

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ЭНДОКРИНОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

МИХАЙЛОВА ДАРЬЯ СЕРГЕЕВНА

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

**3.1.19 – ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Дзеранова Лариса Константиновна,

Д.М.Н.

Москва, 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА I. Обзор литературы .....	9
1.1. Введение.....	9
1.2. Центральная регуляция водно-солевого равновесия. ....	11
1.2.1. Анатомические особенности гипоталамо-гипофизарной области. ....	11
1.2.2. Антидиуретический гормон в регуляции водно-электролитного обмена. ....	13
1.2.2.1. Синтез АДГ и его физиологическое действие. ....	13
1.2.2.2. Регуляция секреции вазопрессина.....	18
1.2.3. Жажда в регуляции водно-солевого равновесия. ....	22
1.2.4. Совместное влияние жажды и вазопрессина. ....	23
1.3. Гипонатриемия. ....	24
1.3.1. Клинические проявления гипонатриемии.....	25
1.3.2. Этиология гипонатриемии.....	27
1.3.3. Диагностика и лечение гипонатриемии.....	29
1.4. Гипернатриемия. ....	31
1.4.1. Клинические проявления гипернатриемии. ....	32
1.4.2. Этиология гипернатриемии.....	32
1.4.2. Диагностика и лечение гипернатриемии.....	36
1.5. Особенности хирургических вмешательств на гипоталамо-гипофизарной области и послеоперационных водно-электролитных нарушений.....	37
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	46
2.1. Материалы исследования.....	46
2.2. Методы исследования.....	51
2.2.1. Клиническое обследование. ....	52
2.2.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования.....	52
2.2.2.1. Биохимический анализ и осмоляльность крови и мочи.....	52
2.2.2.2. Гормональный анализ крови.....	53
2.2.2.3. Гормональное исследование мочи.....	53
2.2.2.4. Гистологическое исследование послеоперационного материала.....	54
2.2.2.5. Магнитно-резонансная томография. ....	54
2.2.3. Определение ремиссии основного заболевания и послеоперационного гипопитуитаризма. ....	55
2.2.4. Критерии компенсации водно-электролитных нарушений. ....	56
2.2.5. Статистический анализ. ....	56
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ .....	58

3.1. Изменения в составе групп пациентов в ходе динамического наблюдения.....	58
3.2. Данные обследования пациентов.....	66
3.2.1. Динамика развития и разрешения водно-электролитных нарушений.....	66
3.2.2. Характеристика пациентов.....	69
3.2.3. Клинические данные пациентов.....	71
3.2.4. Данные лабораторного обследования.....	76
3.2.4.1. Оценка осмоляльности и уровня натрия крови и мочи, удельного веса мочи.....	76
3.2.4.2. Оценка уровня копептина крови.....	81
3.2.4.3. Оценка гормональных показателей до и после хирургического вмешательства.....	82
3.2.5. Данные инструментального обследования.....	84
3.2.6. Особенности и радикальность хирургического вмешательства.....	85
3.3. Особенности лечения десмопрессином.....	87
3.4. Алгоритм наблюдения пациентов с водно-электролитными нарушениями после ТНАЭ.....	89
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ.....	92
Ограничения исследования.....	102
Направления дальнейших исследований.....	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	104
ВЫВОДЫ.....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	141

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Параметры водно-электролитного обмена критичны для функционирования организма и поэтому поддерживаются в очень узких пределах. Немаловажную роль в этом процессе играет антидиуретический гормон (АДГ). Анатомические особенности синтеза и секреции АДГ предрасполагают к развитию нарушений, связанных с этим гормоном, при объемных образованиях или травматическом повреждении гипоталамо-гипофизарной области [8, 9].

Водно-электролитные расстройства после нейрохирургических вмешательств по данным различных авторов встречаются с частотой 13-59% [4, 5, 7, 18, 30, 43, 46, 225] и представляют нередко опасность для жизни пациентов в послеоперационном периоде в связи с развитием таких тяжелых осложнений, как гипо- или гипернатриемия, гипер- или дегидратация. Основными водно-электролитными нарушениями после нейрохирургических операций являются центральный несахарный диабет (абсолютный дефицит АДГ, проявляющийся гипернатриемией и дегидратацией), синдром неадекватной секреции АДГ (избыток АДГ, приводящий к гипонатриемии с гипер- или нормогидратацией) и синдром церебральной потери соли, который характеризуется гипонатриемией и дегидратацией вследствие повышения экскреции натрия почками, вызванного влиянием центральной нервной системы [128].

Дифференциальная диагностика водно-электролитных нарушений крайне важна, так как их лечение различно и несвоевременное или неадекватное назначение терапии может привести к необратимым неврологическим осложнениям и даже летальному исходу. Четкие алгоритмы дифференциальной диагностики послеоперационных водно-электролитных нарушений в настоящее время отсутствуют. Существующие рекомендации по диагностике центрального несахарного диабета (ЦНД) и синдрома

неадекватной секреции АДГ (СНС АДГ) не применимы для пациентов в послеоперационном периоде, так как требуют значимого количества времени и тестов (проба с сухоедением, тест с водной нагрузкой), проведение которых после операции может быть опасным. Кроме того, в настоящее время актуальной представляется максимально ранняя выписка пациентов из стационара, в том числе, после проведения вмешательств на sellarной области, а развитие водно-электролитных расстройств может быть отсрочено [225].

Таким образом, учитывая высокую распространенность водно-электролитных нарушений после нейрохирургических операций, рост числа проводимых операций, в том числе и при аденомах гипофиза, представляется актуальным изучение расстройств как в раннем послеоперационном периоде, так и в ходе динамического наблюдения, и разработка алгоритма наблюдения пациентов.

**Цель работы:** Изучение водно-электролитных расстройств после трансназальной аденомэктомии (ТНАЭ) и предложение алгоритма наблюдения пациентов.

**Задачи исследования:**

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 изучены по своей структуре в ходе длительного динамического наблюдения водно-электролитные нарушения у пациентов после ТНАЭ. Определены факторы риска развития послеоперационных водно-электролитных расстройств, оценена возможность использования уровня копептина для диагностики послеоперационных водно-электролитных нарушений.

#### **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.

#### **Личное участие автора в получении научных результатов.**

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 работы.**

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.

Материалы работы представлены на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, Россия, 2012г), на 15 конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов (Копенгаген, Дания, 2013г), на 17 конгрессе Европейского общества нейроэндокринологии (Милан, Италия, 2016г), на III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, Россия, 2017г), на 19 конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов (Лиссабон, Португалия, 2017г), на 20 конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов (Барселона, Испания, 2018г), на 22 конгрессе Европейской

ассоциации эндокринологов (онлайн, 2020г), на 19 конгрессе Европейского общества нейроэндокринологии (Порто, Португалия, 2020г), на 23 конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов (онлайн, 2021г), на IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, Россия, 2021г), на 24 конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов (Милан, Италия, 2022г).

### **Публикации.**

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.

### **Внедрение результатов работы.**

Результаты внедрены в работу отделений нейроэндокринологии и нейрохирургии ГБУ «НМИЦ эндокринологии», а также отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Основные положения работы легли в основу учебных пособий для специалистов на циклах дополнительного профессионального образования для врачей.

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, 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.



## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Введение

Вода является одним из ключевых компонентов человеческого тела и составляет примерно 50-60% от веса и делится на внутриклеточный и внутрисосудистый компоненты, разделенные проницаемыми для воды клеточными мембранами. Поскольку основной составляющей является внутриклеточная среда (около двух третей общего количества жидкости), то любые изменения водного баланса прежде всего влияют на клетки. Головной мозг – один из наиболее васкуляризированных органов за счет обширной сети капилляров, проходящих через субарахноидальное пространство в паренхиму, что делает его наиболее чувствительным к изменениям водного-электролитного равновесия. Астроциты, окружая капилляры, формируют гематоэнцефалический барьер, считавшийся непроницаемым до открытия аквапориновых каналов в этих клетках [153]. Аквапорин 4 регулирует выведение и поступление жидкости и, соответственно, объем головного мозга [143, 159], а также гомеостаз калия, возбудимость и проводимость сигналов нервной тканью [145].

Объем внутриклеточной жидкости влияет на внутриклеточное содержимое и размер клетки. Минимальные колебания ионного состава и размера нейронов существенно влияют на формирование и передачу нервных импульсов [194].

Гипоосмоляльность (гипонатриемия) и гиперосмоляльность (гипернатриемия) нередко могут стать следствием нарушения осмотического гомеостаза, вызванного различными факторами. Мозг особенно уязвим к нарушениям осмоляльности. Наиболее серьезные осложнения связаны с патологическими изменениями объема мозга: отек при гипоосмолярных состояниях и обезвоживание при гиперосмолярных [214].

Классические неврологические симптомы снижения осмоляльности крови, включая головные боли, тошноту, головокружение, и судороги в

тяжелых случаях, развиваются при снижении концентрации натрия крови до 120 ммоль/л, и обладают широкой вариабельностью, на которую в значительной степени влияет скорость изменения осмоляльности [104, 213]. Менее выраженные колебания осмоляльности плазмы также ассоциированы с неврологическими нарушениями, включая неустойчивость баланса и походки, ухудшение памяти и когнитивные расстройства, а при более выраженном снижении осмоляльности, вызывающей изменение объема клеток, возникают сонливость, снижение уровня сознания и мышечная слабость [114].

Повышение осмоляльности оказывает противоположный эффект [214]. Гиперосмолярность и гипернатриемия обычно возникают в результате гипотонических потерь жидкости, которые не компенсируются достаточным потреблением воды для поддержания гомеостаза жидкости в организме. Реже избыток NaCl при приеме внутрь или введении может вызвать гиперосмолярность. Хотя гиперосмолярность может развиваться в сочетании с широким спектром патологических процессов у людей всех возрастов, младенцы и пожилые люди особенно восприимчивы. Симптомы гиперосмолярных состояний являются следствием неврологической дисфункции, возникающей в результате клеточного обезвоживания, вызванного осмотическим движением воды из клетки в более гипертоническое внеклеточное пространство. Как и в случае с гипоосмоляльностью клинические проявления связаны как с тяжестью гиперосмолярности, так и со скоростью ее развития. Острая гипернатриемия начинается с вялости, слабости и раздражительности и может прогрессировать до судорог, а затем и комы. Тяжелые симптомы обычно возникают на фоне резкого повышения концентрации натрия в сыворотке более 158 ммоль/л. При острой гипернатриемии быстрое уменьшение объема мозга может вызвать разрыв мозговых вен, что приводит к очаговым внутримозговым и субарахноидальным кровоизлияниям и, возможно, необратимым неврологическим повреждениям [133, 177, 197]. Острая

гипернатриемия также может привести к демиелинизирующим поражениям головного мозга, подобным тем, которые связаны с чрезмерно быстрой коррекцией хронической гипонатриемии [48, 96].

Несмотря на то, что клетки обладают врожденной способностью менять объем при колебаниях внеклеточной осмоляльности, существует надежный механизм ее регуляции. Общее количество жидкости в организме остается стабильным, несмотря на значимые колебания потребления воды и различные пути ее потери, включая респираторные и гастроинтестинальные, испарение с кожи и выделение почками.

## **1.2. Центральная регуляция водно-солевого равновесия.**

### **1.2.1. Анатомические особенности гипоталамо-гипофизарной области.**

Гипоталамо-гипофизарная система является своеобразным «координационным центром» эндокринной системы, объединяя сигналы коры головного мозга, автономные сигналы и внешние раздражители. Она также регулирует работу периферических эндокринных желез, влияя на процессы роста, лактации и водно-электролитный баланс. Анатомия и уникальная система кровоснабжения гипоталамо-гипофизарной системы являются неотъемлемой частью ее функционирования. Пептидные гормоны гипоталамуса активны только в относительно больших концентрациях, которые достигаются в портальной системе гипофиза, тогда как в периферическом кровеносном русле отмечается крайне низкое их содержание вследствие разбавления и быстрого разрушения пептидазами [40].

Гипоталамус расположен в основании мозга над зрительным перекрестом и гипофизом. За счет расположения гипоталамуса в месте слияния с корой, мозжечком и стволом головного мозга большинство нейронов, содержащих релизинг-гормоны, расположены в области серобугорного ядра в передней части гипоталамуса. Афферентные проводящие пути к ядрам гипоталамуса идут от основания мозга, таламуса,

базальных ганглиев, коры головного мозга и обонятельного поля, эфферентные включают дорсальный продольный пучок, соединяющий гипоталамус с ретикулярной формацией основания мозга, и гипоталамо-нейрогипофизарный тракт, соединяющий паравентрикулярное и супраоптическое ядра, продуцирующие АДГ, с нервными окончаниями срединного возвышения и задней долей гипофиза.

Ножка гипофиза, соединяющая его со срединным возвышением, проходит через апертуру твердой мозговой оболочки, при этом сам гипофиз располагается в турецком седле ниже перекреста зрительных нервов. Гипофиз делится на переднюю и заднюю доли, каждая из которых имеет разный эмбриогенез, строение и функции. Передняя доля гипофиза – аденогипофиз – берет свое начало из кармана Ратке, а задняя – нейрогипофиз – из нейроэктодермы переднего мозга. С учетом расположения гипофиза, хирургический доступ к нему возможен не только транскраниально, но и через сфеноидальную кость. Аденогипофиз лишен прямого артериального кровоснабжения: его питает густая капиллярная сеть, содержащая как гипоталамические гормоны, так и гормоны, паракринные и аутокринные факторы, выделяемые самими клетками гипофиза. Венозное сплетение впадает в каменистые синусы, а затем соединяется с периферическим кровотоком через внутренние яремные вены. Таким образом, венозная кровь в каменистых синусах имеет относительно высокую концентрацию гормонов гипофиза и используется для катетеризации и забора проб при оценке тропных функций. В отличие от передней доли гипофиза, не имеющей нервных окончаний, задняя доля содержит аксоны и нервные окончания крупных нейронов, берущих начало в паравентрикулярных и супраоптических ядрах гипоталамуса. Кровоснабжение нейрогипофиза осуществляется нижней гипофизарной артерией, а отток крови происходит в нижние гипофизарные вены, поэтому вазопрессин и окситоцин высвобождаются непосредственно в системный кровоток.

Анатомическое и функциональное взаимодействие супраоптического, паравентрикулярного ядер и их афферентных связей важны для понимания физиологии и патофизиологии центральной регуляции водно-электролитного равновесия.

## **1.2.2. Антидиуретический гормон в регуляции водно-электролитного обмена.**

### **1.2.2.1. Синтез АДГ и его физиологическое действие.**

АДГ (вазопрессин) – высокоактивный эндогенный пептид, оказывающий влияние на широкий спектр биологических функций, в том числе, водный баланс, АД, функции тромбоцитов и терморегуляцию [95]. Вазопрессин является циклическим нанопептидом с изоэлектрической точкой рН 10,9 и дисульфидной связью между цистеиновыми радикалами в 1 и 6 положениях, что играет роль в осуществлении биологического эффекта [181]. Большая часть вазопрессина синтезируется крупными секреторными нейронами четырех ядер гипоталамуса: супраоптических и паравентрикулярных. Нервные окончания этих крупноклеточных нейронов оканчиваются в капиллярной сети задней гипофизарной артерии нейрогипофиза.

Ген вазопрессина располагается на 20 хромосоме [220] и состоит из 3 экзонов, кодирующих 145 аминокислотный модулярный полипептид, включающий в себя аминотерминальный сигнальный пептид, последовательность пептидов вазопрессина, вазопрессин-специфичный среднемолекулярный пептид, нейрофизин II и карбоксил-терминальный пептид, подвергающийся посттрансляционному гликозилированию (рис. 1.2.2.1).



Синтез предшественника вазопрессина (вазопрессин-нейрофизин II препрогормона) сопровождается значительным посттрансляционным процессингом. Концевой карбоксил-содержащий домен гликозилируется, а гормон-предшественник упаковывается в везикулы для дальнейшей регулируемой секреции, во время которой происходит его расщепление, и везикулы мигрируют по крупноклеточным нейронам к терминальным нервным окончаниям задней доли гипофиза. Этот последовательный процесс завершается накоплением зрелого гормона, нейрофизина II и С-терминального гликопептида, копептина, в секреторных гранулах задней доли гипофиза [178]. Вазопрессин и нейрофизин II высвобождаются в эквимольных количествах в ответ на возрастание количества нервных импульсов от вазопрессинэргических нейронов. Синтез и накопление вазопрессина в нейрогипофизе продолжаются около 2 часов, а период полужизни составляет всего 5-15 мин [118]. Считается, что в системном кровотоке циркуляция осуществляется без связывания с белками плазмы, но вазопрессин соединяется со специфическими рецепторами тромбоцитов [37]. Инактивация вазопрессина обеспечивается несколькими циркулирующими и эндотелиальными пептидазами – вазопрессиназами печени и почек.

Эффекты вазопрессина реализуются посредством связывания с сопряженными с G-протеином рецепторами 3 типов, расположенных в плазматической мембране клеток-мишеней –  $V_1$ - $V_3$  [8, 170, 233] (таблица 1.2.2.1).

**Таблица 1.2.2.1.** Локализация и эффект рецепторов вазопрессина

Рецептор	Локализация	Эффект
$V_{1a}$	Гладкомышечные клетки сосудов	Вазоконстрикция
	Кардиомиоциты	Положительная инотропия/митогенный эффект
	Тромбоциты	Стимуляция агрегации тромбоцитов
	Гепатоциты	Гликолиз
	Миометрий	Сокращение матки
	Кора головного	Регулируют экспрессию

	мозга	церебрального аквапорина-1
$V_{1b}$ ( $V_3$ )	Передняя доля гипофиза	Секреция адренокортикотропного гормона и $\beta$ -эндорфина
$V_2$	Собираательные трубочки почек	Появление аквапорина -2 водных каналов в апикальной мембране. Индукция синтеза аквапорина-2. Реабсорбция свободной воды
	Эндотелий сосудов	Стимуляция секреции фактора фон Виллебранда и фактора VIII
	Гладкомышечные клетки сосудов	Вазодилатация

Рецепторы вазопрессина кодируются различными генами, отличаются по содержанию в тканях, передаче сигнала и функции.  $V_1$  рецепторы расположены в сосудистом русле, миометрии и тромбоцитах,  $V_3$  в основном экспрессируются гипофизом, а  $V_2$  – в дистальных канальцах и собирательных трубочках почек и в эндотелии.

Основной физиологический эффект вазопрессина у человека – регуляция резорбции воды в почках. Дистальный отдел нефрона проходит через высоко осмолярную среду почечного интерстиция к собирательной трубочке. Селективные вазопрессин зависимые водные каналы – аквапорины – в клеточной мембране дистального отдела нефрона обеспечивают движение воды под воздействием осмолярного градиента из просвета собирательной трубочки в интерстиций почки и дальнейшую экскрецию концентрированной мочи [216]. Аквапорины представляют собой высокоселективные водные каналы, которые обеспечивают двунаправленное энергонезависимое движение молекул воды через липофильные клеточные мембраны. Семейство аквапоринов состоит из трех подгрупп: первая – так называемые «чистые» водные каналы (аквапорины 0, 1, 2, 4, 5, 6 и 8), вторая – акваглицеропорины (аквапорины 3, 7, 9 и 10), которые способствуют диффузии глицерина, мочевины и некоторых монокарбоксилатов, и третья –



так называемые супер-аквапорины (аквапорины 11 и 12), которые присутствуют в цитоплазме [107, 216].

В мозге грызунов аквапорины 1, 4 и 9 имеют отношение к заболеваниям головного мозга. Аквапорины 1 и 4 обладают высокой водопроницаемостью и, скорее всего, связаны с посттравматическим цитотоксическим отеком головного мозга, но лежащие в основе патофизиология и их регуляция до сих пор недостаточно изучены [170]. Различные виды аквапоринов были обнаружены во многих анатомических структурах. Аквапорины 1-4 и аквапорины 6-8 определяются в почках [106, 216]; аквапорин 1 синтезируется на апикальной и базолатеральной мембране проксимальных канальцев и нисходящей части петли Генле для осуществления изотонического движения жидкости, мутации в гене аквапорина 1 приводят к нефрогенному несахарному диабету [106, 129]. Аквапорин 2 экспрессируется на люминальной поверхности клеток собирательной трубочки и отвечает за вазопрессин зависимый транспорт воды из просвета нефрона в клетки собирательной трубочки. Синтез аквапорина 2 зависит от вазопрессина: активация  $V_2$  рецепторов в клетках собирательных трубочек увеличивает экспрессию гена и миграцию ранее синтезированных белков аквапорина 2 к люминальной мембране, где его мономеры соединяются в функциональный гомотетрамерный водный канал. Аквапорин 3 расположен в базолатеральной мембране основных клеток коры и наружного мозгового вещества собирательных трубочек и регулируется жаждой, вазопрессином и альдостероном. Аквапорин 4 в основном распределяется в базолатеральной мембране основных клеток медуллярного сегмента собирательных трубочек. Протеинкиназа C и дофамин, а не вазопрессин, влияют на фосфорилирование аквапорина 4, чтобы регулировать проницаемость для воды. Аквапорин-3 и аквапорин 4 могут экспортировать воду, поступающую в цитоплазму, через аквапорин 2. Следует отметить, что аквапорин 3 также способствует транспорту глицерина и перекиси водорода через клеточную мембрану, что регулирует

серию внутриклеточных сигналов и влияет на клеточные функции, такие как пролиферация клеток, апоптоз и миграция [81].

Вазопрессин в почках также снижает скорость кровотока в мозговом веществе и стимулирует транспорт мочевины из дистальных отделов собирательной трубочки в интерстиций, как и перенос натрия в интерстиций почки из восходящей части петли Генле. Данные механизмы помогают созданию и поддержанию гипертоничности почечного интерстиция, необходимой для вазопрессин-зависимой резорбции воды [85].

Влияние вазопрессина на сердечно-сосудистую систему опосредуется через  $V_1$  рецепторы. Вазопрессин – активное сосудосуживающее вещество, хотя значимое влияние на системное АД он может оказывать только в значительно более высоких, стрессовых, концентрациях в плазме, нежели чем те, которые образуются физиологически [24].

Влияние вазопрессина на продукцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом опосредовано кортикотроф-специфичными  $V_3(V_{1b})$  рецепторами [160, 196]. Аксоны крупноклеточных нейронов паравентрикулярных ядер, экспрессирующих вазопрессин и кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), заканчиваются в гипофизарно-портальной системе, питающей заднюю долю гипофиза. Сам по себе вазопрессин – слабый секретогон для АКТГ, но его эффект может быть усилен синергитическим влиянием КРГ. Вазопрессинергические нервные волокна, как и рецепторы вазопрессина, распространены по всей нервной системе за пределами нейрогипофиза, что позволяет вазопрессину влиять на социальное поведение и другие психические процессы, как было показано в исследованиях на грызунах [38].

#### **1.2.2.2. Регуляция секреции вазопрессина.**

Способность к осмочувствительности является определяющей для регуляции водного гомеостаза [193]. Осмозависимая регуляция продукции вазопрессина опосредована сенсорными афферентными импульсами,

возникающими в терминальной пластинке [52, 108], отграниченной от супраоптического и паравентрикулярного ядер, где за счет незамкнутости гематоэнцефалического барьера клетки подвержены осмолярному воздействию системного кровотока, способны улавливать изменения осмолярности плазмы и реагировать на них комплексом нервных импульсов [221]. Гиперосмолярное состояние вызывает деполяризацию мембраны осморорецепторов, при этом уменьшение объема нейронов сосудистого тельца терминальной пластинки, обусловленное дегидратацией или отрицательным аспирационным давлением, стимулирует активацию клеток посредством сигналов ваниллоидных рецепторов 1 типа [52, 123]. Значение клеточного объема в нейрональной активации может объяснить, почему неэффективные осмоли, проникающие через клеточную мембрану, такие как мочевины и глюкоза, не влияют на осморорецепторы [52].

От терминальной пластинки осмотические сигналы передаются по проводящим путям к вазопрессинэргическим нейронам супраоптического ядра гипоталамуса. Предсердный натрийуретический пептид может оказывать пресинаптическое влияние и ингибировать эти сигналы [132]. Крупноклеточные нейроны экспрессируют рецепторы к вазопрессину, а их дендриты также способны к высвобождению вазопрессина. Высвобождение вазопрессина из дендритов может играть важную роль в итоговом контроле продукции вазопрессина крупноклеточными нейронами как посредством короткого пути саморегуляции, так и за счет влияния на возбуждающие афферентные импульсы [109, 127].

Увеличение осмолярности плазмы оказывает наиболее существенное влияние на высвобождение вазопрессина. Тогда как в норме концентрация вазопрессина составляет 0,5-5 пг/мл натощак у индивидуумов с эуволемией [55], минимальный рост уровня осмолярности плазмы (не более 2%) вызывает раздражение осморорецепторов и высвобождение вазопрессина с трехкратным увеличением его содержания. Данный процесс регулируется двумя ключевыми факторами [35, 176]: осмотический порог для

высвобождения вазопрессина и чувствительность осморегуляторных механизмов, связывающих показатели осмоляльности плазмы с высвобождением вазопрессина. Пороговые значения осмоляльности плазмы, после которого начинается рост концентрации вазопрессина, несмотря на возможные индивидуальные вариации, остаются неизменными при повторных исследованиях у одних и тех же индивидуумов [155, 210]. Существуют исключения в традиционных взаимосвязях между осмоляльностью и концентрацией вазопрессина плазмы крови: быстрое увеличение уровня осмоляльности вызывает патологически усиленный ответ со стороны вазопрессина. Пороговые значения для секреции вазопрессина снижаются при беременности, в лютеиновой фазе менструального цикла и у пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников [68]. Базальная концентрация вазопрессина увеличивается с возрастом, и ответ на осмотическую стимуляцию растет [36].

Барорецепторная регуляция продукции вазопрессина начинается с периферических рецепторов высокого и низкого давления. Рецепторы натяжения атриовентрикулярной зоны и поллой вены создают ингибирующие эффекты на высвобождение вазопрессина под влиянием увеличения объема. Афферентные нервные импульсы передаются с помощью IX и X пар черепных нервов и дорсомедиального продолговатого мозга. Ингибирующие афферентные влияния, возникающие в барорецепторах при повышении АД, передаются теми же путями и сливаются в супраоптическом ядре, которое может оказывать влияние на объем жидкости [62]. Разрывы в восходящем барорегуляторном проводящем пути приводят к повышению концентрации вазопрессина в плазме крови, подтверждая значимость данного ингибирующего пути [95].

Барорецепторы сердца и сонных артерий и рецепторы юктагломерулярного аппарата являются сенсорами общего объема жидкости тела [64]. Снижение объема циркулирующей крови и АД являются триггерами для автономного и эндокринного каскада реакций, включающего

и высвобождение вазопрессина [33, 99]. Этот ответ может быть изменен множеством нейрогуморальных влияний: предсердный натрийуретический пептид ингибирует, а норэпинефрин усиливает высвобождение вазопрессина. Осмотические пороговые значения снижаются до нормы и ниже при гиповолемии, а если гиповолемия прогрессирует, неосмотическое высвобождение вазопрессина может продолжаться, несмотря на значимую гипонатриемию [76]. Так, сердечно-сосудистая недостаточность ассоциирована с высвобождением вазопрессина в концентрациях, в 100 раз превышающих нормальные значения [56]. Предположительно, такие высокие концентрации вазопрессина необходимы для увеличения систолического АД, а не антидиуретического эффекта. Поскольку высвобождение вазопрессина в больших количествах приводит к быстрому истощению его запасов, при том, что его продукция требует времени, истощение запасов вазопрессина считается одним из механизмов физиологии шока [192]. Исследования на животных с использованием кровотечений и переливаний крови показали, что изменения объема циркулирующей крови находятся в тесной связи с уровнем осмоляльности плазмы и вазопрессина [169]: при любом исходном уровне осмоляльности кровотечение способствует повышению содержания вазопрессина, тогда как переливание крови – снижению. Данные исследования показали связь кровотечения и переливания крови с изменением давления в левом предсердии, а не с АД.

Высвобождение вазопрессина стимулируется большим количеством физиологических и патофизиологических триггеров, включая тошноту, нейрогликопению, лапаратомию [34, 211], дофамин, боль, гипоксию и ацидоз [39, 93]. Множество факторов, таким образом, может быть связано с высоким уровнем вазопрессина в плазме после хирургических вмешательств и при предрасположенности к гипонатриемии. Продукция вазопрессина увеличивается и за счет системных иммунных стрессовых факторов и медиаторов, в том числе, гистамина и бактериальных липополисахаридов [112].

### **1.2.3. Жажда в регуляции водно-солевого равновесия.**

Сложные интегрированные нервные и нейрогуморальные пути, регулирующие жажду и питьевое поведение, являются ключевыми компонентами в поддержании гомеостаза водного обмена. Исследования с использованием нейровизуализации позволили локализовать центр жажды в передней стенке левого желудочка, передней поясной коре, извилине гиппокампа, островке головного мозга и мозжечке [135]. Эти отделы мозга также участвуют в ряде комплексных реакций, в том числе, эмоциональном поведении и мышлении, что может объяснить, почему чувство жажды, помимо физиологических потребностей, так сильно связано с социальными и поведенческими аспектами.

Механизмы осморегулируемого высвобождения вазопрессина и возникновения жажды очень похожи – основным стимулом для жажды является повышение уровня осмоляльности. Существует линейная зависимость между жаждой и осмоляльностью плазмы в физиологическом диапазоне: пороговое значение осмоляльности для возникновения жажды традиционно считалось превышающим таковое для высвобождения вазопрессина примерно на 5 мОсм/кг, хотя есть и указания на совпадающие пороговые значения [208].

Более высокое пороговое значение для жажды позволяет регулировать экскрецию воды почками с помощью вазопрессина без необходимости постоянного приема жидкости. В ответ на увеличение осмоляльности осморецепторы сосудистого органа и терминальной пластинки посылают импульсы к островку головного мозга и поясной извилине коры посредством нескольких медиально расположенных ядер таламуса, стимулируя жажду [91].

При питье происходит резкое снижение жажды, что соответствует быстрому снижению концентрации вазопрессина в крови. Это падение непропорционально изменению осмоляльности плазмы и предполагает прямую, неосмотически зависимую реакцию [209] за счет активации

периферических осморецепторов, расположенных в гастроинтестинальном тракте и портальной венозной системе [119].

Как и высвобождение вазопрессина, жажда может быть стимулирована уменьшением внеклеточного объема посредством чувствительных к объему рецепторов левого предсердия и восходящих импульсов блуждающего нерва: гемодинамические расстройства при кровотечениях являются потенциально дипсогенными [179, 200]. Жажда на поле боя легендарно и печально известна у солдат, истекающих кровью и просящих воды. Периферическое и центральное [134] влияние мощного дипсогена ангиотензина II является ключевым компонентом комплексной поведенческой и сердечно-сосудистой реакции на уменьшение объема [131] за счет активации ренин-ангиотензиновой системы [161].

