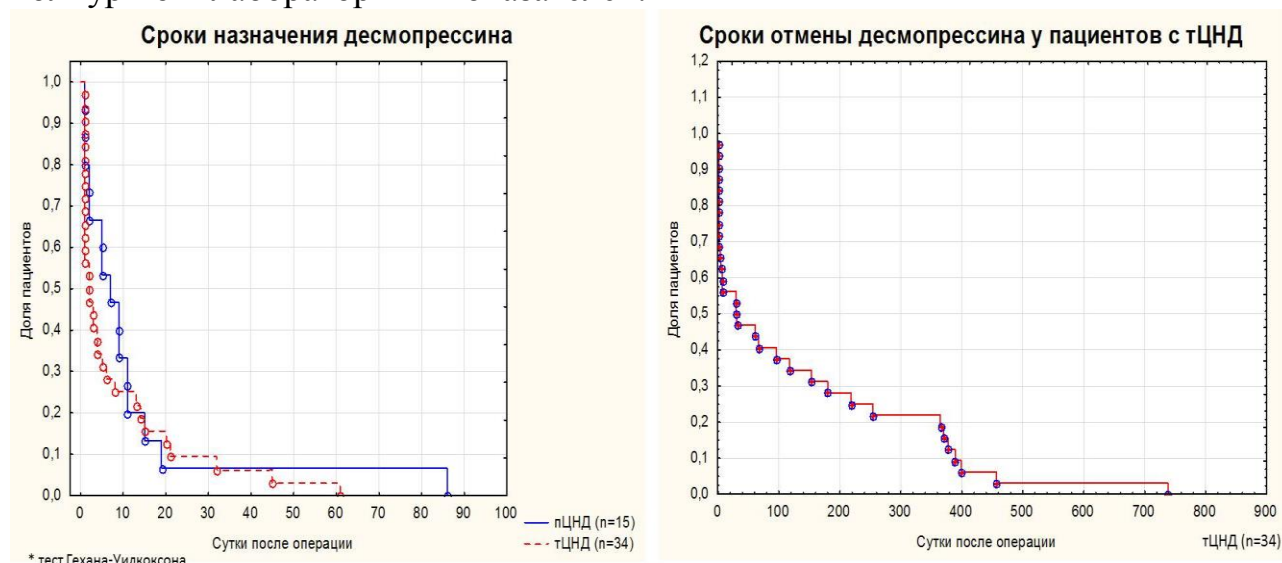
<sup>3</sup> Точный критерий Фишера, сравнение пациентов с гипонатриемией и БН

<sup>4</sup> ANOVA, ранговый ДА Краскера-Уоллиса

### Лечение десмопрессином

К периоду завершения динамического наблюдения 15 пациентов с пЦНД находились на терапии десмопрессином, 34 пациентам с тЦНД препарат был отменен. Назначение терапии пациентам с пЦНД наиболее часто приходилось на 6 сутки после операции (медиана 6 [1,75; 11]), максимально отсроченное назначение препарата приходилось на 86 сутки после вмешательства. Назначение лечения пациентам с тЦНД чаще приходилось на 2 сутки послеоперационного периода (медиана 2 [1; 8]), а максимально позднее назначение – на 61 сутки после вмешательства. Сроки назначения терапии значимо не отличались у пациентов с пЦНД и тЦНД ( $p=0,167$ , тест Гехана-Уилкоксона). Сроки отмены препарата у пациентов с тЦНД совпадали со сроками разрешения нарушений и наиболее часто приходились на 30 сутки после операции (медиана 30 [2; 218]), максимальная продолжительность приема составила 738 дней (рисунок 6). При этом отмена проводилась

постепенно, начиная со снижения дозы, под контролем жалоб на жажду и полиурию и лабораторных показателей.



**Рисунок 6.** Сроки назначения десмопрессина у пациентов с ЦНД и отмены препарата у пациентов с тЦНД.

В раннем послеоперационном периоде средние получаемые дозы десмопрессина у пациентов с пЦНД были значительно больше, чем с тЦНД в ОРИТ и на 5-7 сутки после операции (таблица 12):

**Таблица 12.** Дозы десмопрессина.

Период наблюдения	Доза десмопрессина (мг)		Значения p (сравнение групп)
	пЦНД	тЦНД	
<b>ОРИТ</b>	0,1 [0,1; 0,2] n=8	0,1 [0,1; 0,1] n=12	<b>p = 0,027<sup>1</sup></b>
<b>1-2 сутки после операции</b>	0,1 [0; 0,2] n=6	0,1 [0,1; 0,1] n=6	p = 0,787 <sup>1</sup>
<b>5-7 сутки после операции</b>	0,225 [0,2; 0,4] n=6	0,1 [0,1; 0,2] n=11	<b>p = 0,033<sup>1</sup></b>
<b>10 сутки после операции</b>	0,2 [0,2; 0,25] n=8	0,2 [0,1; 0,2] n=9	p = 0,066 <sup>1</sup>

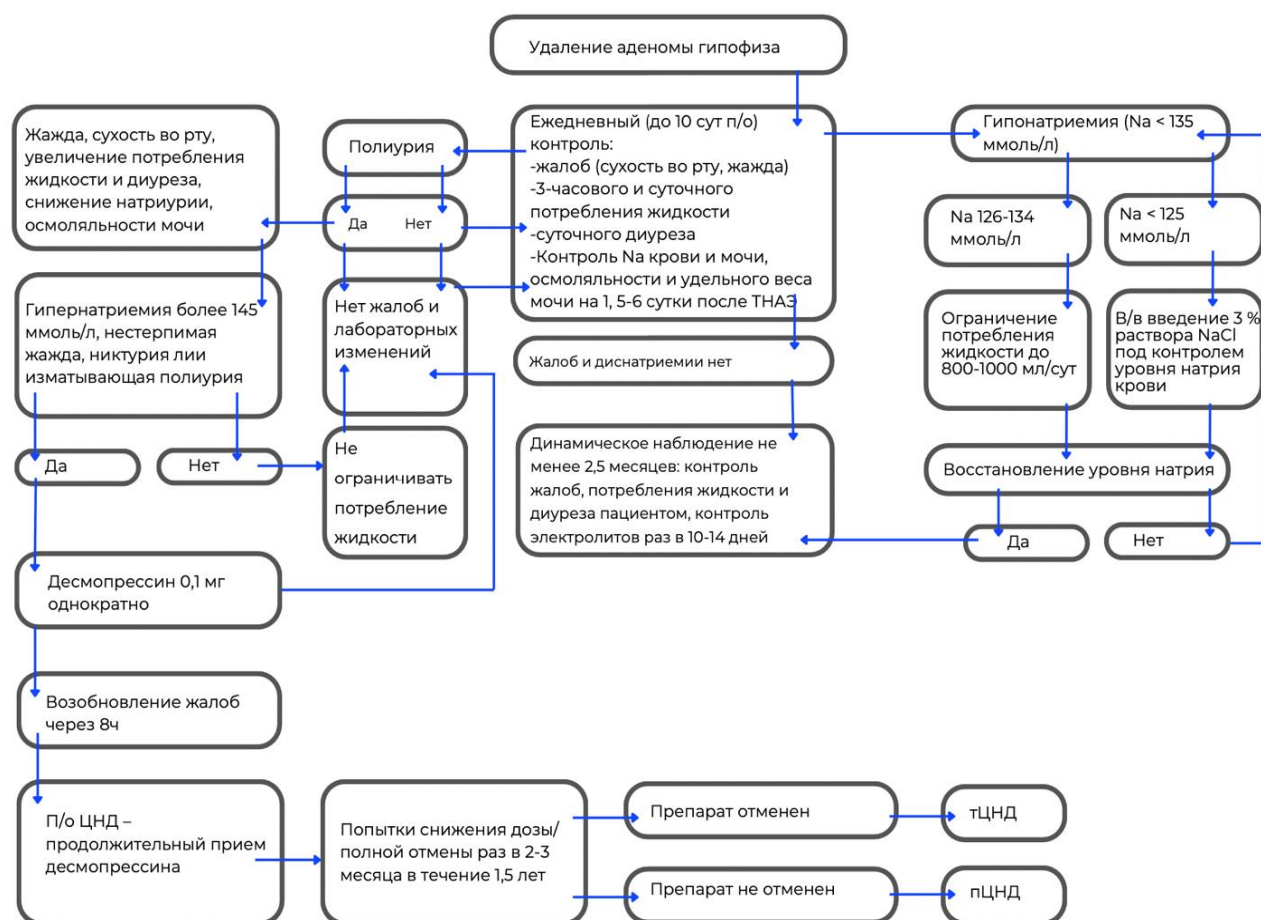
<sup>1</sup> U-тест Манна-Уитни

### Алгоритм наблюдения пациентов с водно-электролитными нарушениями после трансназальной аденомэктомии

Исходя из проведенного анализа литературы и полученных результатов, предложен алгоритм наблюдения пациентов как в раннем послеоперационном периоде, так и на этапе динамического наблюдения (рисунок 7). После хирургического лечения аденом гипофиза в связи с высокой частотой развития водно-электролитных нарушений всем пациентам рекомендован ежедневный контроль жалоб, баланса жидкости и электролитов до 10 суток после вмешательства или выписки из стационара, согласно полученным срокам



развития нарушений (медиана 5 [1; 9,5] для пЦНД, 1 [1; 4,5] для тЦНД и 6 [3; 9] для гипонатриемии). Пациентам с выявленной полиурией при отсутствии других признаков ЦНД показано дальнейшее наблюдение, а при установленном диагнозе ЦНД целесообразно не ограничивать питьевой режим во избежание развития гипернатриемии. Если на фоне достаточного потребления жидкости состояние ухудшается, выявляются лабораторные изменения, рекомендовано назначение препаратов десмопрессина. В связи с возможностью проявлений водно-электролитных нарушений в виде кратковременного эпизода полиурии-полидипсии, а также трехфазного течения ЦНД, целесообразно применение десмопрессина однократно, далее – в минимальной дозе при сохранении проявлений ЦНД. При необходимости продолжительного приема препарата с учетом возможной ремиссии заболевания важно в течение не менее 1,5 лет периодически предпринимать попытки снижения дозы и отмены десмопрессина. Пациентам с развившейся послеоперационной гипонатриемией, в зависимости от тяжести нарушений, показано ограничение потребления жидкости (при уровне натрия крови 126-134 ммоль/л) или в/в введение гипертонического раствора хлорида натрия (при снижении содержания натрия менее 125 ммоль/л) до достижения нормонатриемии. Пациентам без водно-электролитных послеоперационных расстройств после выписки из стационара рекомендовано наблюдение не менее 2,5 месяцев в связи с возможностью отсроченного развития нарушений.