#### **1.2.4. Совместное влияние жажды и вазопрессина.**

Вместе осморегулируемые механизмы стимуляции жажды и секреции вазопрессина поддерживают осмоляльность плазмы в узких физиологических пределах 284-295 ммоль/л. При осмоляльности плазмы выше 284 ммоль/л (осмотический порог для высвобождения вазопрессина) концентрация вазопрессина в плазме крови повышается линейным образом с параллельным увеличением осмоляльности мочи и снижением потери воды почками. При осмоляльности плазмы более 295 ммоль/л концентрации вазопрессина плазмы в диапазоне 3-4 пмоль/л обеспечивают максимальный антидиурез. Хотя дальнейшее повышение осмоляльности плазмы приводит к большему высвобождению вазопрессина, сопутствующего увеличения реабсорбции воды почками не происходит, и обезвоживания можно избежать за счет усиления чувства жажды и последующего поступления жидкости [208].

Потребление жидкости должно быть достаточным для возвращения осмоляльности плазмы к концентрациям, при которых почечная экскреция воды снова может регулироваться изменениями секреции вазопрессина. Если

объемы жидкости превышают те, которые требуются для восстановления осмоляльности, секреция вазопрессина подавляется до очень низких концентраций (0,3 пмоль/л), при которых почки способны выделять 15-20 л мочи за 24 часа. Дальнейшее потребление жидкости в объемах, превышающих это значение, приводит к прогрессирующему снижению осмоляльности плазмы.

### **1.3. Гипонатриемия.**

Гипонатриемия, даже легкая, связана с повышенной смертностью как у госпитализированных, так и у амбулаторных пациентов [65, 74, 90, 122, 218, 219], при этом нормализация концентрации натрия связана со снижением смертности [54].

Симптомы, непосредственно связанные с гипонатриемией, в первую очередь возникают при остром и значимом снижении концентрации натрия в сыворотке крови и отражают неврологическую дисфункцию, вызванную отеком головного мозга [133, 177, 197, 199], когда снижение осмоляльности сыворотки создает градиент, способствующий проникновению воды в клетки. Вызванный гипонатриемией отек мозга возникает в основном при быстром снижении концентрации натрия в сыворотке крови, обычно менее чем за 24 часа [23, 133], как это чаще всего происходит у послеоперационных пациентов, получающих большое количество гипотонической жидкости, и у пациентов с водной интоксикацией на фоне первичной полидипсии или гипонатриемии, связанной с физической нагрузкой [142].

Гипонатриемия почти всегда связана с гипоосмоляльностью, и именно падение осмоляльности плазмы способствует поступлению воды в клетки и возможному развитию отека мозга. Однако существует несколько состояний, в которых гипонатриемия связана с нормальной или высокой осмоляльностью сыворотки крови. При псевдогипонатриемии и осмоляльность сыворотки, и концентрация натрия в воде плазмы являются нормальными, а клиническая симптоматика не развивается. У таких



пациентов наблюдается либо гиперпротеинемия, либо гиперлипидемия, на фоне которых доля воды в плазме снижается, при этом концентрация натрия на литр воды в плазме крови является нормальной, хотя концентрация натрия на литр плазмы снижается. Осмоляльность плазмы является нормальной, поскольку осмометры измеряют активность растворенных веществ. При умеренной или прогрессирующей почечной недостаточности или при интоксикации этанолом пациенты с гипонатриемией могут иметь более высокую осмоляльность, чем соответствующая концентрация натрия, из-за наличия мочевины или этанола – неэффективных осмолей – во внеклеточной жидкости. Также у пациентов с декомпенсацией сахарного диабета осмоляльность сыворотки крови обычно повышена. В отличие от мочевины, глюкоза является эффективным осмолем, поскольку не проникает свободно в клетки. Увеличение эффективной осмоляльности сыворотки тянет воду из клеток и снижает содержание натрия за счет разбавления, но данный эффект может быть частично сглажен потерями жидкости связанных с глюкозурией на фоне осмотического диуреза.

### **1.3.1. Клинические проявления гипонатриемии.**

Тяжесть симптомов у пациентов с острой гипонатриемией обычно отражает выраженность гипергидратации головного мозга, которая, в свою очередь, связана со степенью гипонатриемии [177]. Основные клинические проявления острой гипонатриемии включают [142, 177, 197] тошноту и недомогание, которые являются самыми ранними признаками и могут развиваться при снижении концентрации натрия в сыворотке крови менее 125-130 ммоль/л, а также – головную боль, вялость, помутнение сознания и, в конечном итоге, судороги, кому и остановку дыхания при содержании натрия менее 115-120 ммоль/л. Острая гипонатриемическая энцефалопатия обратима, но могут развиваться и постоянные неврологические нарушения или даже смерть [142].

Степень отека мозга и, следовательно, тяжесть неврологических симптомов значительно меньше при хронической гипонатриемии [117, 177]. Адаптация головного мозга происходит в два основных этапа: отек мозга повышает интерстициальное гидравлическое давление, создавая градиент для перемещения внеклеточной жидкости из мозга в спинномозговую жидкость [136], затем клетки мозга намеренно теряют растворенные осмотически активные вещества, что приводит к перемещению воды из клеток и уменьшению отека мозга [117, 133, 136, 199, 215]. Внутриклеточный калий быстро выходит из клеток через катионные каналы клеточной мембраны, активирующиеся при увеличении объема клеток. Впоследствии органические осмотически активные растворенные вещества (называемые органическими осмолитами) теряются через активируемые изменением размеров клеток мембранные каналы, которые также транспортируют хлориды и другие анионы [133, 199]. Существенное истощение органических осмолитов мозга происходит в течение 24 часов, а дополнительные потери происходят в течение двух-трех дней из-за снижения синтеза и поглощения растворенных веществ. Эти процессы обратимы при коррекции гипонатриемии [133, 199], однако обратное всасывание растворенных веществ клетками мозга происходит медленнее, чем их потери при развитии гипонатриемии.

Механизмы адаптации головного мозга обеспечивают бессимптомное течение у пациентов с хронической гипонатриемией, несмотря на концентрацию натрия в сыворотке крови ниже 120 ммоль/л, а при наличии жалоб – неспецифичны [154, 166, 197]: усталость, тошнота, рвота, головокружения, нарушения походки, нарушения памяти, спутанность сознания, летаргия, мышечные судороги. Легкая (и зачастую бессимптомная) или умеренная гипонатриемия связана с увеличением риска падений и переломов у пожилых [174]: помимо более высокого риска падений увеличивается частота остеопороза [202, 232], которая может быть обусловлена потерей натрия костной тканью. При этом коррекция гипонатриемии улучшала результаты тестов на время реакции и походку,

эффект был выраженным среди пациентов старше 65 лет, но не среди людей более молодого возраста [173].

Механизмы адаптации клеток головного мозга к гипонатриемии создают потенциальную проблему, когда уровень натрия в сыворотке крови корректируется слишком быстро – в этом случае повышение концентрации натрия может привести к синдрому осмотической демиелинизации (также называемому центральным понтиновым миелинолизом). Постепенное же повышение уровня натрия связано со значительным улучшением психического здоровья, данный эффект отмечался только у пациентов с концентрацией натрия в сыворотке крови от 120 до 129 ммоль/л, но не при коррекции легкой гипонатриемии (от 130 до 134 ммоль/л) [184].

### **1.3.2. Этиология гипонатриемии.**

Гипонатриемия может быть вызвана одним из двух потенциальных нарушений обмена жидкости: разведение потребляемой водой или снижение содержания электролитов из-за их потерь и избытка жидкости. Гипонатриемия разведения характеризуется нормальным (эуволемическим) или увеличенным (гиперволемическим) объемом внеклеточной жидкости, тогда как гипонатриемия истощения обычно характеризуется снижением объема внеклеточной жидкости (гиповолемическая). Гипонатриемия разведения может возникнуть при непосредственном нарушении механизмов осморегуляции, таких как СНС АДГ, или как результат увеличения объема внеклеточной жидкости, например, при состояниях, сопровождающихся вторичным гиперальдостеронизмом, таких как сердечная недостаточность, цирроз печени или нефротический синдром. Среди пациентов, находящихся на стационарном лечении, наиболее частыми вариантами снижения натрия в сыворотке являются эу- и гиповолемическая гипонатриемия [60, 61].

Эуволемическая гипонатриемия возникает из-за увеличения общего количества жидкости на фоне нормального или низконормального содержания натрия и наиболее часто она вызвана СНС АДГ [58, 60]. СНС

АДГ был описан Bartter и Schwartz [186] в рамках группы нарушений, включавших гипонатриемию, клиническую эуволемию, неадекватно сконцентрированную мочу и натрийурию. При этом уровень АДГ в плазме не подавлен, несмотря на нормальную или сниженную осмоляльность плазмы [175], что может быть результатом эктопической опухолевой продукции АДГ или неосмотической стимуляции его эндогенного высвобождения гипофизом, как при стимуляции вазопрессорных нейронов: гиповолемию, гипотензия, ангиотензин II, тошнота, гипоксия, гиперкапния, гипогликемия, стресс, физическая активность. СНС АДГ часто провоцирует развитие гипонатриемии у пациентов с сопутствующей патологией [147], наиболее часто – у пациентов нейрохирургического профиля [190, 191]. СНС АДГ может развиваться на фоне множества различных заболеваний, нарушающих нормальные механизмы регуляции секреции вазопрессина, включая пневмонии и другие инфекции легких, торакальные и экстраторакальные опухоли, разнообразные расстройства ЦНС, послеоперационные состояния, ВИЧ и применение различных лекарственных средств. Несмотря на множество известных причин СНС АДГ, гипонатриемия часто возникает на фоне идиопатического варианта у пациентов старшей возрастной группы.

Гиповолемическая гипонатриемия, возникающая при синдроме церебральной потери соли, характеризуется потерей натрия почками и сопутствующей потерей внеклеточной жидкости [128, 137]. Синдром церебральной потери соли впервые был описан Peters и соавт. в 1950г. [162]: были опубликованы клинические наблюдения трех пациентов с неврологическими нарушениями, у которых обнаружилась потеря натрия почками, но наличие церебральной потери соли было под вопросом после публикаций по поводу СНС АДГ в 1957г Schwartz и соавт [186], длительное время данное состояние считалось частью СНС АДГ. В течение последующих лет данный синдром расценивался как состояние, являющееся частью СНС АДГ, или его существование не признавалось, однако в настоящее время рассматривается как совершенно отдельная патология [191].

Механизм связи церебральной патологии и потери солей почками мало изучен. Наиболее вероятно, в процесс вовлечено нарушение проведения нервного импульса в почках и/или центрального высвобождения циркулирующих натрийуретических факторов [137].

### **1.3.3. Диагностика и лечение гипонатриемии.**

Существует большое количество алгоритмов обследования для дифференцировки различных форм гипонатриемии, т.к. тщательное выявление причин ее развития является ключом к успешному лечению. Определяется объем жидкости, уровень осмоляльности и натрия с исключением псевдогипонатриемии, осмоляльности мочи и выделение натрия почками [58].

Острая гипонатриемия с проявлениями тяжелых неврологических расстройств является жизнеугрожающим состоянием и должна лечиться незамедлительно путем введения гипертонических растворов, обычно 3% (содержание натрия 513 ммоль/л). Инфузии гипертонического раствора используются в условиях стационара. Для расчета скорости введения гипертонического раствора предлагаются различные формулы [23], наиболее простой является такая: вес пациента (кг) x целевая скорость коррекции (ммоль/л/час) = скорость введения 3% раствора NaCl (мл/ч). К сожалению, до сих пор не существует консенсуса по адекватной скорости введения 3% раствора NaCl, и есть сомнения насчет его использования при хронической гипонатриемии, так как это может спровоцировать слишком быструю коррекцию уровня натрия и привести к развитию синдрома осмотической демиелинизации [197]. Тем не менее, введение гипертонического раствора остается методом выбора для пациентов с тяжелыми неврологическими нарушениями.

Подходящая стратегия ведения пациентов с эволемической гипонатриемией начинается от ограничения потребления жидкости до фармакологической коррекции баланса жидкости [61], однако, препараты,

используемые для коррекции гипонатриемии, не зарегистрированы в РФ. Часто просто прекращения лечения, вызвавшего гипонатриемию, достаточно для обратного ее развития. Ограничение потребления жидкости – наиболее часто рекомендуемое и наименее исполняемое лечение при хронической гипонатриемии из-за его плохой переносимости по причине возникновения жажды. При наличии СНС АДГ обычно потребление жидкости ограничивают до 500-1000 мл/сут, некоторые рекомендуют ограничение потребления на 500 мл меньше суточного диуреза на начальном этапе [175].

Метод выбора для лечения гиповолемической гипонатриемии – введение изотонического раствора (с содержанием натрия 154 ммоль/л) с целью возмещения объема внеклеточной жидкости и обеспечения адекватной перфузии тканей [58, 61]. Аналогичное начало лечения также возможно для пациентов с клиническими признаками эуволемии. Однако данный вид лечения не эффективен при гипонатриемии разведения, в том числе при СНС АДГ [186], и при продолжении введения изотонического раствора пациентам с эуволемией может усугубить течение гипонатриемии [82] и спровоцировать водную интоксикацию. Флудрокортизон, сильнодействующий минералокортикоид, применяется для лечения синдрома церебральной потери соли в дозах 0,1-1 мг/сут. Его эффект достигается через стимуляцию реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах, что приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости. При использовании флудрокортизона у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями отмечалась меньшая натрийурия и равновесие солевого баланса достигалось быстрее [141]. Наиболее часто встречающийся побочный эффект – гипокалиемия: более чем у 73% пациентов [141]. Положительный эффект от применения минералокортикоидов при хронической гипонатриемии показан на небольшой группе пациентов старшего возраста [94]. Однако в дальнейших исследованиях не отмечалось выраженного эффекта применения минералокортикоидов у пациентов с СНС АДГ и возникал риск возникновения избытка жидкости и артериальной гипертензии.

Препараты деметоциклина, карбоната лития и мочевины ранее использовались для лечения гипонатриемии. Однако все эти виды лечения, хоть и эффективные при определенных обстоятельствах, не оптимальны по разным причинам, включая ответ пациентов, непереносимость из-за побочных эффектов или токсичность. Но наиболее значимый недостаток всех возможных методов лечения, за исключением деметоциклина, – отсутствие воздействия на непосредственную причину большинства гипонатриемий разведения, а именно неадекватное повышение содержания АВП. Антагонисты V<sub>2</sub>-рецепторов вазопрессина, прицельно блокирующие АВП-опосредованную активацию рецепторов, были одобрены FDA (Food and Drug Administration, США) и EMA (European Medicines Agency) для лечения эуволемической и гиперволемической гипонатриемии [61, 78] и в настоящее время активно используются в клинической практике во многих странах. В РФ данная группа препаратов не зарегистрирована и не может применяться.

#### **1.4. Гипернатриемия.**

Гипернатриемия – противоположность гипонатриемии [133, 177, 197, 199], когда повышение концентрации натрия в сыворотке крови и осмоляльности провоцирует отток воды из клеток мозга. При острой гипернатриемии быстрое уменьшение объема мозга может вызвать разрыв мозговых вен, что приводит к очаговым внутримозговым и субарахноидальным кровоизлияниям и, возможно, необратимым неврологическим повреждениям [44, 133, 177, 197]. Острая гипернатриемия также может привести к демиелинизирующим поражениям головного мозга, подобным тем, которые связаны с чрезмерно быстрой коррекцией хронической гипонатриемии [48, 96, 212]. Как и гипонатриемия, гипернатриемия, даже если она протекает в легкой форме, связана с повышенными заболеваемостью и смертностью [121].

### **1.4.1. Клинические проявления гипернатриемии.**

Клинические проявления острой гипернатриемии начинаются с вялости, слабости и раздражительности и могут прогрессировать до судорог, а затем и комы. Тяжелые симптомы обычно возникают на фоне резкого повышения концентрации натрия в сыворотке более 158 ммоль/л, а значения выше 180 ммоль/л связаны с высоким уровнем смертности [138]. Адаптация клеток головного мозга к гипернатриемии начинается с перемещения воды из спинномозговой жидкости в мозг и увеличением интерстициального объема [133, 168], затем происходит поглощение клетками растворенных веществ с притяжением жидкости в клетки для восстановления объема [84, 124, 133]. За перемещением внутрь клеток солей натрия и калия следует последующее накопление осмолитов – миоинозитола, глутамина, глутамата и таурина [84, 124, 164]. Церебральная адаптация при гипернатриемии имеет два важных клинических последствия: хроническая гипернатриемия (которая определяется как гипернатриемия, сохраняющаяся более суток) с гораздо меньшей вероятностью вызывает неврологические симптомы. Оценка симптоматики часто затруднена, поскольку большинство пациентов имеют сопутствующие неврологические заболевания.

Не было показано, что быстрая коррекция гипернатриемии имеет неблагоприятные последствия у взрослых [49, 198], и страх перед отеком мозга из-за чрезмерно быстрой коррекции гипернатриемии, о котором сообщалось только у младенцев [89], не должен препятствовать интенсивной регидратации взрослых с острой гипернатриемией, которые подвержены риску развития осмотической демиелинизации или кровоизлияния в мозг из-за отсутствия терапии. В отличие от гипонатриемии, у пациентов с гипернатриемией существует небольшой риск непреднамеренной чрезмерной коррекции, но при этом часто назначаемое лечение не адекватно [32, 197].

### **1.4.2. Этиология гипернатриемии.**

Существует три механизма, за счет которых может возникнуть гипернатриемия: чрезмерная потеря жидкости, которая является наиболее



распространенной причиной, потеря воды в клетках и перегрузка натрием. Однако стойкая гипернатриемия не развивается у пациентов, находящихся в сознании, не имеющих расстройства чувства жажды и на фоне свободного питьевого режима.

Транзиторная гипернатриемия при уменьшении внутриклеточной жидкости (концентрация натрия в сыворотке крови может повышаться на 10-15 ммоль/л за несколько минут) может быть вызвана тяжелой физической нагрузкой или судорогами, спровоцированными электрошоком [69, 125]. Концентрация натрия в этих случаях возвращается к норме в течение 5-15 минут после прекращения физической нагрузки или судорожной активности.

Острая и часто выраженная гипернатриемия (концентрация натрия плазмы может превышать 200 ммоль/л) может быть вызвана введением гипертонических растворов натрия. Примеры включают случайное или неслучайное отравление солью у младенцев и маленьких детей, инфузию гипертонического бикарбоната натрия для лечения метаболического ацидоза, введения гипертонического физиологического раствора пациентам с черепно-мозговой травмой, орошения эхинококковых кист, системной абсорбции гипертонического физиологического раствора, вводимого внутриматочно при прерывании беременности, и массивного приема соли [111, 138, 163].

Потери жидкости, не содержащей растворенных веществ, при отсутствии восполнения приводят к повышению концентрации натрия в сыворотке крови. Среди причин потери воды без электролитов – кожные, желудочно-кишечные и диуретические [177]. Испарение жидкости с кожи может быть как незаметным (трансэпидермальное путем диффузии), так и ощутимым (пот) и важно для терморегуляции. В нормальных условиях объем пота у взрослых составляет примерно от 500 до 700 мл/сут и резко увеличивается при повышении температуры, физических нагрузках и воздействии высоких температур. Пот выводится из внеклеточной жидкости, и большая часть натрия затем выводится потовыми железами. Нормальная

средняя концентрация натрия в поте составляет приблизительно 38-45 ммоль/л [29, 185]. По мере увеличения скорости выделения пота повышается концентрация натрия в сыворотке крови, поскольку пот является гипотоничным по отношению к плазме [185, 188]. Выделение жидкости как из верхних, так и из нижних отделов желудочно-кишечного тракта может привести к гипернатриемии при ограниченном потреблении воды. Желудочный секрет и секрет тонкого кишечника при выделении с рвотными массами или по дренажу гипоосмоляльны по отношению к плазме, аналогично осмотическим диареям способствуют развитию гипернатриемии. При секреторной диарее (с концентрацией электролитов сопоставимой с таковой плазмы), потери жидкости напрямую не влияют на уровень натрия сыворотки крови.

Избыточный диурез может привести к гипернатриемии при отсутствии восполнения жидкости, что чаще всего наблюдается у пациентов с несахарным диабетом или осмотическим диурезом. Снижение высвобождения антидиуретического гормона или резистентность почек к его действию (центральный и нефрогенный несахарный диабет, соответственно) приводит к выделению больших количеств неконцентрированной мочи. Так как у большинства пациентов с несахарным диабетом не нарушен механизм формирования чувства жажды [207], то заболевание проявляется полиурией и полидипсией в сочетании с высоко нормальным уровнем натрия в сыворотке крови, необходимым для стимуляции жажды. Выраженная гипернатриемия может возникать у пациентов с несахарным диабетом с патологией центра жажды, а также у детей младшего возраста, не имеющих доступа к воде, у пациентов в послеоперационном периоде с недиагностированным несахарным диабетом и у пожилых пациентов с несахарным диабетом на фоне приема препаратов лития [2, 130, 171, 172]. Отсутствие восполнения потерь жидкости у пациентов с несахарным диабетом может привести к быстрому развитию гипернатриемии и

осмотической демиелинизации, аналогичной быстрому повышению уровня натрия в сыворотке крови у пациентов с хронической гипонатриемией [187].

В случае наличия патологии центра жажды (гипо- или адипсии) гипернатриемия может развиваться и при отсутствии повышенных потерь жидкости [59, 177]. Патология центра жажды с сопутствующим несахарным диабетом или без него может наблюдаться при различных врожденных и приобретенных поражениях центральной нервной системы, наиболее распространенными из которых являются септооптическая дисплазия, герминома, разрыв аневризмы передней сообщаемой артерии Виллизиевого круга, краниофарингиома и саркоидоз центральной нервной системы [2, 57, 59, 130]. При этом пациенты могут не проявлять признаков жажды, даже когда осмоляльность сыворотки превышает 330 мосмоль/кг [110]. Обязательного питья обычно достаточно для поддержания нормальной концентрации натрия в сыворотке крови, но при наличии сопутствующего центрального несахарного диабета необходимо соответствующее лечение. Большинство таких пациентов бессимптомны, поскольку гипернатриемия носит хронический характер.

Описано сочетание несахарного диабета с патологией центра жажды и наличием аутоантител к каналам натрия чувствительных рецепторов гипоталамуса у молодых пациентов с гипернатриемией, адипсией и низким ответом вазопрессина на гиперосмоляльность [88, 146]. Натриевые каналы, восприимчивые к изменениям содержания натрия в плазме, преимущественно экспрессируются в глиальных клетках сенсорных циркумвентрикулярных органов (субфорикулярный орган и конечная сосудистая пластинка), и контролируют тягу к соленой пище и питьевое поведение [87]. У таких пациентов при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) не выявляется патологии гипоталамо-гипофизарной области в отличие от классических случаев несахарного диабета с гипо- или адипсией.

#### **1.4.2. Диагностика и лечение гипернатриемии.**

Причина гипернатриемии обычно очевидна. У взрослых это чаще всего происходит из-за потери воды, особенно у пожилых пациентов, когда жидкостные потери не восполняются из-за нарушения психического статуса. Возможно также поражение гипоталамуса и патология центра жажды у пациентов на фоне свободного питьевого режима, но с концентрацией натрия в сыворотке выше 150 ммоль/л.

Если этиология гипернатриемии не ясна, диагноз может быть предположен после оценки уровня осмоляльности мочи: при осмоляльности мочи менее 600 мосмоль/кг показано проведение пробы с десмопрессином [10, 177]. Повышение концентрации натрия в сыворотке крови связано с ростом уровня осмоляльности плазмы, что является мощным стимулом как для высвобождения АДГ, так и для жажды. Осмоляльность плазмы выше 295 мосмоль/кг (что соответствует концентрации натрия в сыворотке выше 145-147 ммоль/л) обычно приводит к достаточной секреции АДГ для максимальной стимуляции концентрации в моче. Таким образом, если функция гипоталамуса и почек не нарушена, осмоляльность мочи при наличии гипернатриемии должна быть выше 600 мосмоль/кг, и, если вводится экзогенный АДГ, он не должен вызывать дальнейшего повышения осмоляльности мочи – на данном принципе построены алгоритмы диагностики [116, 177].

Лечение гипернатриемии напрямую зависит от этиологии. При острой гипернатриемии на фоне отравления солью быстрая коррекция гипернатриемии может быть осуществлена с помощью инфузии 2,5% водной декстрозы или путем экстренного диализа [138, 180]. В настоящее время нет данных об осложнениях из-за чрезмерно быстрой коррекции натрия при отравлении солью, напротив, активная врачебная тактика может спасти жизнь: пациент с тяжелой гипернатриемией и комой, развившейся через 2 часа после выпитой кварты соевого соуса, выжил после вливания 6 литров чистой воды в течение 30 минут [44].

Гиперволемическая гипернатриемия лечится путем обращения вспять процесса, который вызвал нарушение. Для индуцирования гипотонических потерь мочи вводят петлевые диуретики, а для компенсации этих потерь – 5% водный раствор декстрозы.

Для пациентов с центральным несахарным диабетом оптимальной является терапия препаратами десмопрессина.

### **1.5. Особенности хирургических вмешательств на гипоталамо-гипофизарной области и послеоперационных водно-электролитных нарушений.**

Аденомы гипофиза – одни из часто встречающихся новообразований в нейрохирургической практике [158], и трансфеноидальная хирургия является основным методом лечения большинства видов аденом гипофиза и других образований гипоталамо-селлярной области [9]. Такие вмешательства относительно малоинвазивны, поскольку для хирургического доступа используются анатомические особенности носовых ходов и пазух. Успешная резекция требует от хирурга оптимального доступа к турецкому седлу, визуализации опухоли с учетом ограниченного обзора, наиболее радикальной резекции образования с минимальным повреждением окружающих структур, особенно ткани здорового гипофиза.

Оптимальный доступ имеет решающее значение из-за близкого расположения сонных артерий и перекреста зрительных нервов. Для этого может быть использована интраоперационная рентгеноскопия, позволяющая оценить локализацию в реальном времени относительно костных структур, хоть и в двумерной сагиттальной плоскости, или устройства нейронавигации, определяющие локализацию в трехмерном формате с помощью вычислений, основанных на предоперационной визуализации.

Успешное удаление гипофиза с помощью трансфеноидального доступа было впервые успешно описано в 1906 году [182]. В настоящее время используются три трансфеноидальных доступа. При сублабиальном разрез проходит через верхнюю десну до носовой раковины, затем

подслизисто вдоль перегородки до клиновидной кости. Данный доступ обеспечивает широкий обзор, но осуществляется с помощью болезненного разреза, а подслизистый разрез требует послеоперационного тампонирувания носа. При доступе через носовую раковину разрез слизистой оболочки может быть сделан по передней носовой раковине, далее поднимаясь под слизистой оболочкой к перегородке. Этот вариант позволяет избежать сублабиального разреза, но несколько более ограничен диаметром носового прохода, и так же может потребоваться тампонада носа [86]. Доступ к клиновидной кости может быть осуществлен непосредственно через заднюю носоглотку через разрез в клиновидном устье или задней перегородке [79]. Он также ограничен размером носового прохода, но поскольку подслизистый ход не формируется, тампонада обычно не требуется.

Кроме того, с помощью эндоскопических методов возможен "расширенный трансфеноидальный" доступ, при котором удаляется часть турецкого седла, что позволяет проводить резекцию супраселлярных образований, но сопряжено со значительно большим риском ликвореи [120].

Внедрение Харди в хирургию гипофиза операционного микроскопа в начале 1960-х годов произвело революцию в хирургическом лечении заболеваний гипофиза [80]: операционный микроскоп обеспечивает превосходную бинокулярную видимость, но поле зрения ограничено относительно узким коридором. В начале 1990-х годов после внедрения эндоскопии в трансфеноидальную хирургию [98] поля зрения при таких операциях увеличились, что критично при больших опухолях. Поскольку большинство эндоскопов являются монокулярными, хирург теряет бинокулярное зрение и восприятие глубины. Несмотря на то, что он позиционируется как относительно "неинвазивный", ширина доступа, необходимая для успешного манипулирования эндоскопом и инструментами для резекции, на самом деле может потребовать большего рассечения в самой полости носа с частичной резекцией носовых раковин и более широким отверстием в передней части клиновидной кости.

Непосредственно резекция опухоли по большей части проводится с помощью комбинации трансфеноидальных кюреток и аспирации, объем резекции зависит от консистенции опухоли, которая может значительно варьировать, от очень мягкой до очень волокнистой. Более мягкие опухоли легче удалить радикально с минимальным сопутствующим повреждением здоровой ткани гипофиза, тогда как фиброзные опухоли удалять труднее: их нельзя удалить разрезом и отсасыванием, необходимо рассечение, что увеличивает вероятность повреждения ткани нормального гипофиза и его ножки и приводит к послеоперационному дефициту гормонов [20]. Послеоперационные риски включают гипопитуитаризм, повреждение параселлярных структур, а также общие хирургические риски. Осложнения реже возникают по мере увеличения опыта: риски снижаются после выполнения в общей сложности более 500 трансфеноидальных вмешательств [30].

Сравнение эффективности микроскопических и эндоскопических вариантов вмешательств основано на данных крупных обзоров и мета-анализов по причине дефицита проспективных или рандомизированных исследований [31, 50]. Полученные данные противоречивы: несколько мета-анализов не показали разницы между двумя методами радикального удаления аденомы [26, 50, 63, 231], но эндоскопический метод может оказаться более успешным при крупных образованиях [101]. Некоторые исследования свидетельствуют о сокращении времени операции и госпитализации, снижении риска развития несахарного диабета, гипопитуитаризма, уменьшении послеоперационных болей и дискомфорта [43, 50, 77, 201] при эндоскопическом варианте вмешательства, но в некоторых из них в качестве контрольной группы были выбраны пациенты, перенесшие более старый и инвазивный сублабиальный доступ. Один из крупных метаанализов не выявил существенной разницы в ряде осложнений между двумя методами, за исключением повышенного риска сосудистых осложнений при эндоскопических процедурах [26].

Основными водно-электролитными нарушениями в послеоперационном периоде являются центральный несахарный диабет, который может носить транзиторный или постоянный, а также многофазный характер, в зависимости от вида и степени повреждений гигантоклеточных нейронов, и гипонатриемия, развивающаяся в рамках СНС АДГ. Данные осложнения могут приводить как к более поздней выписке из стационара, так и к повторным госпитализациям при выраженных нарушениях [43, 113, 195, 229]. Диагноз ЦНД в послеоперационном периоде основывается на клинической картине и снижении осмоляльности мочи менее на фоне нормо- или гипернатриемии [46, 70, 183], однако диагностические критерии неоднородны: в большинстве исследований использовалось сочетание нескольких симптомов, включая полиурию более 300 мл/ч в течение 2 часов или более 3,0 л в день, снижение удельного веса мочи менее 1,005, содержание натрия в плазме более 140-145 ммоль/л, гиперосмоляльность плазмы более 300 ммоль/л и гипоосмоляльность мочи менее 200-300 мОсм/кг [25, 113, 183]. Интересно, что наличие гиперосмолярности сыворотки и гипернатриемии в значительной степени подтверждают наличие ЦНД: показатели уровня натрия в первые сутки после вмешательства более 145 ммоль/л со специфичностью до 98% свидетельствуют о наличии ЦНД, а дельта более 4,5 ммоль/л между предоперационным уровнем и в первые сутки после вмешательства обладает чувствительностью 57% и специфичностью 91% для диагностики послеоперационного ЦНД [183]. Данные лабораторные изменения могут отсутствовать, если пациент находится в сознании и не получает рекомендаций по ограничению потребления жидкости [46, 126].

Все большее значение в диагностике ЦНД приобретает копептин, белковый фрагмент, отщепляющийся от пре-про-вазопрессина вместе с АВП и нейрофизином II, чей уровень коррелирует с содержанием АВП. При этом в отличие от АВП, копептин более стабилен в сыворотке крови, для анализа требуется небольшой объем материала и нет необходимости в экстракции



или других предварительных процедурах [71, 139, 140]. Однако в настоящее время четких диагностических критериев ЦНД по уровню копептина не выработано, несмотря на большое количество публикаций по данной теме: в одной из работ предложено устанавливать диагноз ЦНД при снижении уровня копептина в течение 1 суток после вмешательства и соотношению по сравнению с исходным уровнем менее 0,94 [97], в других литературных источниках указаны различные отрезные точки: от 2,6 до 4,75 пмоль/л для базального послеоперационного уровня [51, 72, 97, 105, 183] и 3,8-4,9 пмоль/л для стимулированных значений копептина [71, 102, 139], т.к. диагностика с использованием копептина осложняется фактом, что стресс от перенесенной операции является мощным стимулом секреции АВП [51]. Возможно применение контроля уровня копептина в динамике: в одном из исследований выявлено значимое снижение через 3 месяца после операции по сравнению с предоперационным уровнем в у пациентов с транзиторным и постоянным ЦНД [105].

В рамках дифференциальной диагностики необходимо исключить другие причины послеоперационной полиурии, такие как интраоперационное введение большого количества жидкости (в отличие от ЦНД в данном случае полиурия не сопровождается жаждой) [46, 66], гипергликемию, в том числе, вызванную или усугубленную введением глюкокортикостероидов, и, у пациентов с акромегалией, быстрое снижение уровня гормона роста [217]. Недостаточность глюкокортикоидов увеличивает секрецию АВП и ответ почек на него, а обратная ситуация может спровоцировать развитие полиурии, при этом нет данных о повышении риска постоянного ЦНД на фоне пред- и послеоперационного введения глюкокортикостероидов [25, 46]. Системные эффекты избытка гормона роста и ИРФ 1 включают, в том числе, увеличение объема плазмы и задержку натрия, поэтому после хирургического лечения, по-видимому, из-за быстрого снижения уровня ГР наблюдается увеличение диуреза, которое может быть настолько выраженным, что имитирует развитие ЦНД [189]. В одном из исследований

была выявлена зависимость степени увеличения диуреза от уровня ГР в течение 48ч после операции: более выраженное увеличение диуреза отмечалось при снижении уровня ГР менее 1,5 нг/мл, в связи с чем авторы даже предлагают рассматривать послеоперационную полиурию в качестве одного из маркеров радикальности проведенного хирургического лечения [230].

Транзиторный ЦНД характеризуется острым началом полиурии и полидипсии в течение уже первых часов после вмешательства и проходит самостоятельно в течение нескольких дней или недель. Наиболее вероятно, его причиной служит минимальная травма нейрогипофиза или послеоперационный отек тканей, что приводит к снижению высвобождения АДГ [152]. Трехфазный послеоперационный ЦНД характеризуется фазой полиурии-полидипсии, через несколько дней перетекающей в фазу нормо- или антидиуреза, которая может быть результатом выхода АДГ из поврежденных клеток и заканчиваться выздоровлением при условии сохранности достаточного количества нейронов [226], или развитием постоянной формы ЦНД при повреждении 85-90% нейронов. Трехфазный ответ наблюдается достаточно редко – у 3,4% пациентов, а у 1,1% пациентов наблюдаются только 2 фазы [83]. Постоянная форма ЦНД характеризуется острым началом, но не уходит в течение 6 месяцев и требует в большинстве случаев пожизненной терапии десмопрессином. Однако, выздоровление возможно и через несколько лет после проведения вмешательства [30].

Частота развития ЦНД варьирует по данным разных авторов и составляет от 2 до 59% [25, 46, 113], при этом постоянная форма ЦНД наблюдается в 2-7% случаев [151, 165]. Наступление ремиссии у 50% пациентов отмечается в течение недели, у 80% – в течение 3 месяцев [21, 43]. В связи с возможным транзиторным и трехфазным характером нарушений большинство авторов рекомендует частый контроль диуреза, удельного веса мочи и электролитов крови до выписки пациентов из стационара [144, 228]. Кроме того, для лечения подтвержденного ЦНД используются различные

стратегии: от свободного питьевого режима для утоления жажды без применения десмопрессина, назначения десмопрессина «по требованию» или на постоянной основе – в зависимости от состояния пациента [1, 46, 144, 228]. Если пациент в сознании и чувство жажды сохранено, то в большинстве случаев послеоперационного ЦНД возможно ограничиться свободным питьевым режимом и наблюдением за пациентом [150]. Назначение десмопрессина необходимо при выраженной полиурии, никтурии, значительном превышении диуреза потребления жидкости или при развитии гипернатриемии [151, 189]. Во избежание задержки жидкости и развития гипонатриемии, в связи с возможным транзиторным, двух- и трехфазным течением ЦНД, целесообразно применение препаратов десмопрессина с коротким периодом полувыведения [1, 113, 167].

Частота развития гипонатриемии, согласно различным данным, составляет от 1 до 37% [112, 229], и ее дебют обычно приходится на 7 сутки послеоперационного периода [112]. Гипонатриемия наиболее часто носит бессимптомный характер – до 95% случаев [83, 229]. Послеоперационная гипонатриемия наиболее часто обусловлена синдромом неадекватной секреции АДГ, изолированным или в рамках многофазных нарушений [83], редко – синдромом церебральной потери соли [137]. Дифференциальная диагностика данных состояний достаточно сложна, основным критерием является волевический статус пациента. Для синдрома церебральной потери соли характерна выраженная натриурия (более 100 ммоль/л), полиурия и развивающаяся в следствии ее гиповолемия, тогда как клинические проявления СНС АДГ включают задержку жидкости на фоне умеренной натриурии [223].

В связи с риском развития послеоперационной гипонатриемии по причине СНС АДГ предлагаются различные схемы профилактического умеренного ограничения потребления жидкости в раннем послеоперационном периоде (до 10 суток после вмешательства) – от 1000 и до 2500 мл/сут, на фоне которого отмечается значимое снижение риска без

появления дополнительных жалоб на жажду, а некоторые авторы также используют введение физиологических или супрафизиологических доз глюкокортикоидов в периоперационном периоде с целью профилактики гипонатриемии на фоне гипокортицизма [41, 47, 203, 224, 228]. Однако, в связи с возможным отсроченным развитием ЦНД и тенденции к ранней выписке из стационара после вмешательства, рекомендации по ограничению потребления жидкости нежелательны [47]. Пациентам с развившейся легкой гипонатриемией (130-135 ммоль/л) целесообразно рекомендовать более существенное ограничение потребления жидкости (800-1000 мл/сут), при более выраженной гипонатриемии – применение гипертонических растворов хлорида натрия [228]. При установленном диагнозе синдрома церебральной потери соли следует незамедлительно начать терапию для восстановления баланса жидкости с использованием изотонических или гипертонических растворов и пероральным приемом соли. Также возможно назначение минералокортикоидов (флудрокортизон 0,025-1 мг/сут) с целью увеличения задержки натрия [206]. Данное состояние обычно является преходящим состоянием и купируется в течение 3-4 недель.

В различных источниках описаны факторы риска, влияющие на развитие послеоперационного ЦНД, помимо опыта хирурга: молодой возраст, мужской пол, тип и гормональная активность, размер аденомы (наибольшую роль играет цефалокаудальный размер и супраселлярное распространение), наличие нарушений зрения и предоперационного диагноза ЦНД, повторно проводимое хирургическое вмешательство (например, при БИК) или травматичное, а также радикальное удаление образования, развившаяся интраоперационная ликворея, послеоперационная гипонатриемия и гипопитуитаризм, увеличение угла отклонения ножки гипофиза после вмешательства [25, 43, 46, 83, 105, 126, 148, 151, 156, 165, 205, 217, 227]. Риск развития послеоперационной гипонатриемии увеличивается, напротив, у людей пожилого возраста, женского пола, при наличии послеоперационной вторичной надпочечниковой недостаточности,

вторичного гипотиреоза и транзиторного ЦНД, у пациентов с кортикотропиномами [83, 157], а также при проведении вмешательств с использованием микроскопа по сравнению с эндоскопическими техниками [113, 203]. Согласно одним данным, риск возрастает при наличии микроаденомы [83, 157], но в других исследованиях демонстрируется большая распространенность у пациентов при наличии макроаденомы и увеличении передне-заднего размера образования [204].

Таким образом, несмотря на высокую частоту послеоперационных водно-электролитных расстройств, четкие критерии диагностики не заданы [25, 113]. Существует несколько рекомендаций по стратегиям ведения послеоперационного периода, которые основаны на мнении экспертов [225]. Кроме того, различные исследовательские центры не пришли к единому мнению о прогностических факторах риска нарушений водного баланса после хирургического лечения аденом гипофиза. В связи с вышеперечисленными фактами не теряет актуальности изучение частоты, уточнение диагностических критериев, факторов риска послеоперационных водно-электролитных нарушений.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Материалы исследования.

Отбор пациентов осуществлялся сплошным методом на базе Института клинической эндокринологии «НМИЦ эндокринологии» (ранее – ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ).

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. 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).

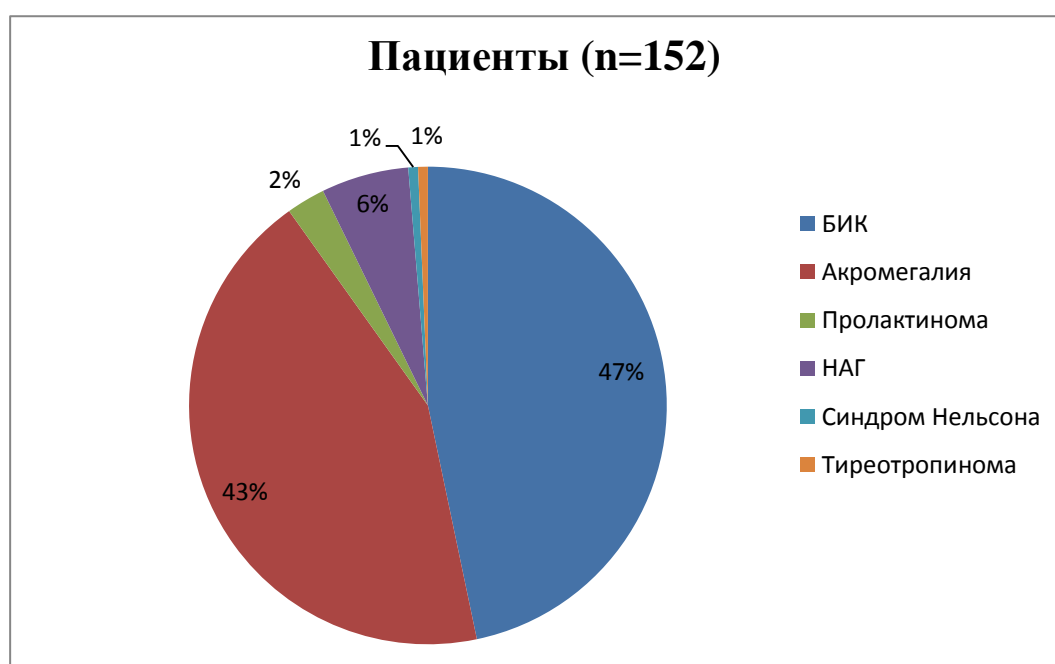
Критерии исключения:

1. Наличие ЦНД, патогенетически не связанного с образованиями гипофиза, обусловленного масс-эффектом опухоли или развившегося в результате ранее проведенного хирургического лечения образования хиазмально-селлярной области (по данным клинической картины и лабораторного обследования).
2. Наличие нефрогенного несахарного диабета.
3. 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.
4. Декомпенсация нарушений углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина более 8%), выраженная гипокалиемия (менее 3,0 ммоль/л).

Всего обследовано 153 пациента, которым проводилась трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия. Обследование больных выполнялось в 2010-2011 гг. в рамках стационарного лечения в отделении нейроэндокринологии и остеопатий (зав. отделением проф, д.м.н. Л.Я.

Рожинская [2005-2015 гг], д.м.н. Ж.Е. Белая [2015-2021 гг]), хирургическое лечение проводилось в отделении нейрохирургии (зав. отд. д.м.н. А.Ю. Григорьев), 1 пациентка была исключена из исследования на основании приведенных выше критериев исключения (в связи с наличием ЦНД после предыдущего вмешательства на хиазмально-селлярной области).

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]). Основными причинами проведения хирургического вмешательства были (рисунок 1): БИК – 71 (46,7%), из них у одного пациента отмечалась смешанная секреция 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%).



**Рисунок 1.** Распределение пациентов по этиологии основного заболевания.

Демографические характеристики пациентов представлены в таблице

1.

**Таблица 1.** Характеристика обследованных пациентов.

Параметр	Акромегалия (n=66)	БИК (n=71)	Пролакти нома (n=4)	НАГ (n=9)	Тирео тропи нома (n=1)	Синдром Нельсона (n=1)
Возраст, лет	50 [40; 56]	33 [26; 45]	31,5 [30; 47]	49,5 [43; 54]	33	34
Пол: м / ж	19/47	9/62	1/3	3/6	0/1	0/1
Длительность заболевания (г)	5 [3; 8]	9 [5; 12]	7,5 [2; 12,5]	3,5 [1,5; 6,5]	10	21
Первичное/ повторное вмешательство (n)	60/6	57/14	2/2	7/2	1/0	1/0

Дизайн исследования: ретроспективное сравнительное исследование.

Включенным в исследование пациентам проводилось клинико-лабораторное обследование на пред- и послеоперационных этапах, в дальнейшем оценивался катамнез (по данным медицинской документации и со слов пациентов). Согласно существующим алгоритмам [10], ЦНД диагностировался на основании соответствующих жалоб (выраженная жажда), клинической картины (полиурия более 300 мл/ч в течение 3ч или более 4 л/сут, дегидратация), и лабораторных данных (гипернатриемия более 145 ммоль/л, гиперосмоляльность сыворотки более 300 мОсм/л, снижение удельного веса мочи менее 1,005 г/л). При наличии однократно лабораторно выявленной изолированной гипернатриемии (не сопровождающейся жалобами на жажду, сухость во рту, полидипсией и полиурией), или транзиторной полиурии (не сопровождающейся жалобами или гипернатриемией) диагноз ЦНД не ставился, т.к. данные изменения могли быть связаны с краткосрочным обезвоживанием вследствие недостаточного потребления жидкости, несмотря на свободный питьевой режим для всех пациентов в послеоперационном периоде, или ее повышенной потери при



отсутствии носового дыхания. Всем пациентам, вне зависимости от наличия жалоб, контроль лабораторных показателей проводился до хирургического вмешательства, а затем на 1-2, 5-7 и 10 сутки после операции. Функциональные пробы для диагностики несахарного диабета не проводились.

Гипонатриемия диагностировалась у пациентов при уровне натрия крови менее 135 ммоль/л в соответствии с рекомендациями по диагностике [83, 115] и предложенными отечественными алгоритмами по ведению пациентов с диснатриемиями после удаления образований гипоталамо-гипофизарной области [16]. Показатели от 131 до 134 ммоль/л считались соответствовавшими гипонатриемии легкой степени тяжести, от 125 до 130 ммоль/л – средней и менее 125 ммоль/л – тяжелой. Проба с водной нагрузкой не проводилась.

В ходе госпитализации предоперационное обследование пациентов проводилось в отделении нейроэндокринологии и остеопатий, в 1 сутки после вмешательства – в отделении реанимации и интенсивной терапии, затем в отделении нейрохирургии и вновь в отделении нейроэндокринологии и остеопатий. В ходе наблюдения всем пациентам рекомендовался свободный питьевой режим, превентивное ограничение потребления жидкости не применялось. В ходе хирургического вмешательства и затем отделении реанимации и интенсивной терапии всем пациентам проводилась необходимая инфузионная терапия, протоколы не отличались у пациентов разных групп. Превентивное введение глюкокортикостероидов в послеоперационном периоде также не осуществлялось.

Динамическое наблюдение после выписки из стационара осуществлялось при повторном обращении за медицинской помощью, путем оценки медицинской документации или посредством телефонного контакта, при возникновении у пациентов новых жалоб, а при их отсутствии – не ранее, чем через 3 месяца после хирургического вмешательства. Контроль состояния пациентов осуществлялся через 6, 12 месяцев и 5-7 лет после

проведенного хирургического вмешательства. При динамическом контроле оценивалось наличие водно-электролитных расстройств, наличие недостаточности тропных функций гипофиза и наличие ремиссии основного заболевания (см. разделы 2.2.3 и 2.2.4).

В послеоперационном периоде водно-электролитные нарушения могут носить транзиторный характер, но четких временных рамок для определения транзиторной либо постоянной форм в отечественных и зарубежных алгоритмах диагностики не установлено [10, 43, 115]. Поскольку большинство авторов [126, 167] ссылаются на частое разрешение нарушений через 3-6 месяцев после проведенного вмешательства, распределение пациентов на группы осуществлялось нами динамически, для каждого срока наблюдения. К моменту выписки из стационара пациенты были разделены на группы следующим образом:

1. Пациенты, имевшие ЦНД на момент выписки из стационара – группа ЦНД.
2. Пациенты с разрешившимся на момент обследования ЦНД – рЦНД.
3. Пациенты с гипонатриемией.
4. Пациенты без водно-электролитных нарушений – БН.

При контроле через 6 и 12 месяцев после хирургического лечения и на этапе завершения катамнестического наблюдения разделение пациентов на группы проводилось с учетом транзиторной или постоянной формы ЦНД:

1. Пациенты с постоянной формой центрального несахарного диабета – пЦНД (в том числе, с трехфазными расстройствами, включавших фазу транзиторного несахарного диабета, фазу нормо- или антидиуреза, и заключительную фазу центрального несахарного диабета).
2. Пациенты с транзиторной формой центрального несахарного диабета (в том числе, с трехфазными расстройствами) – тЦНД.
3. Пациенты с гипонатриемией.
4. Пациенты без водно-электролитных нарушений – БН.

Распределение по группам осуществлялось на всех этапах наблюдения отдельно, с учетом полученных данных катамнеза и выбывания пациентов из исследования. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Причины выбывания пациентов из исследования:

- отсутствие информации о состоянии пациента (n=49);
- проведение повторного хирургического вмешательства на хиазмально-селлярной области по поводу отсутствия ремиссии основного заболевания (n=5);
- летальный исход (n=1; причина смерти не известна).



**Рисунок 2.** Дизайн исследования.

## 2.2. Методы исследования.

Включенным в исследование пациентам в пред- и послеоперационном периоде проводилось клиническое обследование, биохимические и гормональные исследования крови и мочи. Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась всем пациентам перед хирургическим вмешательством.

### **2.2.1. 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 (АД). 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. В случае возникновения клинических проявлений нарушений водно-электролитного обмена вне указанных дней, лабораторные исследования проводились непосредственно с момента их возникновения с дальнейшим соблюдением интервалов.

### **2.2.2. Лабораторные и инструментальные методы исследования.**

#### **2.2.2.1. Биохимический анализ и осмоляльность крови и мочи.**

Забор крови проводился из локтевой вены утром (8-11 ч.) после ночного голодания на фоне свободного питьевого режима в пробирки «вакутейнер» с инертным гелем. Кровь центрифугировалась при +4 °С на скорости 3000 оборотов в мин в течение 15 минут, после чего поступала в работу. Материал для биохимического анализа мочи собирался в течение 3 часов, начиная со второй порции.

Исследования проводились в биохимической лаборатории НМИЦ эндокринологии 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).

Референсные значения для сыворотки крови составили: натрий 136-145 ммоль/л, калий 3,5-5,1 ммоль/л, хлориды 98-107 ммоль/л, глюкоза 3,1-6,1 ммоль/л, креатинин 44-80 мкмоль/л, мочевины 1,7-8,3 ммоль/л, осмоляльность 0,280 – 0,300 Осм/кг.

Референсные значения для мочи составили: натрий 40-220 ммоль/л, калий 16,7-83,3 ммоль/л, хлориды 97-168 ммоль/л, креатинин 3450-22900 мкмоль/л,

мочевина 141-494 ммоль/л, осмоляльность 0,600-1,200 Осм/кг.

#### **2.2.2.2. Гормональный анализ крови.**

Определение концентраций пролактина, эстрадиола, тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), кортизола крови проводилось на автоматизированной системе Vitros 3600 (Johnson & Johnson, США). Содержание тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4 св.) определялось на автоматизированной системе Architect (Abbot, США). Определение концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ) осуществлялось электрохемилюминисцентным методом при помощи анализатора Elecsys (Roche, Швейцария). Содержание СТГ и инсулиноподобного фактора роста (ИРФ-1) определялось при помощи автоматизированной системы Liason (DiaSorin, Италия).

Референсные значения составили: ТТГ 0,25-3,5 мМЕ/мл, Т4 св 9-20 пмоль/л, пролактин 90-540 МЕ/л для женщин и 60-510 МЕ/л для мужчин, ЛГ 1,6-9,0 Ед/л для женщин репродуктивного возраста и 2,5-11 для мужчин, ФСГ 2,4-9,3 Ед/л для женщин репродуктивного возраста и 1,6-9,7 Ед/л для мужчин, эстрадиола 97-592 пмоль/л для женщин репродуктивного возраста, тестостерона 11-33,5 нмоль/л для мужчин, АКТГ 7-66 пг/мл в утренние часы, кортизол 123-626 нмоль/л в утренние часы, ИРФ-1 – значения колебались в зависимости от возраста, СТГ 0,1-6,9 нг/мл.

Определение уровня копептина проводилось автоматическим иммунолюминесцентным методом BRAHMS CT-proAVP Kryptor (Thermo Fisher Scientific Inc., США) на анализаторе Kryptor в лаборатории ИНВИТРО.

#### **2.2.2.3. Гормональное исследование мочи.**

Анализ суточной экскреции свободного кортизола с мочой проводился на автоматизированной системе Vitros 3600 (Johnson & Johnson, США). Сбор мочи осуществлялся за сутки, начиная со второй порции, измерялся объем. Референсные значения составили – 60-413 нмоль/сут для свободного кортизола.

#### **2.2.2.4. Гистологическое исследование послеоперационного материала.**

Морфологическое исследование проведено в отделении патоморфологии (зав. отделением – проф., д.м.н. А. Ю. Абросимов). Удаленные опухоли фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине на протяжении 24 часов. После фиксации проводились обезвоживание, уплотнение и заливка материала в парафин. Полученные парафиновые срезы толщиной 5 мкм депарафинировали, окрашивали гематоксилином и эозином. На основании световой микроскопии проводилась верификация аденом гипофиза: базофильные, оксифильные, хромофобные и смешанные. Обнаружение нейросекреторных телец (тельца Херринга) при световой микроскопии расценивалось как наличие клеток нейрогипофиза в послеоперационном материале.

#### **2.2.2.5. Магнитно-резонансная томография.**

Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась в отделении МР-томографии (зав. отд. – д.м.н. А.В. Воронцов) на томографе фирмы Siemens (Erlangen, Германия) с напряженностью магнитного поля 1 Тесла. Для получения сагиттальных, фронтальных и аксиальных изображений применяются параметры TR/TE/FA = 330/12/70 (импульсные последовательности «турбо-спин-эхо», взвешенные по T1) и 5000.119.186 (импульсные последовательности «турбо-спин-эхо», взвешенные по T2). Толщина среза составляла 3 мм для сагиттальных и фронтальных изображений и 4 мм для аксиальных изображений. Исследование осуществлялось без предварительной подготовки в положении лежа на спине.

Внутривенное контрастирование проводилось с помощью внутривенного введения 0,1 мл/кг Магневиста (Schering, Германия).

На основании 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. Оценивалось распространение в окружающие

структуры и ткани: эндоселлярное (аденома не выходит за пределы турецкого седла) или распространение за пределы турецкого седла: супра- (распространение в сторону хиазмы), инфра- (распространение в сторону основной пазухи) или параселлярное (распространение в сторону кавернозных синусов).

### **2.2.3. Определение ремиссии основного заболевания и послеоперационного гипопитуитаризма.**

Согласно руководствам и клиническим рекомендациям [14, 73], ремиссия болезни Иценко-Кушинга в раннем послеоперационном периоде оценивалась по снижению уровня утреннего кортизола крови ниже нижней границы нормы или нахождению уровня кортизола в пределах референсных значений, принятых в лаборатории, где проводились исследования. В отдаленном периоде заболевания оценивался уровень кортизола в суточной моче, согласно консенсусу от 2003 года [28].

На основании отечественных и международных рекомендаций [12, 75], критерием ремиссии акромегалии считалось отсутствие клинических признаков активности, СТГ базальный  $< 2,5$  нг/мл, минимальный уровень СТГ на фоне перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ)  $< 1$  нг/мл (2,7 мЕд/л), нормальный уровень ИРФ-1 соответственно полу и возрасту. Учитывая предоперационное лечение аналогами соматостатина, в отдаленном периоде проводилась повторная оценка уровней СТГ и ИРФ-1.

Ремиссия гиперпролактинемии оценивалась по нормализации уровня пролактина до пределов референсных значений [15], принятых в лаборатории, где проводились исследования.

При наличии гормонально-неактивных аденом гипофиза за критерии ремиссии было принято отсутствие продолженного роста опухоли [11].

Критерием развития вторичной надпочечниковой недостаточности служили клинические признаки (артериальная гипотония, тошнота, слабость), подтвержденные лабораторно (снижение уровня кортизола крови ниже нижней границы нормы). Критерием развития вторичного гипотиреоза

было снижение уровня Т4 св, гипогонадизма – низкие уровни гонадотропинов и половых стероидов. Нагрузочные пробы не проводились.

Заместительная гормональная терапия по поводу вторичной надпочечниковой недостаточности и вторичного гипотиреоза назначалась только после лабораторно подтвержденного диагноза, превентивного введения не осуществлялось. На фоне проводимой заместительной терапии для оценки компенсации вторичной надпочечниковой недостаточности учитывались жалобы и данные клинического осмотра пациентов, вторичного гипотиреоза – уровень Т4 св, соответствующий референсному интервалу лаборатории, вторичного гипогонадизма – уровни половых стероидов, соответствующие полу и возрасту пациентов.

#### **2.2.4. Критерии компенсации водно-электролитных нарушений.**

На фоне проводимой терапии степень компенсации оценивалась по основным клиническим проявлениям: уровень диуреза, жалобы на жажду, сухость во рту, никтурию.

#### **2.2.5. Статистический анализ.**

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 Краскела-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.

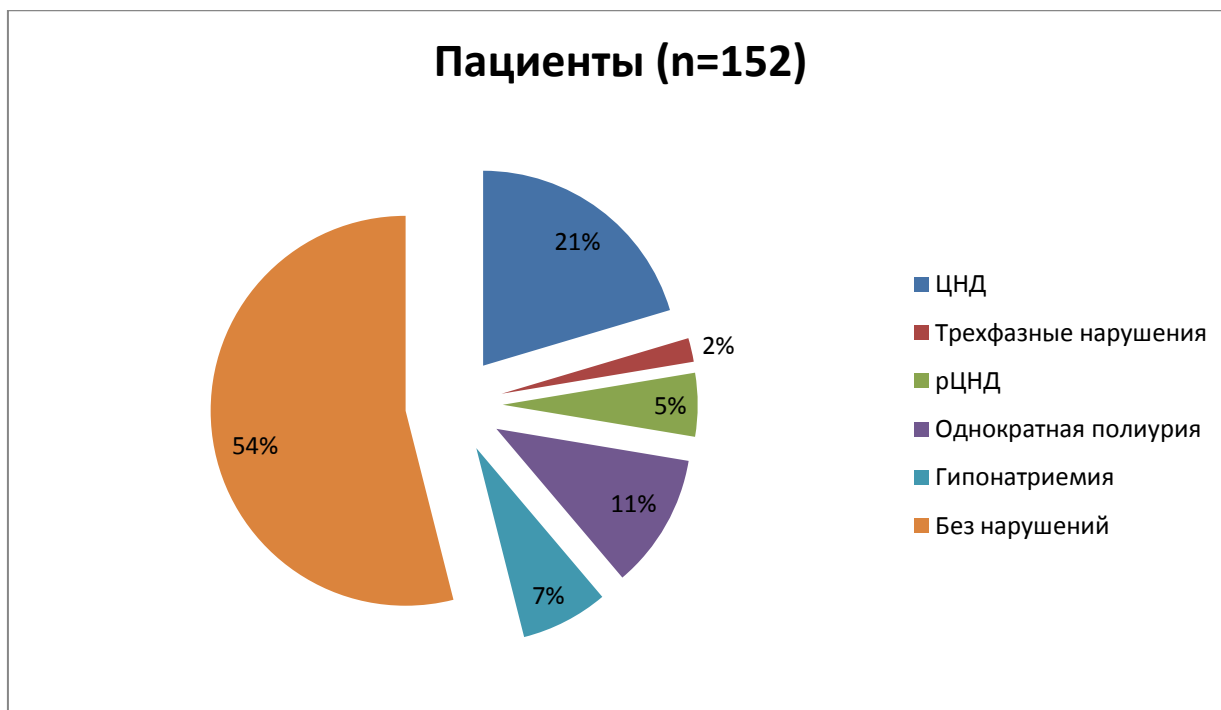
## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ

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

На момент 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 (включавших фазу транзиторного несахарного диабета, фазу нормо- или антидиуреза, и заключительную фазу центрального несахарного диабета), 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) нарушения проявлялись в виде однократного эпизода полиурии, купированного приемом десмопрессина, и у одной из пациенток после эпизода полиурии-полидипсии отмечалось развитие транзиторной гипонатриемии.