**Рисунок 7.** Алгоритм наблюдения пациентов после ТНАЭ.

## ВЫВОДЫ

1. После трансназальной аденомэктомии частота (22,2%) постоянной формы послеоперационного ЦНД постепенно снижалась (15,5%) в связи с развитием ремиссии заболевания в течение динамического наблюдения. Частота послеоперационной гипонатриемии составила 7,2%.
2. Дебют пЦНД приходился на 5 сутки, а тЦНД – на 1 сутки после операции. У 38% пациентов дебют ЦНД возникал отсроченно (более 2 месяцев после вмешательства). Разрешение тЦНД приходилось на 30 сутки послеоперационного периода, у 6% пациентов продолжительность нарушений составила более 12 месяцев. Развитие гипонатриемии после трансназальной аденомэктомии приходилось на 6 сутки после операции с полным разрешением без дальнейшего рецидива.
3. Клинико-лабораторная диагностика ЦНД в послеоперационном периоде трансназальной аденомэктомии основывается на клинической картине (жалобы на жажду, сухость во рту, полиурию), снижении уровня осмоляльности, удельного веса и экскреции натрия мочи, а наличие гипернатриемии не является обязательным критерием диагноза ЦНД. Для пациентов с гипонатриемией характерно более низкое содержание натрия крови, усугубляемое при наличии жажды, без сопутствующих изменений ее осмоляльности.
4. Снижение уровня копептина крови в раннем послеоперационном периоде является маркером развития ЦНД, однако не позволяет прогнозировать транзиторный или постоянный характер расстройств.
5. Вероятность развития ЦНД после трансназальной аденомэктомии:
  - возрастает для пЦНД при наличии вторичного послеоперационного гипотиреоза (в 13 раз), отсутствии визуализированной аденомы по данным МРТ (в 12 раз), выпадении двух и более тропных функций после вмешательства (в 8 раз) и повреждении гипофиза, согласно протоколу операции (в 5 раз);
  - возрастает для тЦНД при наличии вторичного гипотиреоза и вторичной надпочечниковой недостаточности (в 6 раз), микроаденомы по данным МРТ (в 5 раз), наличии БИК, выпадении одной и более тропных функций (в 4 раза), ревизии гипофиза, согласно протоколу операции (в 3 раза);
  - снижается для тЦНД при наличии акромегалии (в 20 раз), наличии нарушений тропных функций гипофиза до операции (в 3 раза).
 Риск развития гипонатриемии после трансназальной аденомэктомии возрастает при повторно проводимом вмешательстве (в 12 раз), наличии нарушений тропных функций до операции (в 7 раз).