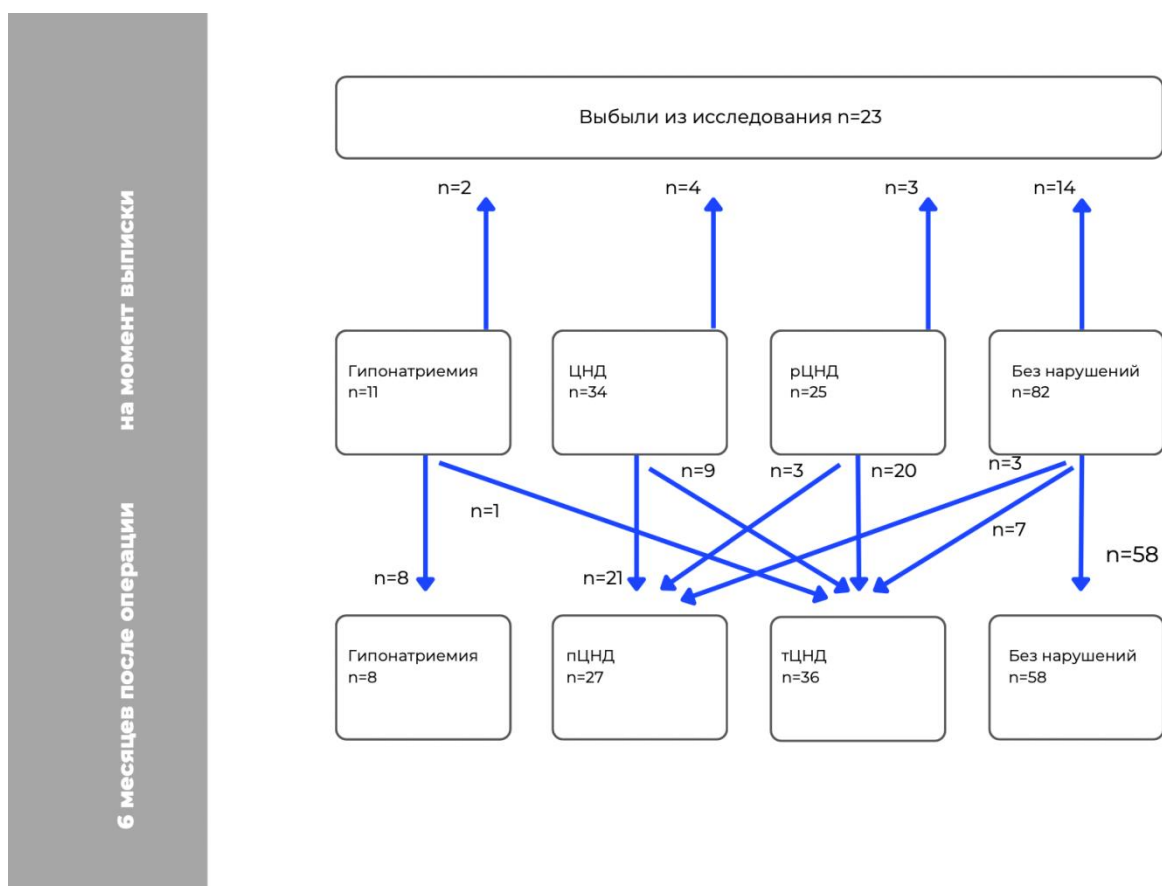
У 11 пациентов (7,2% (4%; 13%)) в послеоперационном периоде отмечалось развитие гипонатриемии: у 2 пациентов (1,3%) – тяжелая, у 9 (5,9%) – легкая транзиторная, купировавшаяся самостоятельно.

У 82 пациентов (53,9% (46%; 62%)), перенесших вмешательство в объеме трансанальной аденомэктомии, не было диагностировано водно-электролитных нарушений (рисунок 3.1.1), однако в данной группе у 2 пациентов (2% всех пациентов и 4% группы без нарушений) присутствовал эпизод транзиторной полиурии без сопутствующих лабораторных изменений, у 24 (16% всех пациентов и 29% группы без нарушений) – эпизоды транзиторной, купировавшейся самостоятельно гипернатриемии без клинических признаков обезвоживания, а у 2 пациентов (1% всех пациентов и 2% группы без нарушений) гипернатриемия присутствовала исходно и сохранялась после проведенного вмешательства.



**Рисунок 3.1.1.** Водно-электролитные нарушения при выписке.

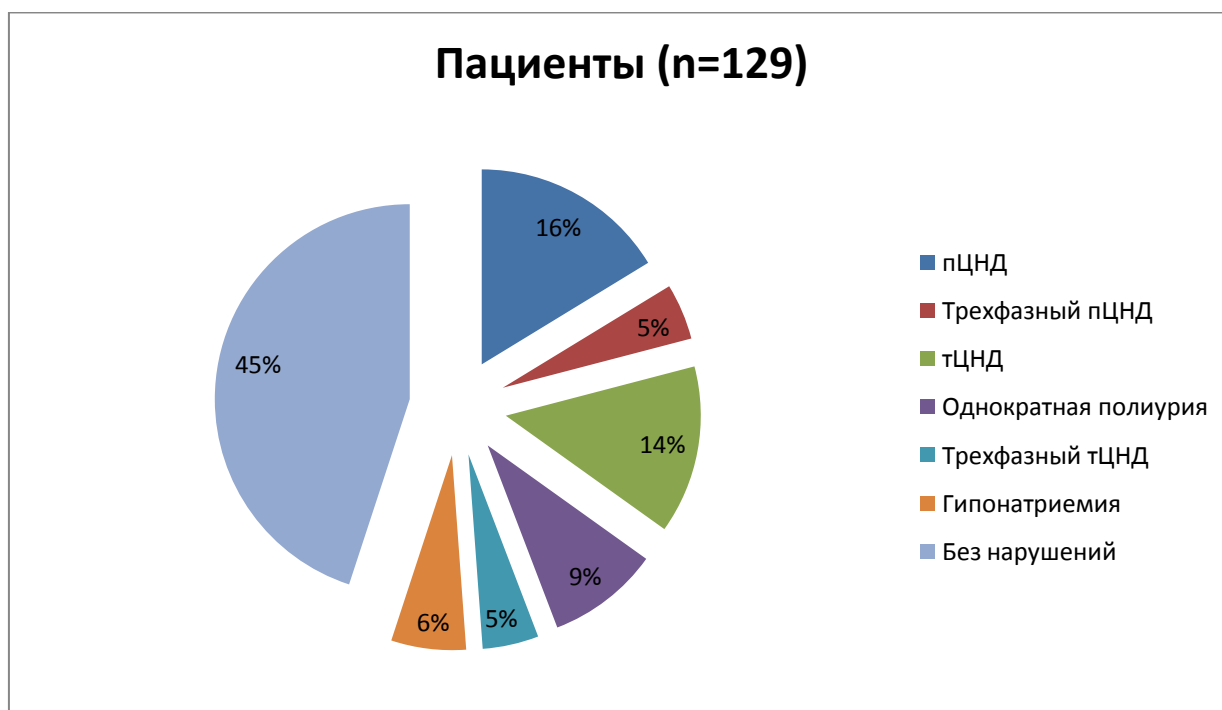
С момента выписки и до 6 месяца наблюдения из 34 пациентов, чье состояние было расценено как ЦНД, у 9 пациентов (26,5%) нарушения разрешились – диагноз изменен на транзиторный несахарный диабет; 4 пациента (11,8%) выбыли из исследования (таблица 3.2.1). Из 25 пациентов, у которых нарушения разрешились к моменту выписки, у 3 (12%) развилась трехфазная форма ЦНД и к 6 месяцу наблюдения нарушения сохранялись; 2 пациента (8%) выбыли из исследования. Из 11 пациентов с гипонатриемией на момент выписки у 1 пациентки (9%) развился транзиторный несахарный диабет и в итоге 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 %) – рис 3.1.2, таблица 3.1.1.



**Рисунок 3.1.2.** Изменение водно-электролитных расстройств с момента выписки до 6 месяца наблюдения.

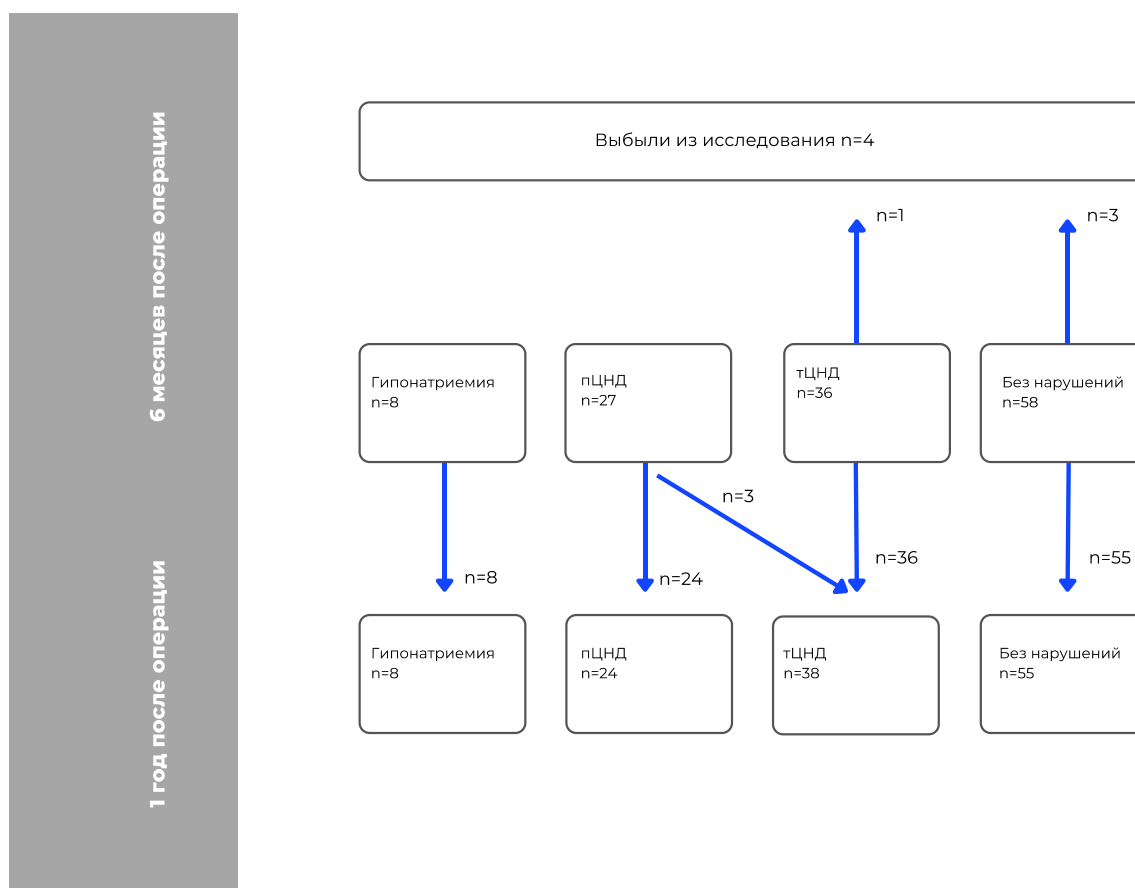
Таким образом, к 6 месяцу наблюдения состояние 27 пациентов (20,9% (15%; 29%)) расценено как осложнившееся развитием постоянной формы послеоперационного центрального несахарного диабета (пЦНД), из них у 6 пациентов (4,7% от всех пациентов и 22,2% от пациентов с пЦНД) нарушения развивались по типу трехфазных расстройств. У 36 пациентов (27,9% (21%; 36%)) состояние было расценено как транзиторный несахарный диабет (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 пациентов 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%)), перенесших вмешательство в объеме трансназальной аденомэктомии, не диагностировано развития водно-электролитных нарушений (рисунок 3.1.3), 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 без нарушений) – эпизоды транзиторной, купировавшейся самостоятельно гипернатриемии без клинических признаков обезвоживания, а у 2 пациентов (1,5% всех пациентов и 3% группы без нарушений) гипернатриемия присутствовала исходно и сохранялась после проведенного вмешательства.



**Рисунок 3.1.3.** Водно-электролитные нарушения к 6 месяцу наблюдения.

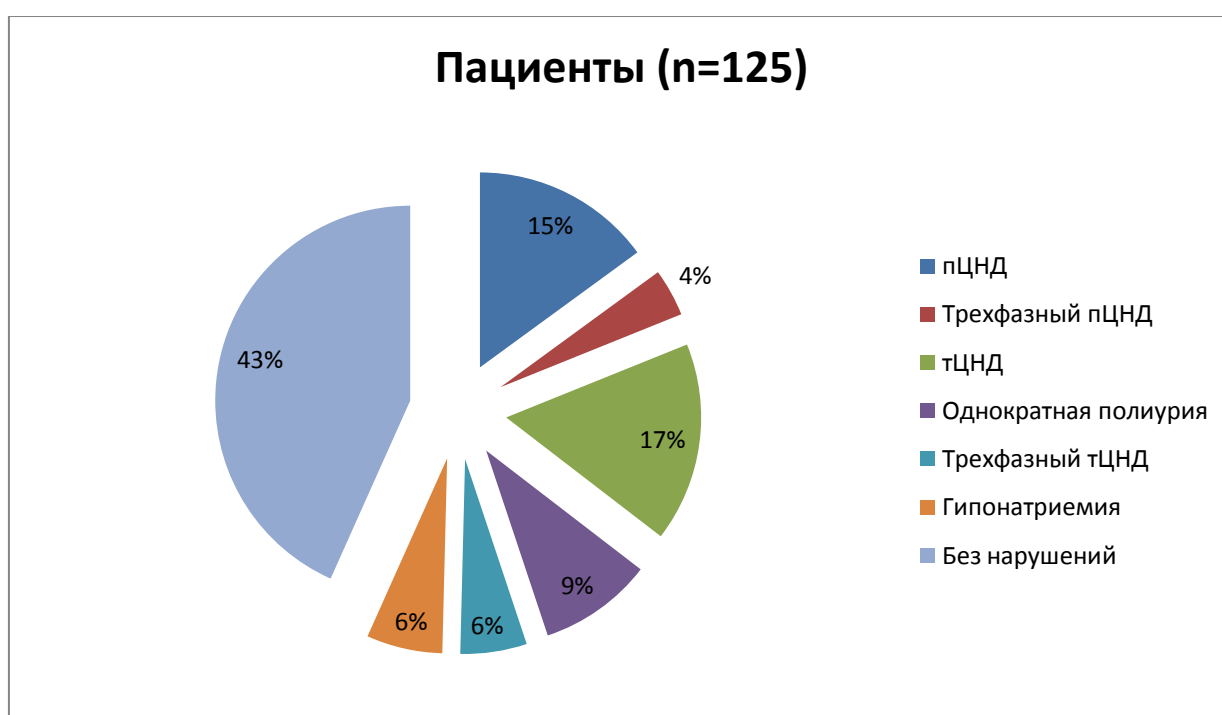
За период с 6 месяцев до 1 года наблюдения из 27 пациентов, чье состояние было ранее расценено как пЦНД, у 3 пациентов (11%) нарушения разрешились – диагноз изменен на транзиторный несахарный диабет, при этом из 36 пациентов с тЦНД из исследования выбыла 1 пациентка (2,8%). Из 58 пациентов без водно-электролитных нарушений 3 (5,2%) выбыли из исследования, а число пациентов с гипонатриемией осталось без изменений (рисунок 3.1.4, таблица 3.1.1).



**Рисунок 3.1.4.** Изменение водно-электролитных расстройств с 6 месяца до 1 года наблюдения.

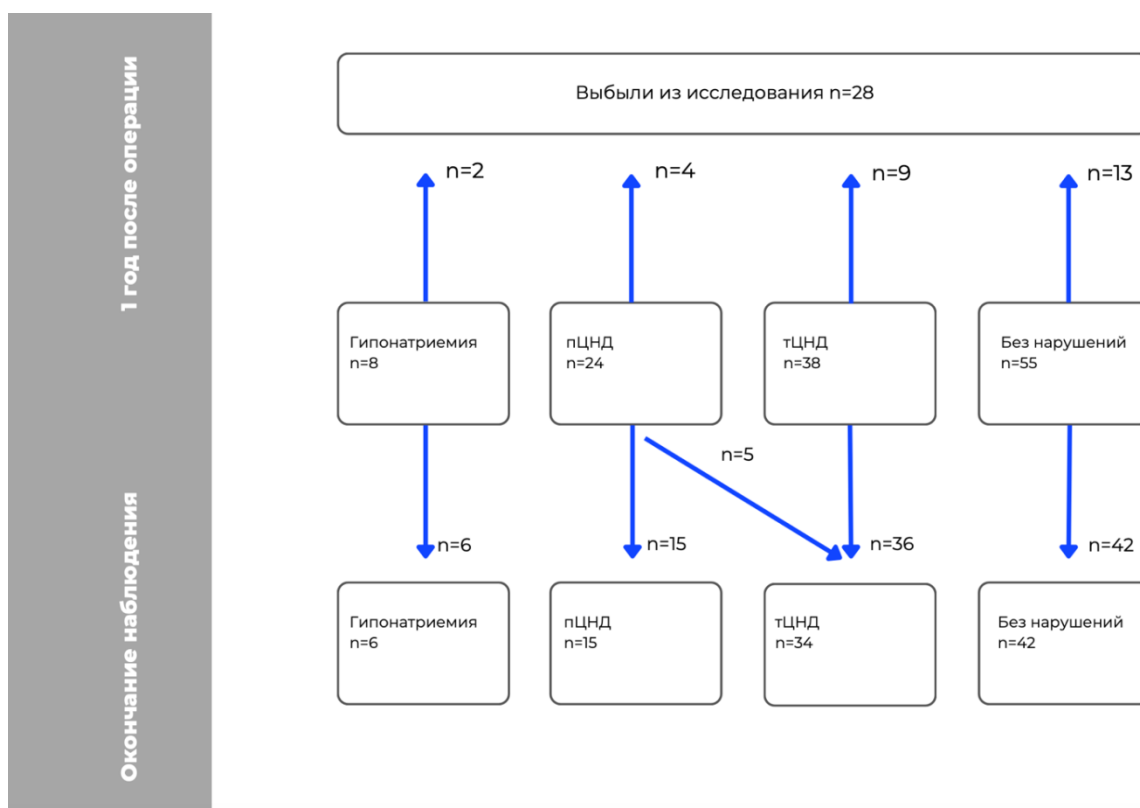
Таким образом, к 1 году наблюдений состояние 24 пациентов (19,2% (11%; 23%)) было расценено как осложнившееся развитием постоянной формы послеоперационного центрального несахарного диабета (пЦНД), из них у 5 пациентов (4% от всех пациентов и 20,8% от пациентов с пЦНД) нарушения развивались по типу трехфазных расстройств. У 38 пациентов (30,4% (23%; 39%)) состояние было расценено как транзиторный несахарный диабет (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 пациентов 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%)), перенесших вмешательство в объеме трансназальной аденомэктомии, не было диагностировано

послеоперационных водно-электролитных нарушений (рисунок 3.1.5), однако у 1 пациентки данной группы (0,8% всех пациентов и 2% группы без нарушений) 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 пациентов (2% всех пациентов и 4% группы без нарушений) гипернатриемия присутствовала исходно и сохранялась после проведенного вмешательства.



**Рисунок 3.1.5.** Водно-электролитные нарушения к 1 году наблюдения.

За время от 1 года после операции и до конца наблюдения (рисунок 3.1.6, таблица 3.1.1) из 24 пациентов, чье состояние было ранее расценено как пЦНД, у 5 пациентов (20,8%) нарушения разрешились и был диагностирован транзиторный несахарный диабет, 4 пациента (16,7%) выбыли из исследования. Из 38 пациентов с тЦНД 9 (23,6%) выбыли из исследования. Из 8 пациентов с гипонатриемией из исследования выбыли 2 пациента (25%), из 55 без водно-электролитных нарушений – 13 пациентов (23,6%).

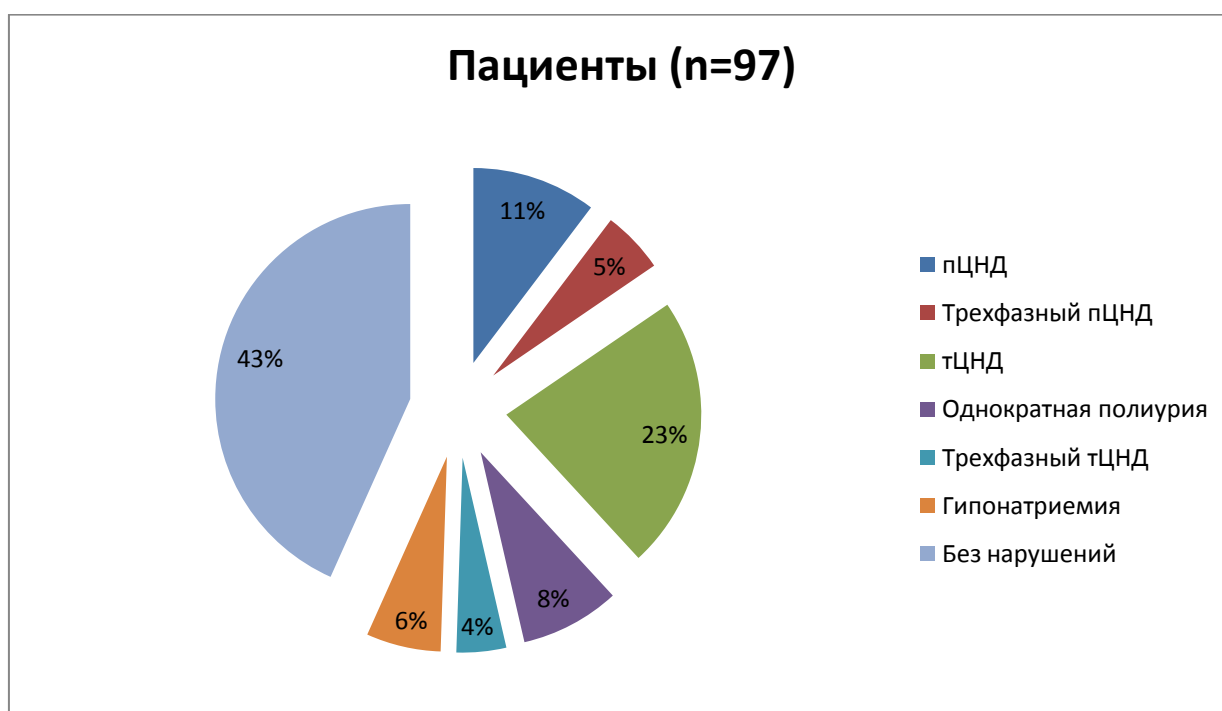


**Рисунок 3.1.6.** Изменение водно-электролитных расстройств с 1 года до завершения наблюдения.

Таким образом, к окончанию наблюдения состояние 15 пациентов (15,5% (10%; 24%)) было расценено как осложнившееся развитием постоянной формы послеоперационного центрального несахарного диабета (пЦНД), из них у 5 пациентов (5,2% от всех пациентов и 33,3% от пациентов с пЦНД) нарушения развивались по типу трехфазных расстройств (включавших фазу транзиторного несахарного диабета, фазу нормо- или антидиуреза, и заключительную фазу центрального несахарного диабета). У 34 пациентов (35% (26%; 45%)) состояние было расценено как транзиторный несахарный диабет (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 пациентов 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%)) – в легкой форме 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%)), перенесших вмешательство в объеме трансанальной аденомэктомии, не диагностировано водно-электролитных нарушений (рисунок 3.1.7), однако у 16 пациентов (16,5% всех пациентов и 38% группы без нарушений) отмечались эпизоды транзиторной, купировавшейся самостоятельно гипернатриемии без клинических признаков обезвоживания, а у 2 пациентов (2% всех пациентов и 5% группы без нарушений) гипернатриемия присутствовала исходно и сохранялась после проведенного вмешательства.



**Рисунок 3.1.7.** Водно-электролитные нарушения к окончанию наблюдения.

**Таблица 3.1.1.** Распределение пациентов на группы в динамике

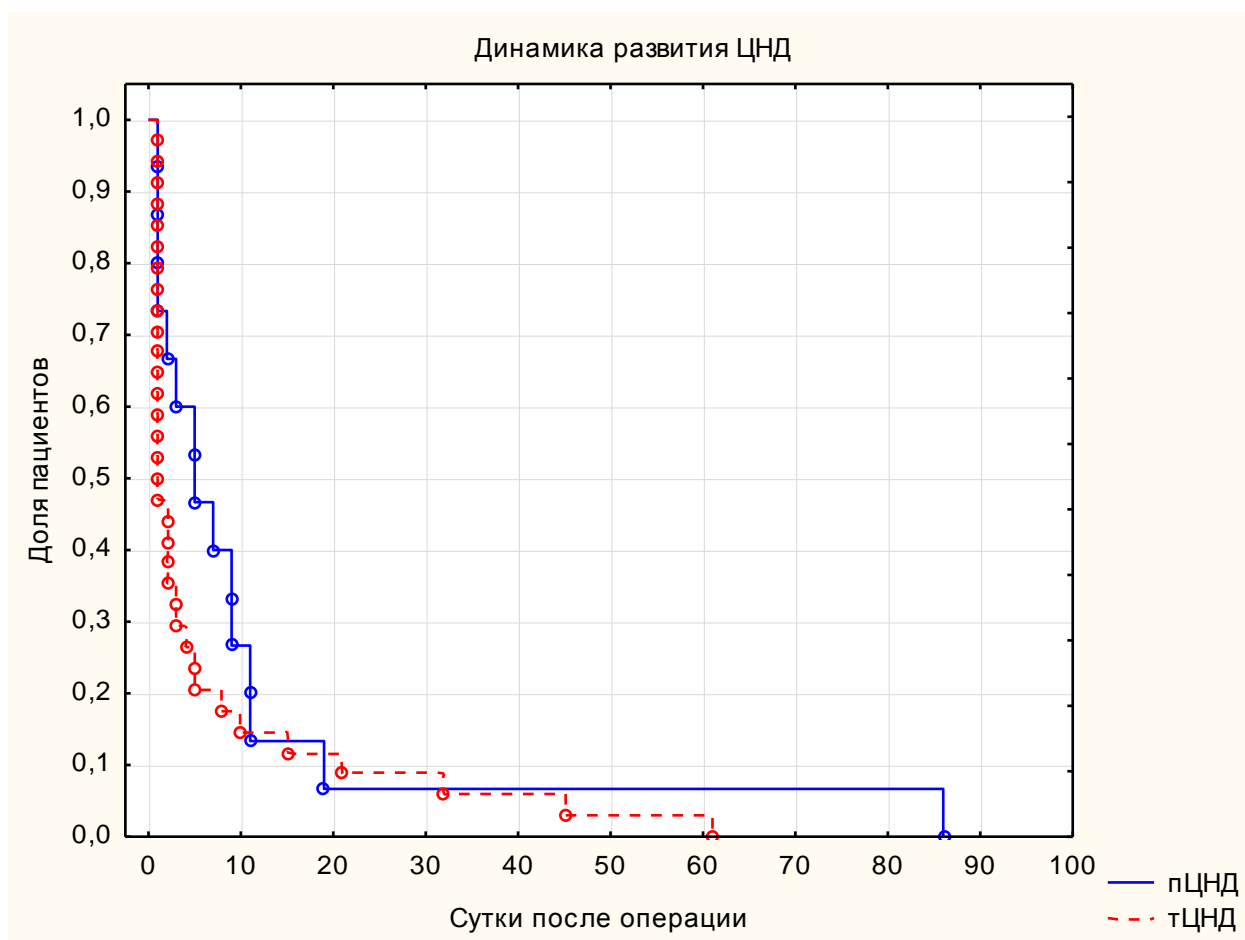
Момент наблюдения/ группы пациентов (n)	Пациенты с ЦНД/ пЦНД (n)	Пациенты с рЦНД/ тЦНД (n)	Пациенты с гипонатриемией (n)	Пациенты без нарушений (n)	Всего пациентов (n)	Выбывшие пациенты (n/ %)
<b>Выписка</b>	34	25	11	82	152	0
<b>6 месяцев после операции</b>	27	36	8	58	129	23/ 15,1%
<b>1 год после операции</b>	24	38	8	55	125	27/ 17,8%

5-7 лет после операции	15	34	6	42	97	55/ 36,2%
------------------------------	----	----	---	----	----	--------------

### 3.2. Данные обследования пациентов.

#### 3.2.1. 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. При этом максимально отсроченное развитие пЦНД приходилось на 86 сутки, тЦНД – 61 сутки после вмешательства (рисунок 3.2.1).



**Рисунок 3.2.1.** Динамика развития ЦНД.

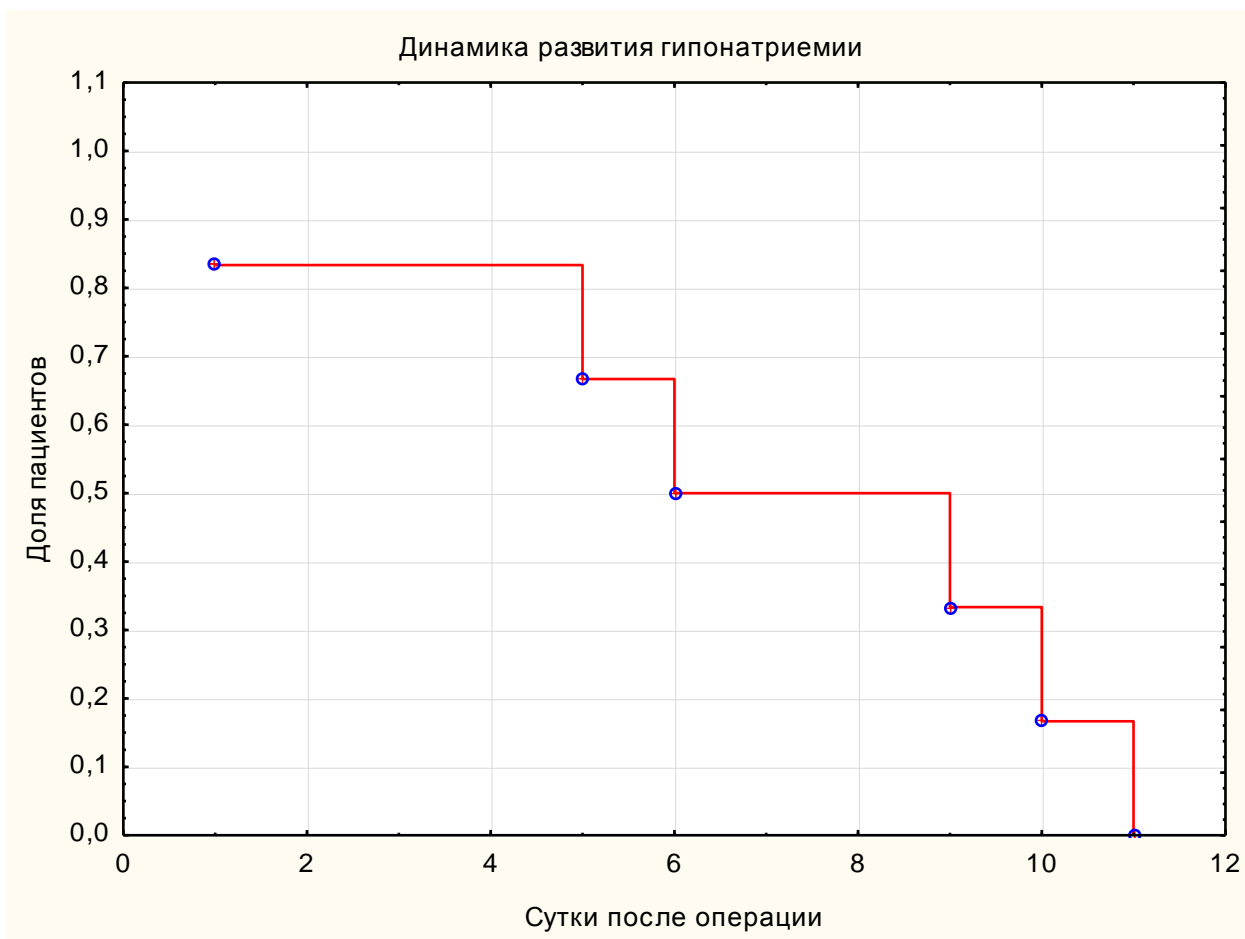
Разрешение нарушений у пациентов с тЦНД наиболее часто

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 3.2.2).



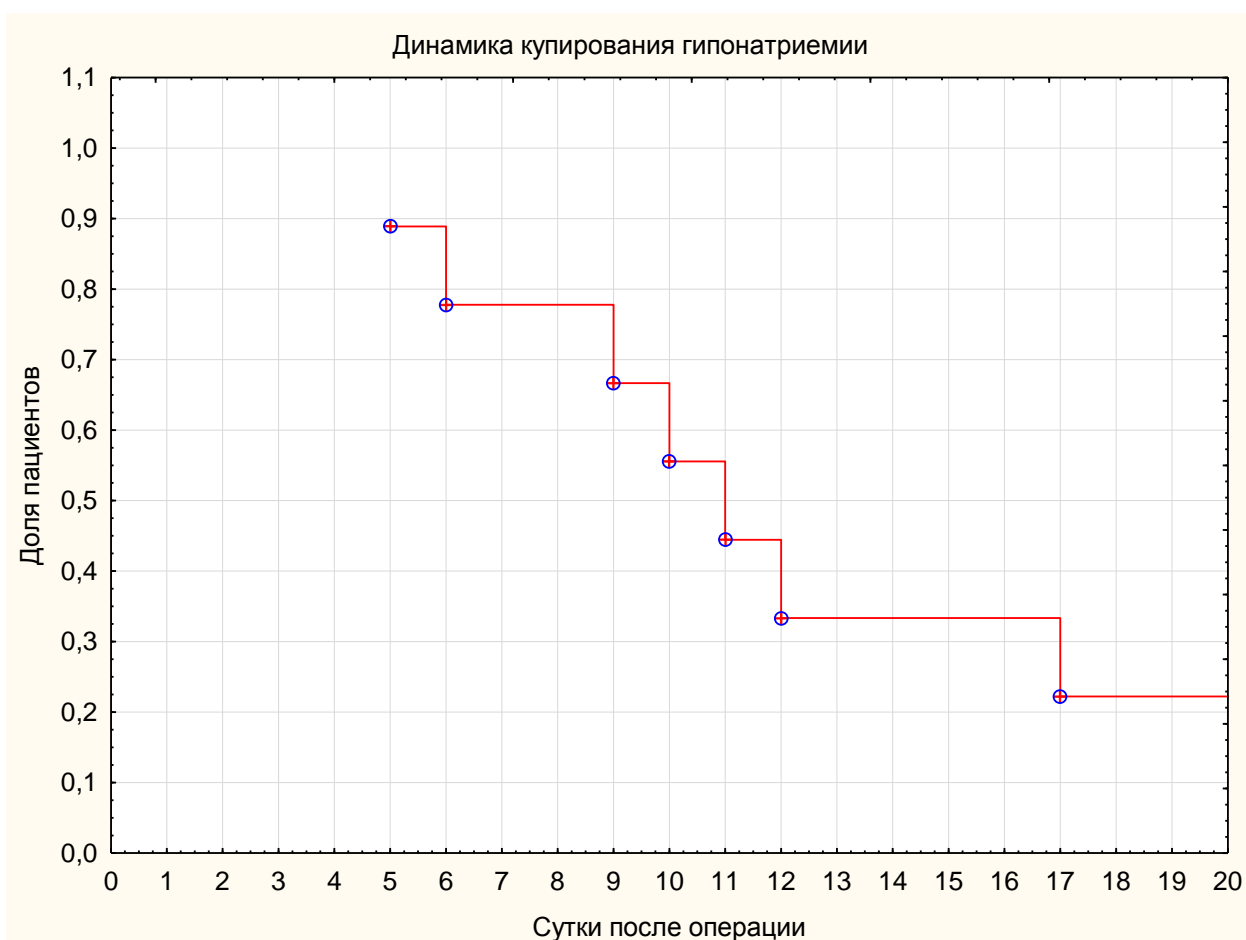
**Рисунок 3.2.2.** Динамика разрешения нарушений у пациентов с тЦНД.

Развитие гипонатриемии наиболее часто приходилось на 6 сутки (медиана 6 [3; 9]) послеоперационного периода (рис. 3.2.3).



**Рисунок 3.2.3.** Динамика развития нарушений у пациентов с гипонатриемией.

Разрешение гипонатриемии наиболее часто приходилось на 6 сутки (медиана 6 [3; 10,5]), т.е. нарушения купировались самостоятельно в течение суток (рис. 3.2.4). И только у пациентки с тяжелой гипонатриемией продолжительность расстройств была больше – до 16 суток после вмешательства.



**Рисунок 3.2.4.** Динамика разрешения нарушений у пациентов с гипонатриемией.

### 3.2.2. Характеристика пациентов.

Нозологический состав групп представлен в таблице 3.2.1.

**Таблица 3.2.1.** Нозологический состав групп пациентов.

Параметр	ЦНД (n=15)		Транзиторный ЦНД (n=34)			Гипонатриемия (n=6)	Без нарушений (n=42)
	пЦНД (n=10)	Трехфазный пЦНД (n=5)	Транзиторный ЦНД (n=22)	Однократная полиурия (n=9)	Трехфазный тЦНД (n=3)		
<b>БИК</b>	3	2	16	5	2	1	11
<b>Акромегалия</b>	6	2	6	4	1	5	29
<b>Пролактинома</b>	1	-	-	-	-	-	1
<b>НАГ</b>	-	1	-	-	-	-	1
<b>Тиреотропинома</b>	-	-	-	-	-	-	-
<b>Синдром Нельсона</b>	-	-	-	-	-	-	-

При оценке влияния основного заболевания на развитие нарушений было выявлено, что транзиторный ЦНД чаще развивался у пациентов с БИК, и реже – с акромегалией (таблица 3.2.2).

**Таблица 3.2.2.** Влияние нозологии на развитие водно-электролитных нарушений к концу наблюдения.

Нозология	пЦНД	тЦНД	Гипонатриемия	БН	р (двусторонний критерий Фишера)	ОШ (95% ДИ)
БИК/ другая нозология	5/10	23/11	1/5	11/31	$0,739^1$ ; $\leq 0,001^2$ ; $1,0^3$	5,893 (2,179; 15,933) <sup>2</sup>
Акромегалия / другая нозология	8/7	11/23	5/1	29/13	$0,349^1$ ; $0,002^2$ ; $0,656^3$	0,214 (0,081; 0,567) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> При сравнении пациентов с пЦНД и БН

<sup>2</sup> При сравнении пациентов с тЦНД и БН

<sup>3</sup> При сравнении пациентов с гипонатриемией и БН

Между пациентами различных групп отличий по возрасту, полу и длительности основного заболевания выявлено не было (таблица 3.2.3).

**Таблица 3.2.3.** Клинико-демографическая характеристика пациентов.

Параметр	пЦНД (n=15)	тЦНД (n=34)	Гипонатриемия (n=6)	БН (n=42)	р
Возраст (годы)	41 [32; 51] min 21 max 59	39,5 [29; 54] min 20 max 60	52 [45; 57] min 40 max 60	46 [39; 57] min 22 max 65	$p=0,069^1$
Пол (м/ж)	3/12	6/28	5/1	12/30	$p_{\text{ЦНД-БН}} = 0,555^2$ ; $p_{\text{тЦНД-БН}} = 0,264^2$ ; $p_{\text{Гипонатр-БН}} = 1,0^2$
Длительность заболевания (годы)	5 [2; 10] min 0,5 max 26	5 [4; 10] min 1 max 20	6 [5; 10] min 2 max 18	7,5 [4; 11] min 1 max 25	$p=0,393^1$

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

<sup>2</sup> Критерий Фримена-Холтона

### 3.2.3. Клинические данные пациентов.

До операции пациенты не предъявляли (таблица 3.2.4) жалобы на жажду, сухость во рту или отеки. В послеоперационном периоде на 1-2 и 5-7 сутки жалобы на жажду значительно чаще предъявляли пациенты с пЦНД и тЦНД, на 5-7 сутки – также и пациенты с гипонатриемией, по сравнению с пациентами без нарушений. 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. Жалоб на отеки в послеоперационном периоде в целом не отмечалось у всех групп пациентов.

**Таблица 3.2.4. Жалобы пациентов.**

Жалобы (есть/нет)	пЦНД	тЦНД	Гипонатриемия	БН	р (двусторон- ний критерий Фишера)	ОШ (95%ДИ)
<b>Жажда</b>						
<b>До операции</b>	0/15	0/34	0/6	0/42		
<b>1-2 сутки</b>	11/4	18/16	0/6	2/40	$\leq 0,001^{1,2}$	55,000 (8,877; 340,755) <sup>1</sup> ; 22,500 (4,673; 108,335) <sup>2</sup>
<b>5-7 сутки</b>	7/8	8/26	2/4	1/41	$\leq 0,001^1$ ; $0,009^2$ ; $0,038^3$	35,875 (3,865; 332,976) <sup>1</sup> ; 12,615 (1,490; 106,810) <sup>2</sup> ; 20,500 (1,506; 279,002) <sup>3</sup>
<b>10 сутки</b>	0/15	1/33	0/6	0/42	-	
<b>Сухость во рту</b>						
<b>До операции</b>	2/13	1/33	2/4	1/41	$0,142^1$ ; $1,000^2$ ; $0,038^3$	20,500 (1,506; 279,002) <sup>3</sup>

<b>1-2 сутки</b>	9/6	23/11	2/4	3/39	$\leq 0,001^{1,2};$ $0,111^3$	19,500 (4,081; 93,168) <sup>1</sup> ; 27,182 (6,861; 107,686) <sup>2</sup>
<b>5-7 сутки</b>	8/7	13/21	2/4	3/39	$\leq 0,001^1;$ $0,001^2;$ $0,111^3$	14,875 (3,148; 70,122) <sup>1</sup> ; 8,048 (2,060; 31,445) <sup>2</sup>
<b>10 сутки</b>	6/9	7/27	1/5	1/41	$0,001^1;$ $0,019^2;$ $0,237^3$	27,333 (2,920; 255,871) <sup>1</sup> ; 10,630 (1,237; 91,333) <sup>2</sup>
<b>Отеки</b>						
<b>До операции</b>	3/12	3/31	0/6	4/43	$0,345^1;$ $1,000^2$	
<b>1-2 сутки</b>	0/15	0/34	0/6	0/47		
<b>5-7 сутки</b>	0/15	1/33	0/6	0/47		
<b>10 сутки</b>	0/15	0/34	0/6	0/47		

<sup>1</sup> При сравнении пациентов с пЦНД и БН

<sup>2</sup> При сравнении пациентов с тЦНД и БН

<sup>3</sup> При сравнении пациентов с гипонатриемией и БН

В предоперационном периоде разницы 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 без нарушений. Различий между группами пациентов в суточном потреблении жидкости, как и при сравнении в динамике, не отмечалось. При этом в раннем послеоперационном периоде в ОРИТ выявлено значимо большее потребление жидкости у пациентов с пЦНД и тЦНД по сравнению с пациентами без нарушений (таблица 3.2.5).

**Таблица 3.2.5. Потребление жидкости.**

<b>Потребление жидкости</b>	<b>пЦНД</b>	<b>тЦНД</b>	<b>Гипонатри-емия</b>	<b>БН</b>	<b>p (сравнение групп)</b>
<b>Выпито за 3ч (мл)</b>					
<b>До операции</b>	n=0	300 [300; 400], min 200,	n=0	200 [150; 400], min 100,	p = 1,000 <sup>1</sup>



		max 400; n=7		max 450; n=9	
<b>1-2 сутки</b>	400 [200; 500], min 0, max 600; n=14	200 [200; 500], min 100, max 2400; n=33	200 [100; 200], min 0, max 200; n=41	200 [100; 200], min 100, max 600; n=41	$p = 0,006^1$ ; $\frac{p_{\text{пЦНД}} - \text{БН}}{=0,017^2}$
<b>5-7 сутки</b>	800 [800; 800], min 800, max 800; n=1	525 [400; 600], min 350, max 800; n=8	150 [150; 150], min 150, max 150; n=9	400 [200; 450], min 30, max 600; n=9	$p = 0,088^1$
<b>10 сутки</b>	550 [300; 900], min 300, max 900; n=3	375 [300; 450], min 250, max 600; n=8	n=0	400 [400; 400], min 400, max 400; n=1	$p = 1,000^1$
<b>р (сравнение в динамике)</b>	-	$p_{\text{исх}} - 5-7 \text{ сут} = 0,480^2$	-	$p_{\text{исх}} - 1-2 \text{ сут} = 0,221^2$	
<b>Введено и выпито в ОРИТ (мл)</b>	4300 [3450; 4800], min 2110, max 5100; n=15	3565 [3000; 4700], min 1850, max 5700; n=34	3050 [2900; 3470], min 2400, max 4000; n=6	3075 [2700; 3500], min 2200, max 4890; n=42	$p = 0,002^1$ ; $\frac{p_{\text{пЦНД}} - \text{БН}}{=0,007^2}$ , $\frac{p_{\text{тЦНД}} - \text{БН}}{=0,017^2}$
<b>Выпито за сутки (мл)</b>					
<b>1-2 сутки</b>	4300 [2900; 7150], min 1300, max 7200; n=7	3350 [2250; 4000], min 1500, max 5100; n=16	2000 [1900; 3800], min 1900, max 3800; n=3	1900 [1700; 2100], min 1659, max 3600; n=5	$p = 0,160^1$
<b>5-7 сутки</b>	3375 [2750; 4000], min 2750, max 4000; n=2	3500 [2000; 4600], min 1250, max 5700; n=9	2350 [1150; 3000], min 1150, max 3000; n=3	1550 [1350; 1700], min 1200, max 1800; n=4	$p = 0,151^1$
<b>р (сравнение в динамике)</b>	-	$p = 0,683^3$	-	$p = 0,480^3$	

<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 разницы в суточном и трехчасовом выделении жидкости не отмечалось. В послеоперационном периоде у пациентов с пЦНД и тЦНД на 5-7 сутки после операции отмечалось

увеличение суточного диуреза по сравнению с группой без нарушений, тенденция к увеличению диуреза наблюдалась и на 1-2 сутки, а в раннем послеоперационном периоде в ОРИТ диурез у пациентов с пЦНД и тЦНД был значимо больше, чем у пациентов без нарушений. При сравнении в динамике у пациентов значимых различий выявлено не было (таблица 3.2.6).

**Таблица 3.2.6. Выделение жидкости.**

Выделение жидкости	пЦНД	тЦНД	Гипонатри-емия	БН	р (сравнение групп)
<b>Выделено за 3ч (мл)</b>					
<b>До операции</b>	n=0	200 [150; 250], min 70, max 470; n=9	n=0	200 [125; 250], min 100, max 830; n=11	p = 1,000 <sup>1</sup>
<b>1-2 сутки</b>	500 [300; 700], min 100, max 1500; n=14	400 [200; 600], min 100, max 1400; n=33	300 [250; 400], min 200, max 450; n=5	350 [200; 500], min 100, max 1400; n=41	p = 0,199 <sup>1</sup>
<b>5-7 сутки</b>	400 [240; 550], min 200, max 1050; n=6	240 [200; 420], min 50, max 700; n=21	320 [320; 320], min 320, max 320; n=1	200 [150; 280], min 35, max 400; n=17	p = 0,114 <sup>1</sup>
<b>10 сутки</b>	475 [300; 550], min 200, max 700; n=6	250 [200; 300], min 50, max 800; n=13	160 [160; 160], min 160, max 160; n=1	230 [160; 300], min 160, max 300; n=2	p = 0,133 <sup>1</sup>
<b>р (сравнение в динамике)</b>	-	p = 0,267 <sup>2</sup>	-	$\frac{p_{\text{исх}} - 1-2 \text{ сут}}{=} = 0,008^4$	
<b>Диурез в ОРИТ (мл)</b>	2900 [2600; 3650], min 750, max 3750; n=15	2975 [1650; 3700], min 500, max 5300; n=34	1200 [800; 1250], min 600, max 2200; n=6	1375 [950; 1750], min 500, max 3700; n=42	$p < 0,001^1$ ; $\frac{p_{\text{пЦНД}} - \text{БН}}{=} \leq 0,001^3$ ; $\frac{p_{\text{тЦНД}} - \text{БН}}{=} \leq 0,001^3$
<b>Суточный диурез (мл)</b>					
<b>До операции</b>	1340 [900; 1700], min 700, max 2100; n=5	1540 [1200; 1850], min 400, max 2800; n=20	1600 [1600; 1600], min 1600, max 1600; n=1	1450 [1050; 1850], min 690, max 2400; n=8	p = 0,942 <sup>1</sup>
<b>1-2 сутки</b>	4300 [3200; 6700],	3500 [3200; 3850],	3900 [1750; 4700],	2050 [1150;	p = 0,065 <sup>1</sup>

	min 2100, max 7200; n=7	min 1000, max 6700; n=17	min 1750, max 4700; n=3	3800], min 600, max 5000; n=6	
<b>5-7 сутки</b>	4175 [2950; 6470], min 2200, max 8000; n=8	3615 [2227,5; 4350], min 1120, max 6000; n=20	1855 [1500; 2460], min 1500, max 2100; n=2	2060 [1500; 2460], min 735, max 2930; n=10	$p = 0,003^1$ ; $p_{\text{пЦНД-БН}} = 0,007^3$ ; $p_{\text{тЦНД-БН}} \leq 0,017^3$
<b>р (сравнение в динамике)</b>	$p = 0,223^2$	$p = 0,091^2$	-	-	

<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)

<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 показателей САД и ДАД пациентов не было выявлено значимых отличий между группами в пред- и послеоперационном периоде. Однако при сравнении в динамике у пациентов с тЦНД отмечалось значимое снижение АД, а у пациентов с ЦНД отмечалась тенденция к снижению ДАД в послеоперационном периоде. В динамике снижение САД также выявлено у пациентов без водно-электролитных расстройств и имела тенденция к снижению ДАД, не подтвердившаяся после коррекции на множественные сравнения (таблица 3.2.7).

**Таблица 3.2.7.** Показатели артериального давления пациентов.

АД	пЦНД	тЦНД	Гипонатриемия	БН	р (сравнение групп)
<b>САД (мм.рт.ст.)</b>					
<b>До операции</b>	130 [120; 140], n=15	130 [120; 140], n=34	130 [130; 145], n=6	135 [120; 145], n=42	$p = 0,373^1$
<b>1-2 сутки</b>	130 [110; 135], n=15	122,5 [110; 130], n=34	120 [120; 135], n=6	120 [115; 130], n=42	$p = 0,577^1$
<b>5-7 сутки</b>	115 [110; 130], n=15	120 [110; 130], n=34	110 [120; 130], n=6	120 [115; 125], n=42	$p = 0,388^1$
<b>10 сутки</b>	120 [110; 130], n=11	120 [110; 125], n=26	115 [120; 140], n=4	120 [110; 125], n=22	$p = 0,479^1$

<b>р (сравнение в динамике)</b>	$p = 0,198^2$	$p = 0,003^2$ ; $\frac{p_{\text{исх-1-2 сут}}}{0,009^3} =$ $\frac{p_{\text{исх-5-7 сут}}}{0,001^3} <$ $\frac{p_{\text{исх-10 сут}}}{0,009^3} =$	$p = 0,086^2$	$p = 0,001^2$ ; $\frac{p_{\text{исх-1-2 сут}}}{0,001^3} <$ $\frac{p_{\text{исх-5-7 сут}}}{0,001^3} <$ $\frac{p_{\text{исх-10 сут}}}{0,002^3} =$	
<b>ДАД (мм.рт.ст.)</b>					
<b>До операции</b>	80 [70; 90], n=15	85 [80; 90], n=34	87,5 [80; 90], n=6	87,5 [80; 90], n=42	$p = 0,857^1$
<b>1-2 сутки</b>	80 [70; 90], n=15	75 [70; 80], n=34	85 [70; 80], n=6	77,5 [70; 80], n=42	$p = 0,140^1$
<b>5-7 сутки</b>	70 [65; 80], n=15	80 [70; 80], n=34	80 [70; 80], n=6	80 [70; 80], n=42	$p = 0,578^1$
<b>10 сутки</b>	80 [70; 80], n=11	77,5 [70; 80], n=26	77,5 [70; 80], n=4	75 [70; 80], n=22	$p = 0,780^1$
<b>р (сравнение в динамике)</b>	$p = 0,049^2$ ; $p_{\text{исх-5-7 сут}} = 0,027^3$	$p = 0,012^2$ ; $\frac{p_{\text{исх-1-2 сут}}}{0,001^3} =$ $\frac{p_{\text{исх-5-7 сут}}}{0,001^3} <$	$p = 0,310^2$	$p = 0,009^2$ ; $p_{\text{исх-5-7 сут}} = 0,026^3$	

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

<sup>2</sup> ANOVA, критерий Фридмана

<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)

### 3.2.4. Данные лабораторного обследования.

#### 3.2.4.1. Оценка осмоляльности и уровня натрия крови и мочи, удельного веса мочи.

При сравнении уровня осмоляльности крови в послеоперационном периоде значимых отличий между группами не получено, но отмечалась тенденция к снижению в группе пациентов с гипонатриемией (по данным множественных сравнений). При сравнении показателей в динамике после применения множественных сравнений значимых отличий не выявлено (таблица 3.2.8).

**Таблица 3.2.8.** Осмоляльность крови исходно и в раннем послеоперационном периоде.

Осмоляльность крови (осм/кг)	пЦНД	тЦНД	Гипонатриемия	БН	р (сравнение групп)
<b>Исходно</b>	0,290 [0,286; 0,293], min 0,285, max 0,302, n=9	0,292 [0,289; 0,300], min 0,275, max 0,316, n=25	0,299 [0,296; 0,299], min 0,296, max 0,299, n=3	0,295 [0,29; 0,299], min 0,283, max 0,308, n=36	p = 0,212 <sup>1</sup>
<b>1-2 сут п/о</b>	0,296 [0,281; 0,305], min 0,266, max 0,316, n=10	0,295 [0,288; 0,304], min 0,267, max 0,313, n=28	0,294 [0,283; 0,301], min 0,275, max 0,305, n=4	0,297 [0,289; 0,305], min 0,276, max 0,314, n=34	p = 0,925 <sup>1</sup>
<b>5-7 сут п/о</b>	0,296 [0,294; 0,301], min 0,283, max 0,312, n=12	0,299 [0,291; 0,307], min 0,285, max 0,322, n=32	0,286 [0,251; 0,291], min 0,238, max 0,299, n=5	0,296 [0,290; 0,303], min 0,276, max 0,326, n=36	p = 0,068 <sup>1</sup>
<b>10 сут п/о</b>	0,296 [0,285; 0,299], min 0,266, max 0,306, n=11	0,302 [0,294; 0,306], min 0,285, max 0,319, n=21	0,273 [0,268; 0,278], min 0,263, max 0,282, n=4	0,295 [0,290; 0,299], min 0,281, max 0,312, n=20	<u>p = 0,002<sup>1</sup></u> ; p тЦНД – БН = 0,027 <sup>3</sup> ; p Гипонатр – БН = 0,066 <sup>3</sup>
<b>р (сравнение в динамике)</b>	<u>p = 0,043<sup>2</sup></u> ; p исх – 5-7 сут = 0,041, p исх – 10 сут = 0,028 <sup>4</sup>	p = 0,816 <sup>2</sup>	-	p = 0,056 <sup>2</sup>	

<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 крови выявлена статистическая тенденция (по данным множественных сравнений) 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 без нарушений на 10 сутки. Значимые отличия уровня натрия в динамике также получены в группе пациентов с тЦНД (таблица 3.2.9). 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 3.2.9.** Уровень натрия крови исходно и в раннем послеоперационном периоде.

Натрий крови (ммоль/л)	пЦНД	тЦНД	Гипонатриемия	БН	р (сравнение групп)
<b>Исходно</b>	141 [139; 144], min 124, max 147, n=15	142 [141; 144], min 137, max 147, n=33	143 [141; 144], min 141, max 149, n=6	143 [141; 145], min 133, max 154, n=42	$p = 0,446^1$
<b>1-2 сут п/о</b>	142 [139,5; 149], min 138, max 169, n=11	146 [144; 148], min 134, max 152, n=30	141 [140; 144], min 134, max 147, n=5	141 [139; 146,5], min 136, max 149, n=36	$p = 0,025^1$ ; $p_{\text{тЦНД} - \text{БН}} = 0,025^3$
<b>5-7 сут п/о</b>	145 [142; 148], min 138, max 155, n=15	146 [144; 150], min 139, max 159, n=33	132 [131; 142], min 118, max 144, n=5	144 [141,5; 147], min 137, max 150, n=40	$p = 0,010^1$ ; $p_{\text{тЦНД} - \text{БН}} = 0,020^3$
<b>10 сут п/о</b>	142 [140; 146], min 124, max 150, n=11	145 [143; 148], min 141, max 150, n=21	131,5 [127; 136,5], min 123, max 141, n=4	144 [141; 148], min 136, max 151, n=22	$p = 0,006^1$ ; $p_{\text{Гипонатр} - \text{БН}} = 0,016^3$
<b>р (сравнение в динамике)</b>	$p = 0,398^2$	$p < 0,001^2$ ; $p_{\text{исх} - 1-2 \text{ сут}} = 0,001^4$ ; $p_{\text{исх} - 5-7 \text{ сут}} < 0,001^4$ ; $p_{\text{исх} - 10 \text{ сут}}$	$p = 0,241^2$	$p = 0,196^2$	

		<u><math>\approx 0,006^4</math></u>			
--	--	-------------------------------------	--	--	--

<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 без водно-электролитных расстройств на 1-2 и 5-7 сутки. При сравнении показателей в динамике при проведении множественных сравнений выявлены значимые отличия у группы пациентов с тЦНД (таблица 3.2.10).

**Таблица 3.2.10.** 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], min 0,308, max 0,846, n=7	0,601 [0,470; 0,746], min 0,297, max 1,100, n=24	0,530 [0,354; 0,832], min 0,345, max 0,832, n=3	0,595 [0,391; 0,744], min 0,185, max 0,980, n=28	p = 0,616 <sup>1</sup>
<b>1-2 сут п/о</b>	0,296 [0,163; 0,360], min 0,128, max 0,691, n=8	0,282 [0,163; 0,360], min 0,112, max 0,852, n=27	0,748 [0,519; 0,787], min 0,419, max 0,795, n=5	0,636 [0,456; 0,947], min 0,199, max 1,115, n=34	p < 0,001 <sup>1</sup> ; p <sub>пЦНД-БН</sub> = 0,015 <sup>3</sup> , p <sub>тЦНД-БН</sub> < 0,001 <sup>3</sup>
<b>5-7 сут п/о</b>	0,240 [0,164; 0,335], min 0,135, max 0,531, n=10	0,326 [0,240; 0,459], min 0,132, max 0,632, n=30	0,476 [0,283; 0,758], min 0,124, max 0,869, n=6	0,516 [0,384; 0,677], min 0,240, max 0,970, n=36	p < 0,001 <sup>1</sup> ; p <sub>пЦНД-БН</sub> = 0,001 <sup>3</sup> , p <sub>тЦНД-БН</sub> = 0,002 <sup>3</sup>
<b>10 сут п/о</b>	0,292 [0,215; 0,311], min 0,193, max 0,862, n=8	0,332 [0,262; 0,422], min 0,181, max 0,930, n=21	0,429 [0,162; 0,681], min 0,162, max 0,681, n=3	0,436 [0,322; 0,664], min 0,151, max 1,128, n=21	p = 0,049 <sup>1</sup> ; p <sub>пЦНД-БН</sub> = 0,075 <sup>3</sup>
<b>р (сравнение в динамике)</b>	p <sub>исх-1-2 сут</sub> = 1,000 <sup>4</sup> ;	p = 0,001 <sup>2</sup> ; p <sub>исх-1-2 сут</sub>		p = 0,377 <sup>2</sup>	

	$P_{\text{исх}} - 5-7/10 \text{ сут}$ $=0,371^4$	$\underline{=0,002^4}$ ; $\underline{p_{\text{исх}} - 10 \text{ сут}}$ $\underline{=0,002^4}$			
--	---	---	--	--	--

<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 без водно-электролитных расстройств, при этом значимых отличий в динамике выявлено не было (таблица 3.2.11).

**Таблица 3.2.11.** Уровень натрия мочи исходно и в раннем послеоперационном периоде.

Натрий мочи (ммоль/л)	пЦНД	тЦНД	Гипонатриемия	БН	р (сравнение групп)
<b>Исходно</b>	78 [67; 109], min 26, max 208, n=9	93 [43; 125], min 25, max 249, n=23	95,5 [67; 124], min 67, max 124, n=2	104,5 [75,5; 141], min 11, max 186, n=24	$p = 0,842^1$
<b>1-2 сут п/о</b>	20 [17; 34], min 7, max 105, n=9	32,5 [22; 52], min 5, max 233, n=26	70 [25; 110,5], min 14, max 119, n=4	56 [21; 115], min 1, max 206, n=33	$p = 0,289^1$
<b>5-7 сут п/о</b>	50 [28; 74], min 19, max 130, n=10	56 [33; 73], min 9, max 99, n=26	71 [28; 127], min 25, max 136, n=6	107,5 [74,5; 128], min 38, max 191, n=32	$p < 0,001^1$ ; $\underline{p_{\text{пЦНД-БН}}}$ $\underline{=0,008^3}$ ; $\underline{p_{\text{тЦНД-БН}}}$ $\underline{\leq 0,001^3}$
<b>10 сут п/о</b>	52,5 [44; 91,5], min 26, max 166, n=8	55 [38; 73], min 22, max 114, n=21	61,5 [8,5; 115,5], min 2, max 123, n=4	91 [60; 119], min 13, max 189, n=19	$p = 0,104^1$
<b>р (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 без нарушений. При сравнении показателей в динамике значимые отличия выявлены у пациентов с тЦНД (таблица 3.2.12).

**Таблица 3.2.12.** 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], min 1,008, max 1,025, n=13	1,018 [1,012; 1,024], min 1,008, max 1,032, n=30	1,015 [1,012; 1,017], min 1,011, max 1,019, n=6	1,019 [1,014; 1,026], min 1,010, max 1,033, n=39	$p = 0,097^1$
<b>1-2 сут п/о</b>	1,010 [1,007; 1,013], min 1,001, max 1,024, n=5	1,011 [1,007; 1,014], min 1,002, max 1,019 n=13	1,022 [1,010; 1,034], min 1,010, max 1,034, n=2	1,017 [1,015; 1,020], min 1,009, max 1,036, n=12	$\underline{p = 0,030^1}$ ; $p_{\text{тЦНД-БН}} = 0,050^3$
<b>5-7 сут п/о</b>	1,002 [1,000; 1,010], min 1,000, max 1,022, n=11	1,003 [1,001; 1,008], min 1,000, max 1,013, n=27	1,010 [1,007; 1,015], min 1,005, max 1,020, n=4	1,011 [1,005; 1,020], min 1,002, max 1,039, n=25	$\underline{p < 0,001^1}$ ; $\underline{p_{\text{пЦНД-БН}} = 0,017^3}$ ; $\underline{p_{\text{тЦНД-БН}} < 0,001^3}$
<b>р (сравнение в динамике)</b>	$\underline{p = 0,041^2}$ ; $p_{\text{исх-5-7 сут}} = 0,027^4$	$\underline{p = 0,005^2}$ ; $\underline{p_{\text{исх-5-7 сут}} \leq 0,001^4}$	$p = 0,478^2$	$p = 0,565^2$	

<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)

### 3.2.4.2. Оценка уровня копептина крови.

При сравнении уровня копептина до и после операции не было выявлено статистически значимых отличий между группами (по данным множественных сравнений), а при оценке показателей в динамике у пациентов с тЦНД были выявлены отличия между до- и послеоперационным уровнем копептина (таблица 3.2.13). 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 3.2.13.** Уровень копептина до и после хирургического вмешательства.