### **Практические рекомендации**

1. В связи с высокой частотой развития ЦНД после трансназальной аденомэктомии и возможностью отсроченного дебюта водно-электролитных нарушений пациенты нуждаются в динамическом наблюдении после выписки из стационара в течение не менее 2,5 месяцев.
2. Пациентам с диагностированным послеоперационным ЦНД с учетом вероятности наступления ремиссии рекомендуется динамическое наблюдение в течение 1,5 лет с периодическими (раз в 2-3 мес.) попытками снижения дозы или отмены десмопрессина.
3. Пациентам в раннем послеоперационном периоде, предъявляющим жалобы на сухость во рту, жажду, полиурию (более 3000 мл за сутки) показан свободный питьевой режим и исключение ЦНД даже в случае отсутствия значимой гипернатриемии и гиперосмоляльности крови.
4. В группу повышенного риска по развитию водно-электролитных нарушений после трансназальной аденомэктомии следует включать пациентов с болезнью Иценко-Кушинга; микроаденомой гипофиза (объемом менее 0,83 см<sup>3</sup>) или невизуализированной аденомой по данным МРТ; развившейся вторичной надпочечниковой недостаточностью (а также с уровнем АКТГ менее 15 пг/мл, кортизола – менее 200 нмоль/л); вторичным гипотиреозом; интраоперационной ревизией или повреждением гипофиза, повторно оперированных в объеме ТНАЭ; имеющих нарушения тропных функций на дооперационном этапе.
5. Рутинное исследование уровня копептина крови не показано для диагностики послеоперационного ЦНД, поскольку не позволяет прогнозировать транзиторный или постоянный характер расстройств.

### Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. **Михайлова Д.С.**, Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В. Риск развития водно-электролитных расстройств после трансназальной аденомэктомии. VI Всероссийский конгресс эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии», г. Москва, 2012 г. Сборник тезисов, стр. 447.
2. **Mikhailova D.**, Vorotnikova S., Pigarova E., Grigor'ev A., Dzeranova L. Syndrome of inappropriate antidiuresis due to low dose hydrochlorothiazide use in a patient after transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. 15th European Congress of Endocrinology, Copenhagen, Denmark, 2013. Endocrine Abstracts, Volume 32, p. 341 – P951.
3. Пигарова Е.А., **Михайлова Д.С.**, Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я., Григорьев А.Ю., Дедов И.И. Центральный несахарный диабет в исходе трансфеноидального лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Лечение и профилактика. 2014;2(10):68-75
4. **D. Mikhailova**, L. Dzeranova, E. Pigarova, L. Rozhinskaya, A. Grigoriev, V. Azizyan, O. Ivashenko. Predictors of pituitary insufficiency and water-electrolyte disturbances in patients undergoing transsphenoidal surgery for Cushing disease and acromegaly. 17th Congress of the Neuroendocrine Association, Milan, Italy, 2016. Abstract book, p.129.
5. **Михайлова Д.С.**, Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Препараты для лечения центрального несахарного диабета: историческая справка и современные возможности. Ожирение и метаболизм 2017; 14(1): 17-23.
6. **Михайлова Д.С.**, Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В. Особенности течения послеоперационного несахарного диабета. III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», г. Москва, 2017г. Сборник тезисов. <https://rae-org.ru/events/iii-vserossiyskiy-endokrinologicheskii-kongress-s-mezhdunarodnym-uchastiem-innovacionnye>
7. **D. Mikhailova**, L. Dzeranova, E. Pigarova, L. Rozhinskaya, A. Grigoriev, V. Azizyan, O. Ivashenko. Predictors of permanent, transient and three-phase postoperative diabetes insipidus. 19th European Congress of Endocrinology, Lisbon, Portugal, 2017. Endocrine Abstracts, Volume 49, p. 129 – GP 157.
8. Дзеранова Л.К., **Михайлова Д.С.**, Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Григорьев А.Ю., Иващенко О.В. Варианты индивидуализации терапии послеоперационного несахарного диабета. Ожирение и метаболизм 2017; 14(3): 54-57.