Копептин (пмоль/л)	пЦНД	тЦНД	Гипонатри- емия	БН	р (сравниени е групп)
До операции	10,130 [8,262; 10,980], min 8,262, max 10,980, n=3	5,139 [4,900; 6,085], min 4,900, max 16,560, n=10	4,900 [4,900; 4,900], min 4,900, max 4,900, n=1	6,644 [5,503; 6,918], min 5,222, max 8,224, n=5	$p = 0,036^1$ : $p_{\text{ЦНД-тЦНД}} = 0,072^3$
	ЦНД (пЦНД и тЦНД) 5,634 [4,900; 8,262], min 4,900, max 16,560, n=13				$p = 0,552^1$
После операции	5,265 [4,900; 6,181], min 4,900, max 6,181, n=3	4,900 [4,900; 4,900], min 4,900, max 11,160, n=10	9,047 [9,047; 9,047], min 9,047, max 9,047, n=1	4,900 [4,900; 4,900], min 4,900, max 5,494, n=5	$p = 0,108^1$
	ЦНД (пЦНД и тЦНД) 4,900 [4,900; 4,900], min 4,900, max 11,160, n=13				$p = 0,892^1$
р (сравнение в динамике)	$p = 0,248^2$ (пЦНД)	$p = 0,041^2$ (тЦНД)	-	$p = 0,074^2$	
	$p = 0,008^2$ (пЦНД и тЦНД)				

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

<sup>2</sup> ANOVA, критерий знаков

### 3.2.4.3. Оценка гормональных показателей до и после хирургического вмешательства.

Нарушения тропных функций гипофиза на дооперационном этапе отмечались у 17 пациентов (17,5%), в послеоперационном периоде состояние 39 пациентов (40,2%) было 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 имевшимися на предоперационном этапе тропными нарушениями. 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 3.2.14).

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 (таблицы 1 и 2 приложения) и рассчитаны ОШ: послеоперационный уровень АКТГ менее 15,8 пг/мл и кортизола менее 200 нмоль/л повышает вероятность развития тЦНД.

**Таблица 3.2.14.** Нарушения тропных функций гипофиза до и после хирургического лечения.

Нарушения (есть/нет)	пЦНД	тЦНД	Гипонатри-емия	БН	р	ОШ (95%ДИ)
Нарушения тропных функций гипофиза до операции	2/13	2/32	4/2	9/33	0,709* <sup>1</sup> ; <u>0,019*<sup>2</sup></u> ; <u>0,038*<sup>3</sup></u>	0,163 (0,034; 0,782) <sup>2</sup> ; 7,333 (1,153; 46,662) <sup>3</sup>
Вторичная надпочечниковая недостаточность п/о	5/10	23/11	0/6	11/31	0,739* <sup>1</sup> ; <u>≤0,001*<sup>2</sup></u>	5,893 (2,179; 15,933) <sup>2</sup>

<b>АКТГ (пг/мл)</b>	19,4 [5,6; 44,7]	7,7 [4,3; 19,3]	17,25 [16,3; 27,5]	22,0 [12,4; 36,2]	$\frac{0,015^{**};}{0,010^{***2};}$ $\frac{0,001^{****}}{2}$	5,0 (1,9; 13,5) <sup>2</sup> для АКТГ<15,8 пг/мл
<b>Кортизол (нмоль/л)</b>	363,5 [55,5; 529,3]	59,1 [25,3; 449,9]	479,0 [393,6; 760,6]	412,4 [101,0; 588,5]	$\frac{0,012^{**};}{0,010^{***2};}$ $\frac{0,003^{****}}{2}$	7,0 (2,6; 18,8) <sup>2</sup> для кортизола <200 нмоль/л
<b>Вторичный гипотиреоз п/о</b>	6/9	8/26	1/5	2/40	$\frac{0,003^{*1};}{0,036^{*2};}$ $\frac{0,336^{*3}}{0,336^{*3}}$	13,333 (2,303; 77,196) <sup>1</sup> ; 6,154 (1,210; 31,291) <sup>2</sup>
<b>Гипогонадотроп- ный гипогонадизм п/о</b>	8/7	12/22	3/2	13/29	$\frac{0,211^{*1};}{0,807^{*2};}$ $\frac{0,320^{*3}}{0,320^{*3}}$	
<b>Выпадение одной тропной функции</b>	8/7	27/7	3/2	20/22	$\frac{0,077^{*1};}{0,008^{*2};}$ $\frac{0,666^{*3}}{0,666^{*3}}$	4,243 (1,517; 11,866) <sup>2</sup>
<b>Выпадение двух тропных функций</b>	7/8	10/24	1/5	4/38	$\frac{0,004^{*1};}{0,037^{*2};}$ $\frac{0,503^{*3}}{0,503^{*3}}$	8,313 (1,958; 35,290) <sup>1</sup> ; 3,958 (1,115; 14,055) <sup>2</sup>
<b>Пангипопитуита- ризм (есть/нет)</b>	3/12	5/29	0/6	2/40	$\frac{0,707^{*1};}{0,124^{*2}}$	

<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

### 3.2.5. Данные инструментального обследования.

По данным МРТ у 6 пациентов аденома не была визуализирована, микроаденома выявлена у 45 пациентов, макроаденома – также у 45 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 (таблицы 1 и 2 Приложения) и рассчитаны ОШ: при объеме опухоли менее 0,83 см<sup>3</sup> повышается вероятность развития тЦНД.

**Таблица 3.2.15. Особенности аденомы по данным МРТ.**

Параметры аденомы	пЦНД	тЦНД	Гипонатри- емия	БН	р	ОШ (95%ДИ)
Аденома по МРТ не визуализирована/ выявлена	3/12	2/32	0/6	1/41	<u>0,041*</u> <sup>1</sup> ; 0,325* <sup>2</sup>	11,500 (1,096; 120,663) <sup>1</sup>
Микроаденома/ макроаденома	7/5	23/9	1/5	14/27	0,183* <sup>1</sup> ; <u>0,002*</u> <sup>2</sup> ; 0,648* <sup>3</sup>	4,929 (1,804; 13,468) <sup>2</sup>
Объем опухоли по МРТ (см <sup>3</sup> )	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	<u>0,008**</u> ; <u>0,021***</u> <sup>2</sup> ; <u>0,005****</u> <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

### 3.2.6. Особенности и радикальность хирургического вмешательства.

Из всех пациентов 80 были прооперированы 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 влияние на послеоперационные водно-электролитные расстройства. Наличие отдаленной ремиссии заболевания в исходе хирургического лечения (64 пациента) способствовало развитию тЦНД (таблица 3.2.16).

**Таблица 3.2.16. Особенности и радикальность хирургического лечения.**

Параметры вмешательства	пЦНД	тЦНД	Гипонатри- емия	БН	р	ОШ (95%ДИ)
Повторно/ первично	3/12	5/29	2/4	6/36	0,685 <sup>1</sup> ; 1,0 <sup>2</sup> ; <u>0,013</u> <sup>3</sup>	12,000 (1,786; 80,612) <sup>3</sup>
Повреждение гипофиза (есть/нет)	11/4	20/14	2/4	16/26	<u>0,033</u> <sup>1</sup> ; 0,106 <sup>2</sup> ; 1,0 <sup>3</sup>	4,469 (1,214; 16,444) <sup>1</sup>
Гипофизэктомия (есть/нет)	2/13	1/37	2/4	1/41	0,166 <sup>1</sup> ; 1,0 <sup>2</sup> ; <u>0,038</u> <sup>3</sup>	20,500 (1,506; 279,002) <sup>3</sup>
Повреждение задних отделов гипофиза (есть/нет)	2/13	6/28	0/6	2/40	0,281 <sup>1</sup> ; 0,129 <sup>2</sup>	
Ревизия гипофиза (да/нет)	10/5	22/12	0/6	15/27	0,067 <sup>1</sup> ; <u>0,020</u> <sup>2</sup> ; 0,243 <sup>3</sup>	3,300 (1,283; 8,491) <sup>2</sup>
Коагуляция (да/нет)	0/15	4/30	1/5	2/40	0,399 <sup>2</sup> ; 0,336 <sup>3</sup>	
Объем удаленной опухоли	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>	
Отдаленная ремиссия (да/ нет)	10/5	28/6	3/3	23/19	0,547 <sup>1</sup> ; <u>0,014</u> <sup>2</sup> ; 1,0 <sup>3</sup>	3,855 (1,321; 11,248) <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

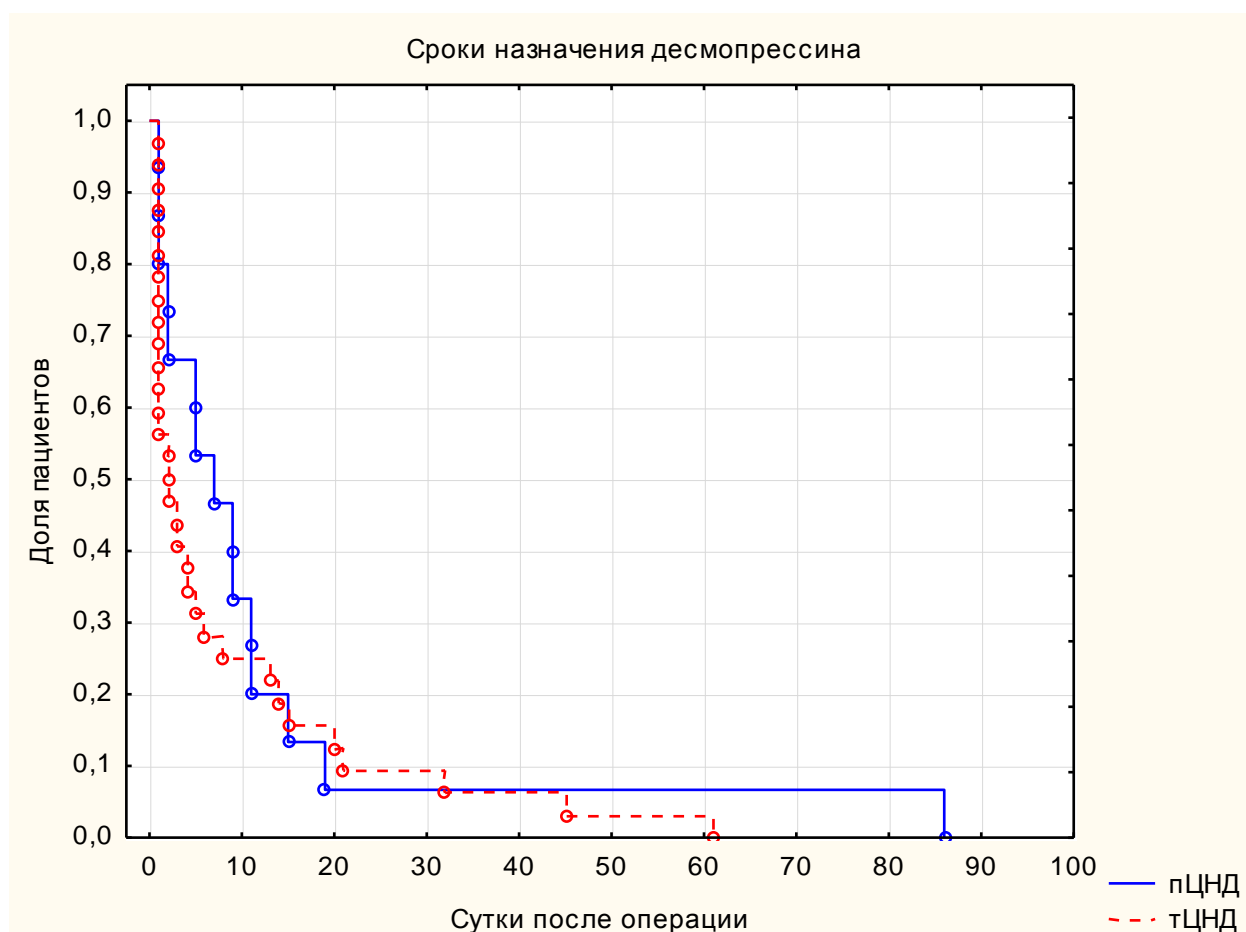
<sup>3</sup> Точный критерий Фишера, сравнение пациентов с гипонатриемией и БН

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

### 3.3. Особенности лечения десмопрессинном.

К моменту завершения динамического наблюдения 15 пациентов с пЦНД находились на терапии десмопрессинном, 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, рис. 3.3.1):



**Рисунок 3.3.1.** Сроки назначения десмопрессина у пациентов с пЦНД и тЦНД.

В раннем послеоперационном периоде средние получаемые дозы

десмопрессина у пациентов с пЦНД были значимо больше, чем с тЦНД в ОРИТ и на 5-7 сутки после операции (таблица 3.3.1):

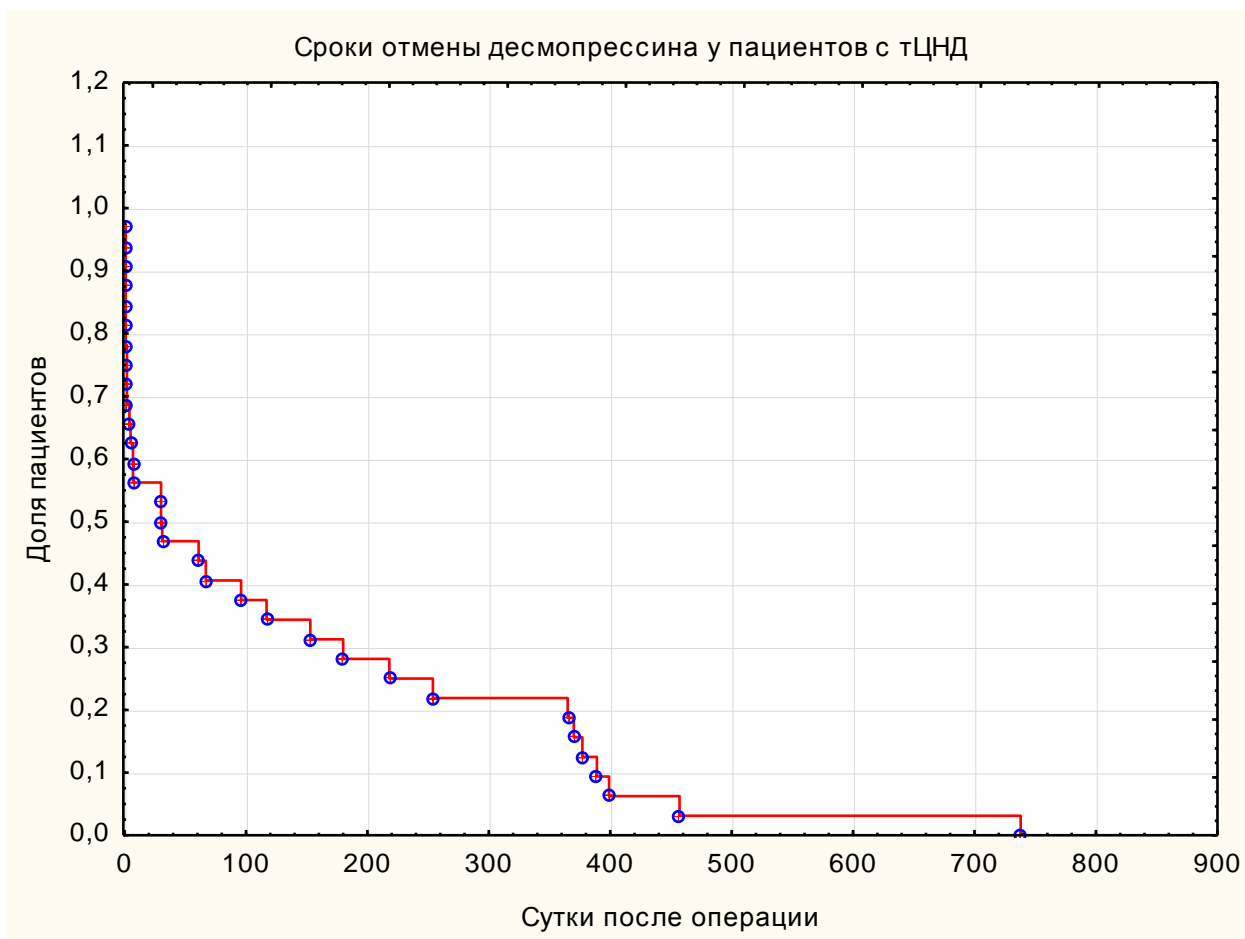
**Таблица 3.3.1.** Дозы десмопрессина.

Доза десмопрессина (мг)	пЦНД	тЦНД	р (сравнение групп)
<b>ОРИТ</b>	0,1 [0,1; 0,2]; min 0,1, max 0,2, n=8	0,1 [0,1; 0,1]; min 0,05, max 0,1, n=12	<u>p = 0,027<sup>1</sup></u>
<b>1-2 сутки после операции</b>	0,1 [0; 0,2]; min 0, max 0,2, n=6	0,1 [0,1; 0,1]; min 0,1, max 0,2, n=6	p = 0,787 <sup>1</sup>
<b>5-7 сутки после операции</b>	0,225 [0,2; 0,4]; min 0,1, max 0,4, n=6	0,1 [0,1; 0,2]; min 0,05, max 0,2, n=11	<u>p = 0,033<sup>1</sup></u>
<b>10 сутки после операции</b>	0,2 [0,2; 0,25]; min 0,1, max 0,6, n=8	0,2 [0,1; 0,2]; min 0, max 0,2, n=9	p = 0,066 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> U-тест Манна-Уитни

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 (рис. 3.3.2). При этом отмена проводилась постепенно, начиная со снижения дозы, под контролем жалоб на жажду и полиурию и лабораторных показателей.

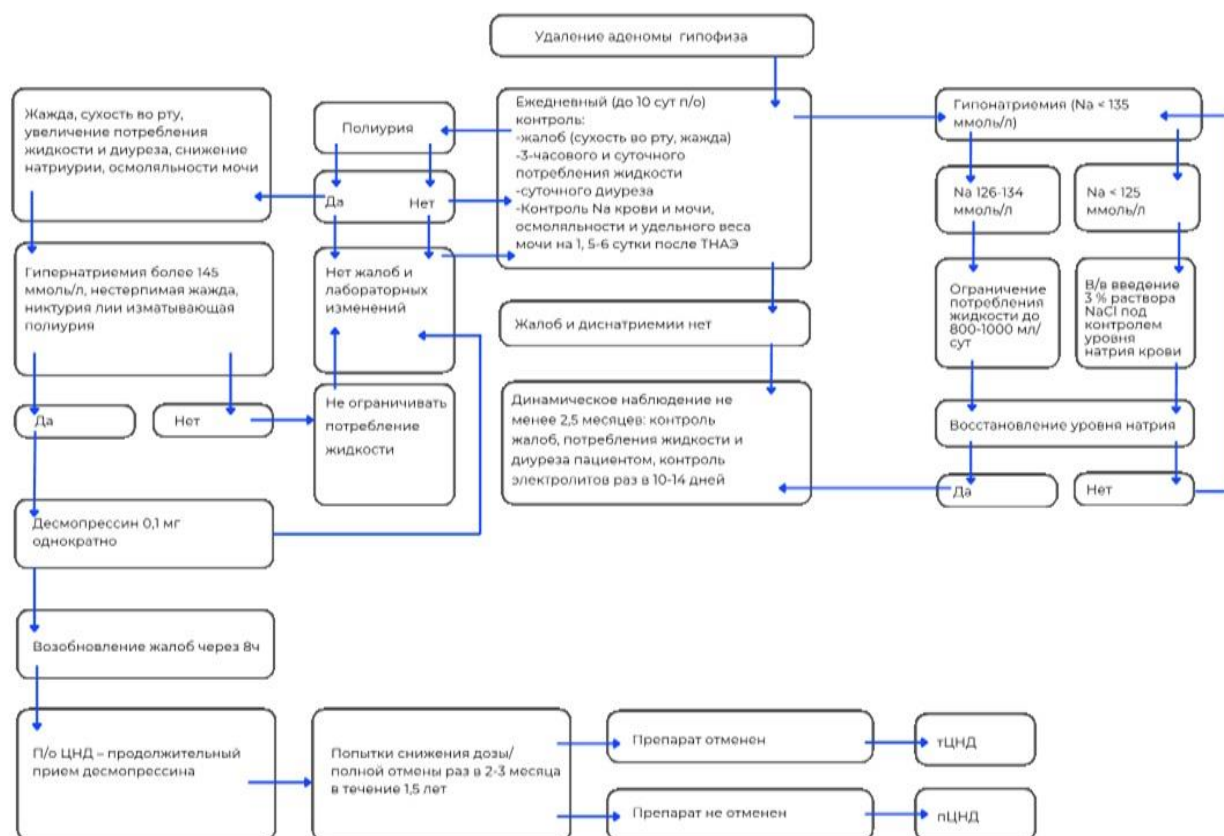




**Рисунок 3.3.2.** Сроки отмены десмопрессина у пациентов с тЦНД.

### **3.4. Алгоритм наблюдения пациентов с водно-электролитными нарушениями после ТНАЭ.**

Исходя из проведенного анализа литературы и полученных результатов, предложен алгоритм наблюдения пациентов как в раннем послеоперационном периоде, так и на этапе динамического наблюдения (рис. 3.4.1).



**Рисунок 3.4.1.** Алгоритм наблюдения пациентов с водно-электролитными нарушениями после ТНАЭ.

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.

#### ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из ведущих методов лечения большинства видов аденом гипофиза является ТНАЭ, которая представляет возможность излечения до 80% пациентов [9, 73, 75]. При этом возможными осложнениями данного вмешательства являются водно-электролитные нарушения [9, 22, 83]. Распространенность развития водно-электролитных нарушений зависит от опыта нейрохирурга, специализации на удаление определенного вида опухолей [21] и может быть занижена при ранней выписке пациентов после операции [100, 144, 149, 225].

В нашем исследовании частота послеоперационных водно-электролитных нарушений составила к моменту выписки 22,4% для несахарного диабета и 16,4% для разрешившихся нарушений, к концу наблюдения распространенность постоянной формы ЦНД сократилась до 15,5%, а транзиторной формы возросла до 35,1%, что сопоставимо с литературными данными – частота может составлять от 5% до 30%, наиболее часто – около 18% [21, 66, 83, 97, 100, 149, 150]. По данным ретроспективных исследований, проведенных в 2009г и 2019г в НМИЦ эндокринологии, распространенность послеоперационного ЦНД составила от 13% до 37% [16, 17, 18]. При этом согласно собственным данным Григорьева А.Ю. в более ранние годы, распространенность послеоперационного ЦНД составила 24% у пациентов с БИК (из них у 7% транзиторная форма) и 12-16% у пациентов с акромегалией (из них у 8% и 11%, соответственно, транзиторная форма) с дальнейшим регрессом имевшегося при выписке ЦНД в течение 6-12 месяцев до порядка 3% [3, 4, 5, 6, 7]. Однако в данном исследовании катамнез был проанализирован за 12 месяцев и выбывание составило 46,4% для пациентов с акромегалией и 66,6% для пациентов с БИК, тогда как в нашем исследовании выбывание составило 36,2% к 5-7 году наблюдения. Исследования Григорьева А.Ю., Пигаровой Е.А. и данная работа были проведены на одной и той же клинической базе, хирургическое вмешательство всем пациентам осуществлялось одной и той же бригадой

нейрохирургов, но в разные годы, что может объяснять отличия в распространенности послеоперационного ЦНД. Кроме того, в нашем исследовании пациентам отслеживался диурез, неоднократно исследовались показатели уровня натрия и осмоляльности крови и мочи в раннем послеоперационном периоде, а в ранее проведенных работах дополнительного контроля за водно-электролитными нарушениями не осуществлялось. Контроль натрия крови в послеоперационном периоде проводился с частотой 1-2 раза у 32-38% пациентов, а в некоторых случаях (2%) отсутствовал вовсе [16, 18], что характерно как для российских, так и для крупных американских и европейских медицинских центров [19, 67] и может объяснить более частое выявление послеоперационных нарушений в настоящей работе. Распространенность гипонатриемии – 7,2% на момент выписки и 6,2% к моменту завершения наблюдения – сопоставимы с некоторыми литературными данными [228] и с исследованием НМИЦ эндокринологии в 2019г [16, 18], однако, в некоторых работах частота гипонатриемии была выше: из 137 пациентов с гормонально-неактивными аденомами нарушения отмечались у 22,6% пациентов [204], и у 28% из 109 пациентов с аналогичным видом аденом гипофиза в раннем послеоперационном периоде [103], что может быть связано с особенностями роста и распространения образований. Трехфазные нарушения к моменту выписки отмечались у 3 (9%) пациентов из 34 с ЦНД, у одной пациентки в фазе антидиуреза отмечалась легкая гипонатриемия. При переоценке по результатам динамического наблюдения трехфазные расстройства выявлены у 5 (33%) пациентов с пЦНД и у 4 (12%) с тЦНД; полученные данные полностью сопоставимы с литературными [16, 18, 83].

В процессе динамического наблюдения диагноз постоянной и транзиторной формы ЦНД менялся: из стационара с диагнозом послеоперационного несахарного диабета были выписаны 22,4% пациентов, у 16,4% пациентов нарушения разрешились. Однако за время наблюдения

процентное соотношение пациентов с постоянной и транзиторной формой центрального несахарного диабета изменилось, и через 5-7 лет динамического наблюдения постоянная форма сохранялась у 15,5%, транзиторная – у 35,1% пациентов. В исследовании с выборкой 1116 пациентов, перенесших эндоскопическую эндоназальную трансфеноидальную аденомэктомию по поводу различных видов аденом гипофиза, частота постоянной формы послеоперационного ЦНД сократилась более существенно за время длительного наблюдения (от 3 мес до 5,6 лет): с 82 до 8 человек (у 74, соответственно, отмечалась транзиторная форма ЦНД) [222], а в исследовании с меньшей выборкой (109 пациентов с гормонально-неактивными аденомами гипофиза), но 5-летним периодом наблюдения послеоперационный ЦНД, потребовавший, по крайней мере однократного применения десмопрессина, развился у 48% пациентов (61 случай), а по прошествии 4-6 месяцев постоянная форма наблюдалась у 9,5% (12 пациентов) [103]. Частота развития гипонатриемии в нашем исследовании несущественно изменилась в процессе динамического наблюдения (с 7,2% до 6,2%), в отличие от исследования с существенным сокращением частоты случаев: в исследовании со 109 пациентами с гормонально-неактивными аденомами гипофиза в раннем послеоперационном периоде гипонатриемия наблюдалась в 28% случаев, через 9 месяцев – в 2% [103]. По результатам наблюдения пациентов, перенесших трансназальную аденомэктомию по поводу различных видов аденом гипофиза, отмечалось значимое сокращение количества случаев как ЦНД, так и СНС АДГ в течение 3 месяцев после вмешательства: с 7,5% до 2,9% и с 6,3% до 0, соответственно [195].

Развитие ЦНД наиболее часто приходилось на 1-5 сутки послеоперационного периода, что сопоставимо с данными зарубежных и отечественных исследований [16, 17, 18, 46, 83, 151, 225], однако в одной из работ был продемонстрировано более позднее достижение пиковых концентраций уровня натрия у пациентов с ЦНД – 11 сутки после вмешательства [100]. Ремиссия транзиторной формы ЦНД наиболее часто

наступала к 30 суткам после операции, но максимальная продолжительность нарушений составила 738 дней у 1 пациента (3%), у 7 пациентов (21%) – более года и у 4 (12%) – более полутора лет. Согласно литературным данным, наиболее часто спонтанная ремиссия транзиторного послеоперационного ЦНД наступала в течение 10 дней и редко продолжительность составляла больше полугода [16, 43, 151, 195]. Развитие гипонатриемии наиболее часто приходилось на 6 сутки после вмешательства, нарушения в основном протекали бессимптомно, продолжительность составляла 1 сутки – нарушения купировались самостоятельно, как и в большинстве описанных случаев [18, 113, 203, 204, 229]. Лишь в 2 случаях более выраженного снижения уровня натрия отмечались характерные жалобы и бóльшая продолжительность гипонатриемии (до 16 суток).

Значимых отличий в группах пациентов с водно-электролитными нарушениями и без нарушений по возрасту, полу и длительности основного заболевания выявлено не было, что согласуется с некоторыми литературными данными [16, 17, 18, 25], но противоречит исследованиям, где как более молодой [46, 83, 100, 113], так и преклонный [43] возраст пациентов приводили к большей вероятности развития послеоперационного ЦНД, что скорее всего является следствием смещенных выборок в данных исследованиях.

Клиническая картина у пациентов в данной работе не отличалась от других исследований послеоперационных водно-электролитных нарушений [43, 51]: пациенты с ЦНД предъявляли жалобы на жажду и сухость во рту в послеоперационном периоде, отмечалось увеличение потребления жидкости и диуреза, снижение АД. Интересно, что пациенты с гипонатриемией в послеоперационном периоде предъявляли жалобы на жажду, что могло демаскировать гипонатриемию и усугублять ее течение. При оценке уровня осмоляльности крови пациентов в послеоперационном периоде нами не было выявлено значимых отличий, что сопоставимо с данными НМИЦ эндокринологии [16, 18], однако в упомянутом исследовании не проводилось

деления на транзиторный и постоянный ЦНД (пациенты составляли общую группу гипернатриемии) и, как было указано выше, кратность определения уровня натрия в послеоперационном периоде была меньше. В нашем исследовании были получены значимые отличия уровня натрия крови между группами пациентов с ЦНД и без нарушений, а также в динамике при сравнении до- и послеоперационных значений натрия. В исследовании, проведенном в НМИЦ эндокринологии значимые отличия были получены по дельтам изменения уровня натрия крови [18], аналогично работе, продемонстрировавшей чувствительность 57% и специфичность 91% для дельты более 4,5 ммоль/л между предоперационным уровнем и в первые сутки после вмешательства, а также специфичность 98% для гипернатриемии более 145 ммоль/л в первые сутки после вмешательства [183]. Отсутствие отличий уровня осмоляльности при наличии таковых в уровне натрия может быть обусловлено тем, что уровень осмоляльности исследовался лабораторным методом, при этом не учитывались расчетные уровни осмоляльности, и может говорить о более высокой чувствительности оценки уровня натрия, а не осмоляльности крови для диагностики послеоперационных водно-электролитных расстройств. Увеличение осмоляльности сыворотки крови и гипернатриемия, согласно подтвержденным различными исследованиями данным, в значительной степени свидетельствуют о наличии ЦНД, но могут отсутствовать на фоне свободного питьевого режима и назначенного лечения [43, 46, 105, 126]. Выявленная среди пациентов группы без диагностированных водно-электролитных нарушений транзиторная гипернатриемия также не противоречит данным ранее проведенных исследований [16, 18] и может быть связана со сниженным потреблением жидкости в послеоперационном периоде или ее повышенной потери при отсутствии носового дыхания и сопутствующим невыраженным обезвоживанием [47]. Наличие же исходно существовавшей гипернатриемии, сохранявшейся после хирургического лечения, может быть связано с изменением порога жажды [155]. Выявленные



значимые отличия уровня натрия, осмоляльности и удельного веса мочи как между группами пациентов, так и до и послеоперационными значениями, являются характерными для ЦНД изменениями [27, 51].

Известно, что синтез АВП происходит в крупноклеточных нейронах супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, в процессе его преобразований от С-концевой доли пре-про-вазопрессина отщепляется часть молекулы – копептин. Хотя в настоящее время физиологическая роль копептина все еще остается не до конца ясной, считается, что он действует как белок-шаперон, способствуя правильному сворачиванию предшественника АВП и предупреждению его преждевременного ферментационного расщепления [139, 140]. Копептин выделяется в кровоток вместе с АВП при осмотической стимуляции в эквимоллярных концентрациях, но имеет более длительный период полураспада и более высокую стабильность, чем АВП [139, 140]. В настоящее время диагноз послеоперационного ЦНД основывается, прежде всего, на клинической картине, в том числе, по причине отсутствия надежных лабораторных маркеров. Определение уровня АВП не используется в клинической практике из-за его нестабильности и низкой точности анализа. В отличие от АВП, копептин остается стабильным при комнатной температуре в течение 7 дней, что позволяет использовать его в качестве маркера водно-электролитных нарушений [71, 139]. В проведенном исследовании при сравнении уровня копептина до и после операции не было выявлено статистически значимых отличий между группами, между тем при сравнении показателей в динамике у пациентов с ЦНД отмечалось снижение в послеоперационном периоде. Полученные данные сопоставимы с исследованием НМИЦ эндокринологии: отмечалась тенденция к снижению уровня копептина без статистически значимых отличий [16], однако в текущей работе и у Пигаровой Е.А. использованы различные методы определения копептина (методом ИФА не было получено значимых отличий); кроме того, в данной работе проведено исследование в динамике. В одном из исследований было показано

изменение уровня копептина в динамике: отмечалось его значимое снижение через 3 месяца после операции по сравнению с предоперационным уровнем у пациентов с транзиторным и постоянным ЦНД по сравнению с группой контроля [105], в нашем исследовании также отмечалась тенденция к снижению уровня копептина в раннем послеоперационном периоде у пациентов с постоянной формой ЦНД. Согласно нескольким литературным источникам были получены статистически значимые отличия и указаны различные отрезные точки для диагностики ЦНД: 2,6-4,75 пмоль/л для исходного уровня при постоянной форме [51, 72, 97, 105, 183], и 3,8-4,9 пмоль/л для стимулированных значений копептина [71, 102, 139]. Кроме того, в одном из исследований было предложено устанавливать диагноз ЦНД при снижении уровня копептина в течение 1 суток после вмешательства и соотношению по сравнению с исходным уровнем менее 0,94 [97]. В связи с тем, что уровень копептина определялся небольшому количеству пациентов (28 пациентов), в нашей работе не представлялось возможным изучение отрезных точек и соотношения уровней для дальнейшего прогнозирования развития постоянной формы ЦНД после трансназальной аденомэктомии, что было бы интересно для дальнейших исследований.

В ранее проведенных исследованиях описано множество факторов риска, способствующих развитию послеоперационных водно-электролитных расстройств после трансназальной аденомэктомии: молодой возраст, мужской пол, тип образования, размер (наибольшую роль играет супраселлярное распространение и цефалокаудальный размер опухоли) и наличие нарушений зрения, гормональная активность аденомы, повторно проводимое и радикальное вмешательство, более плотная консистенция опухоли, наличие интраоперационной ликвореи, послеоперационной гипонатриемии и гипопитуитаризма [20, 25, 42, 43, 46, 83, 100, 105, 126, 148, 151, 156, 165, 217, 227].

Риск развития послеоперационной гипонатриемии увеличивается, согласно одним данным, у более молодых пациентов [195], другим – у пожилых, лиц женского пола, при наличии послеоперационной вторичной надпочечниковой недостаточности, вторичного гипотиреоза и транзиторного ЦНД и у пациентов с кортикотропинами [83, 157], а также при проведении вмешательств с использованием микроскопа по сравнению с эндоскопическими техниками [113, 203]. Одни авторы говорят о возросшем риске у пациентов с микроаденомами [83, 157], но в других исследованиях демонстрируется большая распространенность при наличии макроаденомы [229] и увеличении передне-заднего размера образования [204]. Согласно некоторым данным, послеоперационное развитие центрального гипокортицизма может быть одной из причин развития гипонатриемии – до 10% случаев обусловлены некомпенсированной надпочечниковой недостаточностью [92], однако в проспективном исследовании с ежедневным контролем уровня натрия крови, проведением пробы с водной нагрузкой и превентивным введением дексаметазона в послеоперационном периоде такой зависимости выявлено не было [157]. В нашей работе связей с размером аденомы, послеоперационным гипопитуитаризмом обнаружено не было, что не противоречит ранее проведенным в НМИЦ эндокринологии данным [16, 18], но может в том числе объясняться небольшим количеством пациентов в группе послеоперационной гипонатриемии. Интересно, что некоторые авторы также описывают наличие транзиторного ЦНД как фактора риска развития гипонатриемии [113, 204], в нашем исследовании мы таких случаев не наблюдали.

При оценке влияния генеза основного заболевания на развитие послеоперационного ЦНД выявлено увеличение вероятности развития транзиторной формы у пациентов с БИК и снижение вероятности развития тЦНД и ЦНД у пациентов с акромегалией, что сопоставимо с литературными данными [16, 17, 18, 26, 42, 151]. Кроме того, наличие ХНН являлось

фактором, увеличивающим вероятность развития водно-электролитных нарушений (что подтверждалось значимыми отличиями уровней АКТГ и кортизола у пациентов с тЦНД и без нарушений в послеоперационном периоде). Наличие вторичного гипотиреоза в послеоперационном периоде также способствовало увеличению частоты развития постоянной формы ЦНД.

На вероятность развития нарушений оказывал влияние и размер аденомы: при отсутствии визуализации аденомы по данным МРТ в послеоперационном периоде более часто встречалась постоянная форма ЦНД (по результатам анализа данных конца наблюдения), а при наличии микроаденомы – транзиторная, что также сопоставимо с литературными данными [16, 17, 18, 42, 151, 157]. Как предполагается, эти особенности могут быть обусловлены большей травматичностью вмешательства у пациентов с невизуализированной аденомой по причине необходимости интраоперационного поиска опухоли и частичной гипофизэктомии [3] или ревизией гипофиза для резекции микроаденомы [157]. Авторы объясняют полученные данные тем, что смещение вверх задней части гипофиза и ножки макроаденомой обеспечивает защиту нейрогипофиза [151]. Кроме того, именно у пациентов с БИК наиболее часто аденома не определялась или присутствовала микроаденома, а наличие БИК, по данным нашего и других исследований [18, 51, 83], уже является прогностически неблагоприятным фактором для развития послеоперационного ЦНД. Тем не менее, в ряде исследований именно макроаденома являлась фактором риска развития ЦНД [27, 148]. Авторы предполагали, что при более агрессивных вмешательствах по поводу макроаденом, занимающих практически все турецкое седло, во время вмешательства может быть задето большее количество рядом расположенных структур, в том числе, задняя доля и ножка гипофиза. В нашем исследовании при сравнении объема опухоли по МРТ были выявлены значимые отличия между группой с тЦНД и группой пациентов без

нарушений. Однако во многих исследованиях для риска развития постоянной формы ЦНД установлено влияние не размера аденомы [27, 43, 46, 227], а цефалокаудального диаметра и супраселлярного распространения [46, 100, 105, 156].

При оценке травматичности проведенного хирургического вмешательства повреждение, иссечение гипофиза или гипофизэктомия повышали частоту развития ЦНД, а повреждение задних отделов гипофиза – транзиторной формы ЦНД, что соответствует большей частоте развития ЦНД при повреждении различных структур [13, 21, 27, 151]. Однако соответствующих отличий при оценке объема удаленной опухоли получено не было, что одновременно согласуется с данными одних исследований [17], и противоречит другим [16, 18], проведенным в разные годы на разных выборках пациентов, прооперированных в одном и том же центре. Согласно литературным данным, плотная, фиброзная консистенция образования также увеличивает риск развития постоянной формы ЦНД [20], что, в свою очередь, может быть обусловлено большей травматичностью хирургического вмешательства. В нашем исследовании связь плотности образования и риска развития ЦНД не оценивалась отдельно ввиду малого количества опухолей с такой характеристикой.

Согласно литературным данным, тотальная резекция опухоли связана с увеличением частоты ЦНД [217], предположительно, активные манипуляции при радикальной аденомэктомии повреждают оставшуюся нормальную ткань гипофиза или его ножку, тогда как при частичном удалении сохраняется большое количество как опухолевых, так и гипофизарных тканей. В нашей работе не было выявлено значимых отличий у пациентов, которым хирургическое лечение было проведено повторно, а радикальность проведенного вмешательства способствовала увеличению частоты развития тЦНД, однако исследования других авторов не подтверждают наличие корреляции степени резекции опухоли с послеоперационным ЦНД [156].

Многие авторы для компенсации ЦНД предлагают использовать исключительно свободный питьевой режим, а назначение десмопрессина рекомендовано только в случае декомпенсации обезвоживания – при развитии гипернатриемии, выраженной полиурии и никтурии [144, 228]. В нашем исследовании часть пациентов нуждалась лишь в однократном назначении десмопрессина; в одной из работ 91,7% пациентов также нуждались только в одной или двух дозах [43]. Многие авторы рекомендуют не только подбор минимальной эффективной дозы, но и попытки отмены десмопрессина перед выпиской [1]. В нашей работе дозы десмопрессина у пациентов с тЦНД были ниже, чем у группы пЦНД, что не противоречит ранее проведенным исследованиям [228].

В настоящее время предложено несколько алгоритмов послеоперационного ведения, согласно которым предлагается проведение контроля выпитой и выделенной жидкости, клинических признаков ЦНД (жажда, полиурия более 300 мл/ч в течение 2 ч или более 3 л/сут, снижение удельного веса мочи менее 1005 и осмоляльности мочи менее 250 мОсм/кг) и контроля электролитов крови в раннем послеоперационном периоде [42, 46, 144, 228], в одном из них также разработан специальный индекс риска развития нарушений [46], что не было возможно в нашей работе с учетом небольшой выборки пациентов. Предложенный по результатам настоящего исследования алгоритм наблюдения основан на клинико-лабораторных данных и сроках развития послеоперационных водно-электролитных нарушений.

### **Ограничения исследования**

В настоящем исследовании набор пациентов осуществлялся в федеральном центре, что могло привести к смещению выборки, несмотря на то, что госпитализация в данное ЛПУ осуществляется из различных регионов РФ. Несмотря на сплошной метод отбора, в исследование включено 152 пациента, в связи с чем после распределения были сформированы небольшие

группы, а выбывание пациентов из исследования способствовало дальнейшему уменьшению групп, что привело к ограничениям обработки полученных данных. Хирургическое вмешательство осуществлялось одной нейрохирургической бригадой, однако в связи с набором пациентов в течение 2 лет могло произойти временное смещение, а также отличия, связанные с опытом хирургов.

### **Направления дальнейших исследований**

В настоящее время актуальным представляется дальнейшее исследование возможности использования специфического биомаркера копептина для диагностики послеоперационных водно-электролитных нарушений. С целью изучения прогнозирования как развития гипонатриемии и ЦНД, так и наступления ремиссии, целесообразно дальнейшее изучение факторов риска на больших выборках пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании изучена частота водно-электролитных нарушений после трансназальной аденомэтомии по поводу образований гипофиза, с учетом динамики изменений на различных этапах краткосрочного или длительного наблюдения, а также клинико-лабораторные особенности и факторы риска развития данных расстройств.

По результатам исследований выявлена высокая частота послеоперационных нарушений при выписке из стационара после проведенного хирургического лечения по поводу аденом гипофиза (22,4% для пЦНД, 16,4% для рЦНД, 7,2% для гипонатриемии), для ЦНД изменившаяся в исходе динамического наблюдения в связи, с одной стороны, с отсроченным дебютом нарушений (максимальные сроки развития пЦНД – 2,5 месяца после вмешательства, тЦНД – 2 месяца), а с другой – с их разрешением (максимальная продолжительность транзиторных нарушений составила более 2,5 лет): уменьшилась доля пациентов с постоянной формой ЦНД (до 15,5%) и возросла – с транзиторной (до 35,1%). Частота гипонатриемии значимо не изменилась в динамике (6,2% к моменту завершения наблюдения), эпизодов рецидивов не отмечалось. Более частое выявление ЦНД в настоящей работе по сравнению с данными других исследований, в том числе, проведенных на той же клинической базе, может быть связано с тщательным контролем водного баланса и электролитов в послеоперационном периоде во время госпитализации, а также с активным опросом на предмет возникновения и купирования нарушений в ходе динамического наблюдения.

При анализе клинических параметров установлены характерные для ЦНД жалобы на жажду, сухость во рту, увеличение потребления и выделения жидкости. Наличие жажды у пациентов с гипонатриемией в послеоперационном периоде может как демаскировать гипонатриемию, так и усугублять ее течение. При изучении лабораторных показателей установлено, что уровни осмоляльности и натрия крови в



послеоперационном периоде статистически значимо не отличаются у пациентов с ЦНД и без нарушений, что может быть связано как со своевременным возмещением потерь жидкости на фоне свободного питьевого режима, так и с назначением терапии. Однако отличия натрия крови на уровне статистической тенденции имеют клиническое значение, в связи с чем гипернатриемия в послеоперационном периоде должна быть фактором, настораживающим на предмет развития ЦНД. При этом, транзиторная изолированная гипернатриемия или полиурия сами по себе не обязательно свидетельствуют о наличии ЦНД, что подчеркивает необходимость оценки всей картины в целом, а не отдельных параметров. В данном исследовании получены статистически значимые отличия уровней осмоляльности, натрия и удельного веса мочи у пациентов с ЦНД по сравнению с группой пациентов без нарушений, что может играть роль в диагностике послеоперационных нарушений.

При изучении уровня копептина крови в раннем послеоперационном периоде выявлено его снижение, что может быть использовано как маркер развития ЦНД, однако не позволяет прогнозировать транзиторный или постоянный характер расстройств. Отсутствие значимых отличий данного параметра между группами пациентов с пЦНД, тЦНД и без нарушений может быть связано с небольшой выборкой и требует подтверждения в ходе дальнейших исследований.

Оценка факторов риска показала его увеличение на предмет развития пЦНД при отсутствии визуализированной аденомы по данным МРТ, наличии вторичного послеоперационного гипотиреоза, выпадении двух и более тропных функций после вмешательства и повреждении гипофиза, согласно протоколу операции. Риск развития тЦНД возрастал при наличии микроаденомы по данным МРТ, при наличии БИК, вторичного гипотиреоза и вторичной надпочечниковой недостаточности, выпадении одной и более тропных функций, ревизии гипофиза, согласно протоколу операции, и снижался при наличии акромегалии и нарушений тропных функций

гипофиза до хирургического вмешательства. Для статистически значимо отличавшихся показателей проведен ROC-анализ, установлены отрезные точки и рассчитаны ОШ; на основании этих данных выявлено увеличение риска тЦНД у пациентов с послеоперационным уровнем АКТГ менее 15,8 пг/мл и кортизола менее 200 нмоль/л, а также с объемом опухоли по данным МРТ менее 0,83 см<sup>3</sup>.

На основании полученных данных предложен алгоритм наблюдения пациентов в послеоперационном периоде, с учетом сроков возможного развития и разрешения ЦНД.

## ВЫВОДЫ

1. После ТНАЭ 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% процентов пациентов продолжительность нарушений составила более 12 месяцев. Развитие гипонатриемии после ТНАЭ приходилось на 6 сутки после операции с полным разрешением без дальнейшего рецидива.
3. Клинико-лабораторная диагностика ЦНД в послеоперационном периоде ТНАЭ 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 ТНАЭ:
  - 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 синдрома гипонатриемии после ТНАЭ возрастает при повторно проводимом вмешательстве (в 12 раз) и наличии нарушений тропных функций до операции (в 7 раз).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с высокой частотой развития ЦНД после ТНАЭ 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.
4. В группу повышенного риска по развитию водно-электролитных нарушений после ТНАЭ следует включать пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, микроаденомой гипофиза (объемом менее  $0,83 \text{ см}^3$ ) или невизуализированной аденомой по данным МРТ, развившейся вторичной надпочечниковой недостаточностью (а также с уровнем АКТГ менее 15 пг/мл, кортизола – менее 200 нмоль/л) и 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 СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АДГ – антидиуретический гормон (вазопрессин)

АКТГ – адренокортикотропный гормон

БИК – болезнь Иценко-Кушинга

ДАД – диастолическое АД

ИРФ-1 – инсулиноподобный фактор роста 1 типа (соматомедин С)

КРГ – кортикотропин релизинг гормон

ЛГ – лютеинизирующий гормон

мРНК – матричная РНК

МРТ – магнитно-резонансная томография

рЦНД – разрешившийся ЦНД

САД – систолическое АД

СНС АДГ – синдром неадекватной секреции АДГ

СТГ – соматотропный гормон

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

пЦНД – постоянный ЦНД

Т4 св. – свободный тироксин

ТНАЭ – трансназальная аденомэктомия

ТТГ – тиреотропный гормон

тЦНД – транзиторный ЦНД

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦНД – центральный несахарный диабет

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астафьева, Л. И. Эффективность лечения центрального несахарного диабета препаратом вазомирин после удаления опухолей хиазмально-селлярной области / Л. И. Астафьева // «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2017 – Т. 81, №4. – С. 61-69.
2. Астафьева, Л. И. Адипсический несахарный диабет после транссфеноидального удаления стебельно-интравентрикулярной краниофарингиомы / Астафьева Л. И., Бадмаева И. Н., Сиднева Ю. Г., Ключкова И. С., Фомичев Д. В., Чернов И. В., Калинин П. Л. // Проблемы Эндокринологии. – 2022 – Т. 68, № 4. – С. 40-45.
3. Григорьев, А. Ю. Нейрохирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией: специальность 14.01.02 «Эндокринология», 14.01.18 «Нейрохирургия»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Григорьев А. Ю. – Москва, 2011. – 257 с.
4. Григорьев, А. Ю. Нейрохирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко — Кушинга и акромегалией / А. Ю. Григорьев // Международный эндокринологический журнал. – 2011 – Т. 37, №5 – С. 121-129.
5. Григорьев, А. Ю. Результаты хирургического лечения соматотропных аденом гипофиза / Григорьев А. Ю., Азизян В. Н., Иващенко О. В., Молитвословова Н. Н., Колесникова Г. С., Воронцов А. В., Владимирова В. П. // Эндокринная хирургия. – 2008 – №1 – С. 6-9.
6. Григорьев, А. Ю. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных акромегалией / Григорьев А. Ю., Зуев А. А., Воскобойников В. В., Кузнецов Н. С. // Нейрохирургия. – 2005 – № 3 – С. 23-27.

7. Григорьев, А. Ю. Хирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко-Кушинга / Григорьев А. Ю., Иващенко О. В., Мельниченко Г. А., Марова Е. И., Воронцов А. В., Владимирова В. П., Колесникова Г. С. // Эндокринная хирургия. – 2007 – №1 – С. 24-27.
8. Дедов, И. И. Эндокринология: национальное руководство - 2-е изд, перераб. и доп. / под ред. Дедова И. И., Мельниченко Г. А. // – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1112 с.
9. Дедов, И. И. Основы клинической нейроэндокринологии / Дедов И. И., Баркан А., Мельниченко Г.А. [и др.] // – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 352 с.
10. Дедов, И. И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых / Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Пигарова Е. А., Дзеранова Л. К. [и др.] // Ожирение и метаболизм – 2018 – Т. 15, №2 – С. 56-71.
11. Дедов, И. И. Инциденталомы гипофиза: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения / Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Рожинская Л. Я., Дзеранова Л. К., Пигарова Е. А., Кадашев Б. А., Григорьев А. Ю., Астафьева Л. И., Шишкина Л. В., Воронцов А. В., Липатенкова А. К., Воротникова С. Ю. // Проблемы Эндокринологии – 2015 – Т. 61, №3 – С. 57-68.
12. Дедов, И. И. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии / Дедов И. И., Молитвословова Н. Н., Рожинская Л. Я., Мельниченко Г. А. // Проблемы Эндокринологии – 2013 – Т. 59, №6 – С. 4-18.
13. Кадашев, Б. А. Эндокринные расстройства до и после операции при различных поражениях стебля гипофиза супраселлярно растущими опухолями / Кадашев Б. А., Коновалов А. Н., Астафьева Л. И., Калинин П. Л., Кутин М. А., Клочкова И. С., Фомичев Д. В.,



Шарипов О. И., Андреев Д. Н. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко – 2018 – Т. 82, №1 – С. 21-30.

14. Мельниченко, Г. А. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / Мельниченко Г. А., Дедов И. И., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Вагапова Г. Р., Волкова Н. И., Григорьев А. Ю., Гринева Е. Н., Марова Е. И., Мкртумян А. М., Трунин Ю. Ю., Черebilло В. Ю. // Проблемы Эндокринологии – 2015 – Т. 61, №2 – С. 55-77.
15. Мельниченко, Г. А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии / Мельниченко Г. А., Дзеранова Л. К., Пигарова Е. А., Воротникова С. Ю., Рожинская Л. Я., Дедов И. И. // Проблемы эндокринологии – 2013 – Т. 59, №6 – С. 19-26.
16. Пигарова, Е. А. Первичные и вторичные синдромы гипо- и гипернатриемии в эндокринологии, их современная диагностика и лечение: специальность 14.01.02 «Эндокринология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Пигарова Е. А. – Москва, 2019. – 268 с.
17. Пигарова, Е.А. Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика: специальность 14.00.03 «Эндокринология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Пигарова Е. А. – Москва, 2009. – 203 с.
18. Пигарова, Е. А. Водно-электролитные нарушения после эндоскопических трансназальных нейрохирургических вмешательств / Пигарова Е. А., Дзеранова Л. К., Жуков А. Ю., Григорьев А. Ю., Азизян В. Н., Иващенко О. В., Дедов И. И. // Эндокринная хирургия – 2019, Т. 13, №1, С. 42-55.
19. Пигарова, Е. А. Национальный опрос врачей по гипо- и гипернатриемии в условиях реальной клинической практики /

- Пигарова Е. А., Дзеранова Л. К., Жуков А. Ю., Дедов И. И. // Ожирение и метаболизм — 2019, Т. 16, №2, С. 60-68.
20. Acitores Cancela, A. Effect of pituitary adenoma consistency on surgical outcomes in patients undergoing endonasal endoscopic transsphenoidal surgery / Acitores Cancela A., Rodríguez Berrocal V., Pian Arias H. [et al.]. // Endocrine – 2022 – Vol. 78 (3) – P. 559-569.
21. Adams, J. R. Disorders of water metabolism following transsphenoidal pituitary surgery: a single institution's experience / Adams J. R., Blevins L. S. Jr., Allen G. S. [et al.]. // Pituitary – 2006 – Vol. 9 (2) – P. 93-9.
22. Adrogue, H. J. Hypernatremia / Adrogue H. J., Madias N. E. // N Engl J Med – 2000 – Vol. 342 (20) – P. 1493-9.
23. Adrogue, H. J. Hyponatremia / Adrogue H. J., Madias N. E. // N Engl J Med – 2000 – Vol. 342 (21) – P. 1581-9.
24. Aisenbrey, G. A. Vascular effects of arginine vasopressin during fluid deprivation in the rat / Aisenbrey G. A., Handelman W. A., Arnold P. [et al.]. // J Clin Invest – 1981 – Vol. 67 (4) – P. 961-8.
25. Ajlan, A. M. Diabetes Insipidus following Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenoma / Ajlan A. M., Abdulqader S. B., Achrol A. S. [et al.]. // J Neurol Surg B Skull Base – 2018 – Vol. 79 (2) – P. 117-122.
26. Ammirati, M. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis / Ammirati M., Wei L., Ciric I. // J Neurol Neurosurg Psychiatry – 2013 – Vol. 84 (8) – P. 843-9.
27. Araujo-Castro, M. Is it possible to predict the development of diabetes insipidus after pituitary surgery? Study of 241 endoscopic transsphenoidal pituitary surgeries / Araujo-Castro M., Mariño-Sánchez

- F., Acitores Cancela A. [et al.]. // J Endocrinol Invest – 2021 – Vol. 44 (7) – P. 1457-1464.
28. Arnaldi, G. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement / Arnaldi G., Angeli A., Atkinson A. B. [et al.]. // J Clin Endocrinol Metab – 2003 – Vol. 88 (12) – P. 5593-602.
29. Baker, L. B. Sweating Rate and Sweat Sodium Concentration in Athletes: A Review of Methodology and Intra/Interindividual Variability / Baker L. B. // Sports Med – 2017 – Vol. 47 (Suppl 1) – P. 111-128.
30. Barker, F. G. 2nd. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume / Barker F. G. 2nd, Klibanski A., Swearingen B. J Clin Endocrinol Metab – 2003 – Vol. 88 (10) – P. 4709-19.
31. Bastos, R. V. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal surgery in the treatment of pituitary tumors: systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials // Bastos R. V., Silva C. M., Tagliarini J. V. [et al.]. Arch Endocrinol Metab – 2016 – Vol. 60 (5) – P. 411-419.
32. Bataille, S. Undercorrection of hypernatremia is frequent and associated with mortality / Bataille S., Baralla C., Torro D. [et al.]. // BMC Nephrol – 2014 – Vol. 15, P. 37.
33. Baylis, P. H. Posterior pituitary function in health and disease / Baylis P. H. // Clin Endocrinol Metab – 1983 – Vol. 12 (3) – P. 747-70.
34. Baylis, P. H. Arginine vasopressin response to insulin-induced hypoglycemia in man / Baylis P. H., Robertson G. L. // J Clin Endocrinol Metab – 1981 – Vol. 53 (5) – P. 935-40.

35. Baylis, P. H. Osmoregulation of vasopressin secretion and thirst in health and disease / Baylis P. H, Thompson C. J. // Clin Endocrinol – 1988 – Vol. 29 (5) – P. 549–76.
36. Begg, D. P. Disturbances of thirst and fluid balance associated with aging / Begg D. P. // Physiol Behav – 2017 – Vol. 178 – P. 28-34.
37. Bichet, D. G. Human platelet fraction arginine-vasopressin. Potential physiological role / Bichet D. G., Arthus M-F., Barjon J. N. [et al.]. // J Clin Invest – 1987 – Vol. 79 (3) – P. 881–7.
38. Bielsky, I. F. Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice / Bielsky I. F., Hu S-B., Szegda K. L. [et al.]. // Neuropsychopharmacology – 2004 – Vol. 29 (3) – P. 483–93.
39. Brown, C. H. Magnocellular Neurons and Posterior Pituitary Function / Brown C. H. // Compr Physiol – 2016 – Vol. 6 (4) – P. 1701-1741.
40. Buckingham, J. C. The endocrine function of the hypothalamus / Buckingham J. C. // J Pharm Pharmacol –1977 – Vol. 29 (11) P. 649-56.
41. Burke, W. T. A practical method for prevention of readmission for symptomatic hyponatremia following transsphenoidal surgery / Burke W. T., Cote D. J., Iuliano S. I. [et al.]. // Pituitary – 2018 – Vol. 21 (1) – P. 25–31.
42. Burke, W. T. Diabetes Insipidus After Endoscopic Transsphenoidal Surgery / Burke W. T., Cote D. J., Penn D. L. [et al.]. // Neurosurgery – 2020 – Vol. 87(5) – P. 949-955.
43. Canelo Moreno, J. M. Postoperative water and electrolyte disturbances after extended endoscopic endonasal transsphenoidal surgery / Canelo Moreno J. M., Dios Fuentes E., Venegas Moreno E. [et al.]. // Front Endocrinol (Lausanne) – 2022 – Vol. 13 – P. 963707.

44. Carlberg, D.J. Survival of acute hypernatremia due to massive soy sauce ingestion / Carlberg D. J., Borek H. A., Syverud S. A., Holstege C. P. // J Emerg Med – 2013 – Vol. 45 (2) – P. 228-31.
45. Carter, D. A. Rapid changes in poly (A) tail length of vasopressin and oxytocin mRNAs form a common early components of neurohypophyseal peptide gene activation following physiological stimulation / Carter D. A., Murphy D. Neuroendocrinology – 1991 – Vol. 53 (1) – P. 1-6.
46. Castle-Kirszbaum, M. Diabetes insipidus after endoscopic transsphenoidal surgery: multicenter experience and development of the SALT score / Castle-Kirszbaum M., Fuller P., Wang Y. Y., King J., Goldschlager T. // Pituitary – 2021 – Vol. 24(6) – P. 867-877.
47. Castle-Kirszbaum, M. Postoperative fluid restriction to prevent hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery: An updated meta-analysis and critique / Castle-Kirszbaum M., Goldschlager T., Shi M. D.Y. [et al.]. // J Clin Neurosci – 2022 – Vol. 106 – P. 180–184.
48. Chang, L. Unusual occurrence of extrapontine myelinolysis associated with acute severe hypernatraemia caused by central diabetes insipidus / Chang L., Harrington D. W., Milkotic A. [et al.]. ClinEndocrinol (Oxf) – 2005 – Vol. 63 (2) – P. 233-5.
49. Chauhan, K. Rate of Correction of Hypernatremia and Health Outcomes in Critically ill Patients / Chauhan K., Pattharanitima P., Patel N. [et al.]. // Clin J Am Soc Nephrol – 2019 – Vol. 14 (5) – P. 656-663.
50. Chen, J. Endoscopic vs. Microscopic Transsphenoidal Surgery for the Treatment of Pituitary Adenoma: A Meta-Analysis / Chen J., Liu H., Man S. [et al.]. // Front Surg – 2022 – Vol. 8, P. 806-855.
51. Christ-Crain, M. New diagnostic approaches for patients with polyuria polydipsia syndrome / Christ-Crain M. // Eur J Endocrinol – 2019 – Vol. 181 (1) – P. R11-R21.

52. Ciura, S. Transient receptor potential vanilloid 1 is required for intrinsic osmoreception in organum vasculosum lamina terminalis neurons and for normal thirst responses to systemic hyperosmolality / Ciura S., Bourque C. W. // J Neurosci – 2006 – Vol. 26 (35) – P. 9069–75.
53. Ciura, S. Hypertonicity sensing in organum vasculosum lamina terminalis neurons: a mechanical process involving TRPV1 but not TRPV4. Ciura S., Liedtke W., Bourque C. W. // J Neurosci – 2011 – Vol. 31 (41) – P. 14669–76.
54. Corona, G. Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: evidence from a meta-analysis / Corona G., Giuliani C., Verbalis J. G. [et al.]. // PLoS One – 2015 – Vol. 10 (4) – e0124105.
55. Cowley, A. W. Jr. Vasopressin elevation in essential hypertension and increased responsiveness to sodium intake / Cowley A. W. Jr, Cushman W. C., Quillen E. W. [et al.]. // Hypertension – 1981 – Vol. 3 – P. 93–100.
56. Cowley, A. W. Jr. Evidence and quantification of the vasopressin arterial pressure control system in the dog / Cowley A. W. Jr., Switzer S. J., Guinn M. M. // Circ Res – 1980 – Vol. 46 (1) – P. 58–67.
57. Crowley, RK. Clinical insights into adipsic diabetes insipidus: a large case series. Crowley R. K., Sherlock M., Agha A., Smith D., Thompson C. J. // Clin Endocrinol (Oxf) – 2007 – Vol. 66 (4) – P. 475-82.
58. Cuesta, M. SIAD: practical recommendations for diagnosis and management / Cuesta M., Garrahy A., Thompson C. J. // J Endocrinol Invest – 2016 – Vol. 39(9) – P. 991-1001.
59. Cuesta, M. Heterogenous patterns of recovery of thirst in adult patients with adipsic diabetes insipidus / Cuesta M., Gupta S., Salehmohamed R. [et al.]. // QJM – 2016 – Vol. 109(5) – P. 303-8.