9. **D. Mikhaylova**, L. Dzeranova, E. Pigarova, L. Rozhinskaya, A. Grigoriev, V. Azizyan, O. Ivashenko. The levels of serum osmolality, sodium, and copeptin as predictors of the development of postoperative diabetes insipidus. 20th European Congress of Endocrinology, Barcelona, Spain, 2018. Endocrine Abstracts, Volume 56, p. 428 – P 763.
10. **D. Mikhaylova**, L. Dzeranova, O. Rebrova, E. Pigarova, L. Rozhinskaya, A. Grigoriev, V. Azizyan, O. Ivashenko. The course and predictors of postoperative diabetes insipidus. 22th European Congress of Endocrinology, online, 2020. Endocrine Abstracts, Volume 70, p. 426-427 – AEP 1085.
11. **D. Mikhaylova**, L. Dzeranova, O. Rebrova, E. Pigarova, L. Rozhinskaya, A. Grigoriev, V. Azizyan, O. Ivashenko. Results of patients with postoperative diabetes insipidus long-term follow-up. 19th Congress of the Neuroendocrine Association, Porto, Portugal, 2020. ENEA2020\_Special Edition\_Portuguese Journal of Endocrinology, Diabetes and Metabolism. Volume 15, p. 35 – EP-46.
12. **D. Mikhaylova**, L. Dzeranova, E. Pigarova, L. Rozhinskaya, A. Grigoriev, V. Azizyan, O. Ivashenko. The diagnostic and predictors of postoperative diabetes insipidus. 23th European Congress of Endocrinology, online, 2021. Endocrine Abstracts, Volume 73, p. 279 – AEP 468.
13. **Михайлова Д.С.**, Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Реброва О.Ю., Рожинская Л.Я., Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В. Результаты динамического наблюдения пациентов с послеоперационным несахарным диабетом. IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», г. Москва, 2021г. Сборник тезисов. <https://rae-org.ru/events/iv-xxvii-nacionalnyy-kongress-endokrinologov-s-mezhdunarodnym-uchastiem-innovacionnye#tabs-0-tabs-3>
14. **Михайлова Д.С.**, Дзеранова Л.К., Реброва О.Ю., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Марова Е.И., Азизян В.Н., Иващенко О.В., Григорьев А.Ю. Факторы риска развития центрального несахарного диабета после трансназальной аденомэктомии. Альманах клинической медицины. 2021;49(4):268-276
15. **D. Mikhaylova**, L. Dzeranova, O.Yu. Rebrova, E. Pigarova, L. Rozhinskaya, E. Marova, A. Grigoriev, V. Azizyan, O. Ivashenko. Hyponatremia, central diabetes insipidus after transnasal adenometomy and its' risk factors. 24th European Congress of Endocrinology, Milan, Italy, 2022. Endocrine Abstracts, Volume 81, p. 588 – EP 645.
16. Иловайская И.А., **Михайлова Д.С.** Патогенетическая терапия центрального несахарного диабета отечественным дженериком десмопрессина – препаратом Ноурем. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (30): 14–18

**Список сокращений**

АДГ – антидиуретический гормон

АКТГ – адренокортикотропный гормон

БИК – болезнь Иценко-Кушинга

БН – без нарушений

МРТ – магнитно-резонансная томография

рЦНД – разрешившийся ЦНД

СТГ – соматотропный гормон

пЦНД – постоянный ЦНД

ТНАЭ – трансназальная аденомэктомия

тЦНД – транзиторный ЦНД

ЦНД – центральный несахарный диабет