60. Cuesta, M. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD) / Cuesta M., Thompson C. J. // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* – 2016 – Vol. 30 (2) – P. 175-87.
61. Cukoski, S. Sodium evolution in hyponatraemia: a mixed effects model analysis of the Hyponatraemia Registry / Cukoski S., Osterholt T., Suárez V. [et al.]. // *Eur J Endocrinol* – 2023 – Vol. 188(6) – P. 526-535.
62. Cunningham, J. T. Cardiovascular regulation of supraoptic vasopressin neurons / Cunningham J. T., Bruno S. B., Grindstaff R. R. [et al.]. // *Prog Brain Res* – 2002 – Vol. 139 – P. 257–73.
63. Dallapiazza, R. Retrospective analysis of a concurrent series of microscopic versus endoscopic transsphenoidal surgeries for Knosp Grades 0-2 nonfunctioning pituitary macroadenomas at a single institution / Dallapiazza R., Bond A. E., Grober Y. [et al.]. // *J Neurosurg* – 2014 – Vol. 121 (3) – P. 511-7.
64. Danziger, J. *Renal Physiology: A Clinical Approach* - 1st edition / Danziger J., Zeidel M., Parker M. J. // – Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 2012 – P. 234.
65. Doshi, S. M. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes / Doshi S. M., Shah P., Lei X. [et al.]. // *Am J Kidney Dis* – 2012 – Vol. 59 – P. 222-8.
66. Dumont, A.S. Postoperative care following pituitary surgery / Dumont A. S., Nemergut E. C. 2nd, Jane J. A. Jr., Laws E. R. Jr. // *J Intensive Care Med* – 2005 – Vol. 20 (3) – P. 127-40.
67. Eisenberg, Y. Clinical practice patterns for postoperative water balance after pituitary surgery / Eisenberg Y., Charles S., Dugas L., Agrawal N. // *Endocr Pract* – 2019 – Vol. 25(9) – P. 943-950.
68. Evbuomwan, I. O. Altered osmotic thresholds for arginine vasopressin secretion and thirst during superovulation and in the ovarian

- hyperstimulation syndrome (OHSS): relevance to the pathophysiology of OHSS / Evbuomwan I. O., Davison J. M., Baylis P. H., Murdoch A. // *Fertil Steril* – 2001 – Vol. 75 (5) – P. 933–41.
69. Felig, P. Hyponatremia induced by maximal exercise / Felig P., Johnson C., Levitt M. [et al.]. *JAMA* – 1982 – Vol. 248 (10) – P. 1209-11.
70. Fenske, W. Clinical review: current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review / Fenske W., Allolio B. // *J Clin Endocrinol Metab* – 2012 – Vol. 97 (10) – P. 3426–37.
71. Fenske, W. A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus / Fenske W., Refardt J., Chifu I. [et al.]. // *N. Engl. J. Med* – 2018 – Vol. 379 – P. 428–439.
72. Fenske, W. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome — Revisiting the direct and indirect water deprivation tests / Fenske W., Quinkler M., Lorenz D. [et al.]. // *J Clin Endocrinol Metab* – 2011 – Vol. 96 (5) – P. 1506–15.
73. Fleseriu, M. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update / Fleseriu M., Auchus R., Bancos I. [et al.]. // *Lancet Diabetes Endocrinol* – 2021 – Vol. 9 (12) – P. 847-875.
74. Gankam-Kengne, F. Mild hyponatremia is associated with an increased risk of death in an ambulatory setting / Gankam-Kengne F., Ayers C., Khera A. [et al.]. // *Kidney Int* – 2013 – Vol. 83 (4) – P. 700-6.
75. Giustina, A. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus / Giustina A., Barkhoudarian G., Beckers A. [et al.]. // *Rev Endocr Metab Disord* – 2020 – Vol. 21 (4) – P. 667-678.
76. Goldsmith, S. R. Nonosmotic influences on osmotic stimulation of vasopressin in humans / Goldsmith S. R., Dodge D., Cowley A. W. // *Am J Physiol* – 1987 – Vol. 252 – P. 85-8.



77. Goudakos, J. K. Endoscopic versus microscopic trans-sphenoidal pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis / Goudakos J. K., Markou K. D., Georgalas C. // Clin Otolaryngol – 2011 – Vol. 36 (3) – P. 212-20.
78. Greenberg, A. Vasopressin receptor antagonists / Greenberg A., Verbalis J. G. // Kidney Int – 2006 – Vol. 69 (12) – P. 2124-30.
79. Griffith, H. B. A direct transnasal approach to the sphenoid sinus. Technical note / Griffith H. B., Veerapen R. // J Neurosurg – 1987 – Vol. 66 (1) – P. 140-2.
80. Hardy, J. L'exérèse des adénomes hypophysaires par voie transsphénoïdale / Hardy J. // Un Med Can – 1962 – Vol. 91 – P. 933-945.
81. He, J. Aquaporins in Renal Diseases / He J., Yang B. // Int J Mol Sci – 2019 – Vol. 20 (2) – P. 366.
82. Hendrickx, S. Introducing TOPMAST, the first double-blind randomized clinical trial specifically dedicated to perioperative maintenance fluid therapy in adults / Hendrickx S., Van Vlimmeren K., Baar I. [et al.]. // Anaesthesiol Intensive Ther – 2017 – Vol. 49 (5) – P. 366-372.
83. Hensen, J. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas / Hensen J., Henig A., Fahlbusch R. [et al.]. // Clin Endocrinol (Oxf) – 1999 – Vol. 50 (4) – P. 431-9.
84. Heilig, C. W. Characterization of the major brain osmolytes that accumulate in salt-loaded rats / Heilig C. W., Stromski M. E., Blumenfeld J. D. [et al.]. // Am J Physiol – 1989 – Vol. 257 – P. 1108-16.
85. Himmerkus, N. AVP dynamically increases paracellular Na<sup>+</sup> permeability and transcellular NaCl transport in the medullary thick

- ascending limb of Henle's loop / Himmerkus N., Plain A., Marques R. D. [et al.]. // Pflugers Arch – 2017 – Vol. 469 (1) – P. 149-158.
86. Hirsch, O. Endonasal method of removal hypophyseal tumors with report of two successful cases / Hirsch O. // JAMA – 1910 – Vol. 55 – P. 772-774. Endonasal method of removal of hypophyseal tumors.
87. Hiyama, T. Y. Sodium sensing in the subfornical organ and body-fluid homeostasis / Hiyama T. Y., Noda M. // Neurosci Res – 2016 – Vol. 113 – P. 1-11.
88. Hiyama, T. Y. Adipsic hypernatremia without hypothalamic lesions accompanied by autoantibodies to subfornical organ / Hiyama T. Y., Utsunomiya A. N., Matsumoto M. [et al.]. // Brain Pathol – 2017 – Vol. 27 (3) – P. 323-331.
89. Hogan, G. R. Pathogenesis of seizures occurring during restoration of plasma tonicity to normal in animals previously chronically hypernatremic / Hogan G. R., Dodge P. R., Gill S. R. [et al.]. // Pediatrics – 1969 – Vol. 43 (1) – P. 54-64.
90. Holland-Bill, L. Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients / Holland-Bill L., Christiansen C. F., Heide-Jørgensen U. [et al.]. // Eur J Endocrinol – 2015 – Vol. 173 (1) – P. 71-81.
91. Hollis, J. H. The trajectory of sensory pathways from the lamina terminalis to the insular and cingulate cortex: A neuroanatomical framework for the generation of thirst / Hollis J. H., McKinley M. J., D'Souza M., Kampe J., Oldfield B. J. // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol – 2008 – Vol. 294 (4) – P. 1390–1401.
92. Hussein, Z. The management and outcome of hyponatraemia following transsphenoidal surgery: a retrospective observational study / Hussein Z.,

- Tzoulis P., Marcus H. J. [et al.]. // *Acta Neurochir* – 2022 – Vol. 164 (4) – P. 1135-1144.
93. Iovino, M. Synaptic Inputs of Neural Afferent Pathways to Vasopressin- and Oxytocin-Secreting Neurons of Supraoptic and Paraventricular Hypothalamic Nuclei. / Iovino M., Giagulli V. A., Licchelli B. [et al.]. // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* – 2016 – Vol. 16 (4) – P. 276-287.
94. Ishikawa, S. Involvement of arginine vasopressin and renal sodium handling in pathogenesis of hyponatremia in elderly patients / Ishikawa S., Fujita N., Fujisawa G. [et al.]. // *Endocr J* – 1996 – Vol. 43 (1) – P. 101-108.
95. Ishikawa, S-E. Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion / Ishikawa S-E., Schrier R. W. // *Clin Endocrinol (Oxf)* – 2003 – Vol. 58 (1) – P. 1–17.
96. Ismail, F. Y. Clinical semiology and neuroradiologic correlates of acute hypernatremic osmotic challenge in adults: a literature review / Ismail F. Y., Szóllics A., Szólics M. [et al.]. // *AJNR Am JNeuroradiol* – 2013 – Vol. 34 (12) – P. 2225-32.
97. Jang, H. N. Serum copeptin levels at day two after pituitary surgery and ratio to baseline predict postoperative central diabetes insipidus / Jang H. N., Kang H., Kim Y. H. [et al.]. // *Pituitary* – 2022 – Vol. 25(6) – P. 1004-1014.
98. Jankowski, R. Endoscopic pituitary tumor surgery / Jankowski R., Auque J., Simon C. [et al.]. // *Laryngoscope* – 1992 – Vol. 102 (2) – P. 198-202.
99. Johnson, J. A. Effects of separate and concurrent osmotic and volume stimuli on plasma ADH in sheep / Johnson J. A., Zehr J. E., Moore W. W. // *Am J Physiol* – 1970 – Vol. 218 (5) – P. 1273–80.

100. Joshi, R. S. Identifying risk factors for postoperative diabetes insipidus in more than 2500 patients undergoing transsphenoidal surgery: a single-institution experience / Joshi R. S., Pereira M. P., Osorio R. C. // J Neurosurg – 2022 Jan 28 – P. 1-11.
101. Juraschka, K. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to large and giant pituitary adenomas: institutional experience and predictors of extent of resection / Juraschka K., Khan O. H., Godoy B. L. [et al.]. // J Neurosurg – 2014 – Vol. 121 (1) – P. 75-83.
102. Katan, M. Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay / Katan M., Morgenthaler N. G., Dixit K. C. [et al.]. // J Clin Endocrinol Metab – 2007 – Vol. 92 (7) – P. 2640–43.
103. Keandoungchun, P. Pituitary hormonal status after endoscopic endonasal transphenoidal removal of nonfunctioning pituitary adenoma: 5 years' experience in a single center / Keandoungchun P., Tirakotai W., Phinthusophon A. [et al.]. // Asian J Neurosurg – 2021 – Vol. 16 (1) – P. 62-66.
104. Kheetan, M. Acute and Chronic Hyponatremia / Kheetan M., Ogu I., Shapiro J. I., Khitan Z. // Front Med (Lausanne) – 2021 – Vol. 8 – P. 693738.
105. Kim, Y. H. Changes in copeptin levels before and 3 months after transsphenoidal surgery according to the presence of postoperative central diabetes insipidus / Kim Y. H., Kim Y. H., Je Y. S. [et al.]. // Scientific Reports – 2021 – Vol. 11 (1) – P. 17240
106. King, L. S. Defective urinary concentrating ability due to a complete deficiency of aquaporin-1 / King L. S., Choi M., Fernandez P. C. [et al.]. // N Engl J Med – 2001 – Vol. 345 (3) – P. 175–9.

107. King, L. S. Aquaporins and disease: lessons from mice to humans / King L. S., Yasui M. // Trends Endocrinol Metab – 2002 – Vol.13 (8) – P. 355–60.
108. Kinsman, B. J. NaCl and osmolarity produce different responses in organum vasculosum of the lamina terminalis neurons, sympathetic nerve activity and blood pressure / Kinsman B. J., Browning K. N., Stocker S. D. // J Physiol – 2017 – Vol. 595 (18) – P. 6187-6201.
109. Kombian, S. B. Modulation of synaptic transmission by oxytocin and vasopressin in the supraoptic nucleus / Kombian S. B., Hirasawa M., Mouginot D. [et al.]. // Prog Brain Res – 2002 – Vol. 139 – P. 235–46.
110. König, R. Holoprosencephaly, bilateral cleft lip and palate and ectrodactyly: another case and follow up / König R., Beeg T., Tariverdian G. [et al.]. // Clin Dysmorphol – 2003 – Vol. 12 (4) – P. 221-225.
111. Krige, J. E. Fatal hypernatraemia after hypertonic saline irrigation of hepatic hydatid cysts / Krige J. E., Millar A. J., Rode H., Knobel D. // Pediatr Surg Int – 2002 – Vol. 18 (1) – P. 64-65.
112. Krigge, U. Histamine and prostaglandin interaction in regulation of oxytocin and vasopressin secretion / Krigge U., Kjaer A., Kristofferson U. [et al.]. // J Neuroendocrinol – 2003 – Vol. 15 (10) – P. 940–945.
113. Kristof, R. A. Incidence, clinical manifestations, and course of water and electrolyte metabolism disturbances following transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective observational study / Kristof R. A., Rother M., Neuloh G., Klingmueller D. // J Neurosurg – 2009 – Vol. 111 (3) – P. 555–562.
114. Kurauchi, Y. Non-Convulsive Status Epilepticus Caused by Hyponatremia in an Elderly Woman: A Case Report / Kurauchi Y., Yasaka M., Tokunaga K. [et al.]. // Brain Nerve – 2017 – Vol. 69 (4) – P. 489-492.

115. Lamas, C. Clinical guidelines for management of diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after pituitary surgery / Lamas C., del Pozo C., Villabona C. [et al.]. // *Endocrinol Nutr* – 2014 – Vol. 61 (4) – P. e15-24.
116. Latcha, S. Severe hyperosmolarity and hypernatremia in an adipsic young woman / Latcha S., Lubetzky M., Weinstein A. M. // *Clin Nephrol* – 2011 – Vol. 76 (5) – P. 407-411.
117. Laureno, R. Myelinolysis after correction of hyponatremia / Laureno R., Karp B. I. // *Ann Intern Med* – 1997 – Vol. 126 (1) – P. 57-62.
118. Lauson, H. D. Metabolism of the neurohypophysial hormones / Lauson H. D. // *Handbook of physiology* – 1974 – Vol. 4 – 287 p.
119. Lechner, S. G. The molecular and cellular identity of peripheral osmoreceptors / Lechner S. G., Markworth S., Poole K. [et al.]. // *Neuron* – 2011 – Vol. 69 (2) – P. 332–344.
120. Leng, L. Z. Endoscopic, endonasal resection of craniopharyngiomas: analysis of outcome including extent of resection, cerebrospinal fluid leak, return to preoperative productivity, and body mass index / Leng L. Z., Greenfield J. P., Souweidane M. M. [et al.]. // *Neurosurgery* – 2012 – Vol. 70 (1) – P. 110-123.
121. Leung, A. A. Preoperative hypernatremia predicts increased perioperative morbidity and mortality / Leung A. A., McAlister F. A., Finlayson S. R., Bates D. W. // *Am J Med* – 2013 – Vol. 126 (10) – P. 877-886.
122. Leung, A. A. Preoperative hyponatremia and perioperative complications / Leung A. A., McAlister F. A., Rogers S.O. Jr. [et al.]. // *Arch Intern Med* – 2012 – Vol. 172 (19) – P. 1474-81.

123. Liedtke, W. Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor / Liedtke W., Choe Y., Martí-Renom M. A. [et al.]. // *Cell* – 2000 – Vol. 103 (3) – P. 525–535.
124. Lien, Y. H. Effects of hypernatremia on organic brain osmoles / Lien Y. H., Shapiro J. I., Chan L. // *J Clin Invest* – 1990 – Vol. 85 (5) – P. 1427-35.
125. Lindinger, M. I. Blood ion regulation during repeated maximal exercise and recovery in humans / Lindinger M. I., Heigenhauser G. J., mckelvie R. S., Jones N. L. // *Am J Physiol* – 1992 – Vol. 262 – P. R126-36.
126. Loh, J. A. Diabetes Insipidus as a Complication after Pituitary Surgery / Loh J. A., Verbalis J. G. // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* – 2007 – Vol. 3 (6) – P. 489-494.
127. Ludwig, M. The active role of dendrites in the regulation of magnocellular neurosecretory cell behavior / Ludwig M., Sabatier N., Dayanilhi G. [et al.]. // *Prog Brain Res* – 2002 – Vol. 139 – P. 247-256.
128. Maesaka, J. K. Evolution and evolving resolution of controversy over existence and prevalence of cerebral/renal salt wasting / Maesaka J. K., Imbriano L. J., Miyawaki N. // *Curr Opin Nephrol Hypertens* – 2020 – Vol. 29 (2) – P. 213-220.
129. Marples, D. Water channels: who needs them anyway? / Marples D. // *Lancet* – 2000 – Vol. 355 (9215) – P. 1571-72.
130. Mavrakakis, A. N. Diabetes insipidus with deficient thirst: report of a patient and review of the literature / Mavrakakis A. N., Tritos N. A. // *Am J Kidney Dis* – 2008 – Vol. 51 (5) – P. 851-859.
131. McKinley, M. J. Ablation of subfornical organ does not prevent angiotensin-induced water drinking in sheep / McKinley M. J., Denton D.

- A., Park R. G., Weisinger R. S. // *Am J Physiol* – 1986 – Vol. 250 – P. R1052-59.
132. McKinley, M. J. Vasopressin secretion: osmotic and hormonal regulation by the lamina terminalis / McKinley M. J., Mathai M., McAllen R. M. [et al.]. // *J Neuroendocrinol* – 2004 – Vol. 16 (4) – P. 340-347.
  133. McManus, M. L. Regulation of cell volume in health and disease / McManus M. L., Churchwell K. B., Strange K. // *N Engl J Med* – 1995 – Vol. 333 (19) – P. 1260-66.
  134. Mecawi, A. S. Assessment of brain AT1-receptor on the nocturnal basal and angiotensin-induced thirst and sodium appetite in ovariectomised rats / Mecawi A. S., Lepletier A., Araujo I. G. [et al.]. // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* – 2007 – Vol. 8 (4) – P. 169-175.
  135. Meier, L. Thirst-Dependent Activity of the Insular Cortex Reflects its Emotion-Related Subdivision: A Cerebral Blood Flow Study / Meier L., Federspiel A., Jann K. [et al.]. // *Neuroscience* – 2018 – Vol. 383 – P. 170-177.
  136. Melton, J. E. Volume regulatory loss of Na, Cl, and K from rat brain during acute hyponatremia / Melton J. E., Patlak C. S., Pettigrew K. D., Cserr H. F. // *Am J Physiol* – 1987 – Vol. 252 – P. F661-669.
  137. Mocan, M. Difficulties in the diagnosis and management of hyponatremia / Mocan M., Terheş L. M., Blaga S. N. // *Clujul Med* – 2016 – Vol. 89 (4) – P. 464-469.
  138. Moder, K. G. Fatal hypernatremia from exogenous salt intake: report of a case and review of the literature / Moder K. G., Hurley D. L. // *Mayo Clin Proc* – 1990 – Vol. 65 (12) – P. 1587-94.
  139. Morgenthaler, N. G. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin / Morgenthaler N. G.,



- Struck J., Alonso C., Bergmann A. // Clin Chem – 2006 – Vol. 52 (1) – P. 112–119.
140. Morgenthaler, N. G. Copeptin: clinical use of a new biomarker / Morgenthaler N. G., Struck J., Jochberger S., Dünser M. W. // Trends Endocrinol Metab – 2008 - Vol. 19 (2) – P. 43-49.
  141. Mori, T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fudrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage / Mori T., Katayama Y., Kawamata T., Hirayama T. // J Neurosurg – 1999 – Vol. 91 (6) – P. 947-952.
  142. Moritz, M. L. The pathophysiology and treatment of hyponatraemic encephalopathy: an update / Moritz M. L., Ayus J. C. // Nephrol Dial Transplant – 2003 – Vol. 18 (12) – P. 2486-91.
  143. Murata, Y. Activated microglia-derived macrophage-like cells exacerbate brain edema after ischemic stroke correlate with astrocytic expression of aquaporin-4 and interleukin-1 alpha release / Murata Y., Sugimoto K., Yang C. [et al.]. // Neurochem Int – 2020 – Vol. 140 – P. 104848.
  144. Nadel, J. Management of Water and Sodium Disturbances after Transsphenoidal Resection of Pituitary Tumors / Nadel J., Couldwell W. T. // Neurol India – 2020 – Vol. 68 (Supplement) – P. S101-S105.
  145. Nagelhus, E. A. Physiological roles of aquaporin-4 in brain / Nagelhus E. A., Ottersen O. P. // Physiol Rev – 2013 – Vol. 93 (4) – P. 1543–1562.
  146. Nakamura-Utsunomiya, A. Characteristic clinical features of adipsic hypernatremia patients with subfornical organ-targeting antibody / Nakamura-Utsunomiya A., Hiyama T. Y., Okada S. [et al.]. // Clin Pediatr Endocrinol – 2017 – Vol. 26 (4) – P. 197-205.
  147. Narayanan, D. Management of severe in-patient hyponatraemia: an audit in two teaching hospitals in Yorkshire, UK / Narayanan D.,

- Mbagaya W., Aye M. [et al.]. // Scand J Clin Lab Invest – 2015 – Vol. 75 (1) – P. 1-6.
148. Nayak, P. Predictors of postoperative diabetes insipidus following endoscopic resection of pituitary adenomas / Nayak P., Montaser A. S., Hu J. [et al.]. // J Endocr Soc – 2018 – Vol. 2 (9) – P. 1010–19.
  149. Neal, J. G. Comparison of techniques for transsphenoidal pituitary surgery / Neal J. G., Patel S. J., Kulbersh J. S. [et al.]. // Am J Rhinol – 2007 – Vol. 21 (2) – P. 203-206.
  150. Nemergut, E. C. Perioperative management of patients undergoing transsphenoidal pituitary surgery / Nemergut E. C., Dumont A. S., Barry U. T., Laws E. R. // Anesth Analg – 2005 – Vol. 101 (4) – P. 1170-81.
  151. Nemergut, E. C. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients / Nemergut E. C., Zuo Z., Jane J. A. Jr., Laws E. R. Jr. // J Neurosurg – 2005 – Vol. 103 (3) – P. 448–454.
  152. Netuka, D. One year experience with 3.0 T intraoperative MRI in pituitary surgery / Netuka D., Masopust V., Belšán T. [et al.]. // Acta Neurochir Suppl – 2011 – Vol. 109 – P. 157-159.
  153. Nielsen, S. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: High-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain / Nielsen S., Nagelhus E. A., Amiry-Moghaddam M. [et al.]. // J Neurosci – 1997 – Vol. 17 (1) – P. 171-180.
  154. Nigro, N. Symptoms and characteristics of individuals with profound hyponatremia: a prospective multicenter observational study / Nigro N., Winzeler B., Suter-Widmer I. [et al.]. // J Am Geriatr Soc – 2015 – Vol. 63 (3) – P. 470-475.
  155. Obika, L. F. Estimation of Plasma Arginine Vasopressin Concentration Using Thirst Perception and Plasma Osmolality Values /

- Obika L. F., Ozoene J. O. // Niger J Physiol Sci – 2014 – Vol. 29 (2) – P. 119-124.
156. Oh, H. Cephalocaudal tumor diameter is a predictor of diabetes insipidus after endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenoma / Oh H., Cheun H., Kim Y. J. [et al.]. // Pituitary – 2021 – Vol. 24 (3) – P. 303-311.
  157. Olson, B. R. Pathophysiology of hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery / Olson B. R., Gumowski J., Rubino D., Oldfield E. H. // J Neurosurg – 1997 – Vol. 87(4) – P. 499-507.
  158. Ostrom, Q. T. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016 / Ostrom Q. T., Cioffi G., Gittleman H. [et al.]. // Neuro Oncol – 2019 – Vol. 21 (Suppl 5) – P. v1-v100.
  159. Otvos, B. The history of urea as a hyperosmolar agent to decrease brain swelling / Otvos B., Kshetry V. R., Benzel E. C. // Neurosurg Focus – 2014 – Vol. 36 (4) – P. E3.
  160. Perdonà, E. Distinct receptor subtypes mediate arginine vasopressin-dependent ACTH release and intracellular calcium mobilization in rat pituitary cells / Perdonà E., Arban R., Griffante C. // Eur J Pharmacol – 2012 – Vol. 679 (1-3) – P. 16-23.
  161. Perillan, C. Thirst changes in offspring of hyperreninemic rat dams / Perillan C., Costales M., Diaz F. [et al.]. // Pharmacol Biochem Behav – 2004 – Vol. 79 (4) – P. 709-713.
  162. Peters, J. P. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease / Peters J. P., Welt L. G., Sims E. A. [et al.]. // Trans Assoc Am Physicians – 1950 – Vol. 63 – P. 57-64.
  163. Peterson, B. Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients / Peterson B., Khanna S.,

- Fisher B., Marshall L. // Crit Care Med – 2000 – Vol. 28 (4) – P. 1136-43.
164. De Petris, L. Cell volume regulation and transport mechanisms across the blood-brain barrier: implications for the management of hypernatraemic states / De Petris L., Luchetti A., Emma F. // Eur J Pediatr – 2001 – Vol. 160 (2) – P. 71-77.
  165. Pivonello, R. The treatment of Cushing's disease / Pivonello R., De Leo M., Cozzolino A., Colao A. // Endocr Rev – 2015 – Vol. 36 (4) – P. 385-486.
  166. Portales-Castillo, I. Allostasis and the Clinical Manifestations of Mild to Moderate Chronic Hyponatremia: No Good Adaptation Goes Unpunished / Portales-Castillo I., Sterns R. H. // Am J Kidney Dis – 2019 – Vol. 73 (3) – P. 391-399.
  167. Prete, A. Current best practice in the management of patients after pituitary surgery / Prete A., Corsello S. M., Salvatori R. // Ther Adv Endocrinol Metab – 2017 – Vol. 8 (3) – P. 33-48.
  168. Pullen, R. G. Bulk flow of cerebrospinal fluid into brain in response to acute hyperosmolality / Pullen R. G., DePasquale M., Cserr H. F. // Am J Physiol – 1987 – Vol. 253 – P. F538-45.
  169. Quillen, E. W. Influence of volume changes on osmolality-vasopressin relationships in conscious dogs / Quillen E. W., Cowley A. W. // Am J Physiol – 1983 – Vol. 244 (1) – P. H73–H79.
  170. Rauen, K. Vasopressin V1a Receptors Regulate Cerebral Aquaporin 1 after Traumatic Brain Injury / Rauen K., Pop V., Trabold R. [et al.]. // J Neurotrauma – 2020 – Vol. 37 (4) – P. 665-674.
  171. Rej, S. Do Antidepressants Lower the Prevalence of Lithium-associated Hyponatremia in the Elderly? A Retrospective Study / Rej S., Looper K., Segal M. // Can Geriatr J – 2013 – Vol. 16 (2) – P. 38-42.

172. Rej, S. Using hypernatraemic events to predict reduced renal function in elderly lithium patients: a brief report. / Rej S., Senouci S. I., Looper K., Segal M. // *Psychogeriatrics* – 2013 Mar – Vol. 13 (1) – P. 25-28.
173. Renneboog, B. Attention and postural balance are much more affected in older than in younger adults with mild or moderate chronic hyponatremia / Renneboog B., Sattar L., Decaux G. // *Eur J Intern Med* – 2017 – Vol. 41 – P. e25-e26.
174. Rittenhouse, K. J. Hyponatremia as a fall predictor in a geriatric trauma population / Rittenhouse K. J., To T., Rogers A. [et al.]. // *Injury* – 2015 – Vol. 46 (1) – P. 119-123.
175. Robertson, G. L. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis / Robertson G. L. // *Am J Med* – 2006 – Vol. 119 (7 Suppl 1) – P. S36-42.
176. Robertson, G. L. The osmoregulation of vasopressin / Robertson G. L., Shelton R. L., Athar S. // *Kidney Int* – 1976 – Vol. 10 (1) – P. 25-37.
177. Rose, B. D. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th ed / Rose B. D., Post T. W. // – New York: McGraw-Hill – 2001 – 1008 p.
178. Russell, J. T. Biosynthesis of vasopressin, oxytocin and neurophysins: isolation and characterization of two common precursors (propressophysin and prooxyphysin) / Russell J. T., Brownstein M. J., Gainer H. // *Endocrinology* – 1980 – Vol. 107 (6) – P. 1880–91.
179. Russell, P. J. Graded levels of hemorrhage, thirst and angiotensin II in the rat / Russell P. J., Abdelaal A. E., Mogenson G. J. // *Physiol Behav* – 1975 – Vol.15 (1) – P. 117–119.
180. Sakai, Y. Treatment of salt poisoning due to soy sauce ingestion with hemodialysis / Sakai Y., Kato M., Okada T. [et al.]. // *Chudoku Kenkyu* – 2004 – Vol. 17 (1) – P. 61-63.

181. Schally, A. V. Hormones of the neurohypophysis. In: The Hypothalamus and Pituitary in Health and Disease / Schally A. V., Lock W. // Springfield, Charles C Thomas – 1972 – 608 p.
182. Schloffer, H. Zur frage der Operationen an der Hypophyse / Schloffer H. // Beitr Klin Chir – 1906 – Vol 50 – P. 767-817.
183. Schreckinger, M. Postoperative diabetes insipidus after endoscopic transsphenoidal surgery / Schreckinger M., Walker B., Knepper J. [et al.]. // Pituitary – 2013 – Vol. 16 (4) – P. 445-451.
184. Schrier, R. W. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia / Schrier R. W., Gross P., Gheorghiade M. [et al.]. // N Engl J Med – 2006 – Vol. 355 (20) – P. 2099-112.
185. Schwartz, I. L. Excretion of sodium and potassium in human sweat / Schwartz I. L., Thaysen J. H. // J Clin Invest – 1956 – Vol. 35 (1) – P. 114-120.
186. Schwartz, W. B. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone / Schwartz W. B., Bennett W., Curelop S., Bartter F. C. // American Journal of Medicine – 1957 – Vol. 23 – P. 529-542.
187. Shah, M. K. Osmotic Demyelination Unrelated to Hyponatremia / Shah M. K., Mandayam S., Adrogué H. J. // Am J Kidney Dis – 2018 – Vol. 71 (3) – P. 436-440.
188. Shamsuddin, A. K. Changes in the index of sweat ion concentration with increasing sweat during passive heat stress in humans / Shamsuddin A. K., Yanagimoto S., Kuwahara T. [et al.]. // Eur J Appl Physiol – 2005 – Vol. 94 (3) – P. 292-297.
189. Sheehan, J. M. DDAVP use in patients undergoing transsphenoidal surgery for pituitary adenomas / Sheehan J. M., Sheehan J. P., Douds G.

- L., Page R. B. // *Acta Neurochir (Wien)* – 2006 – Vol. 148 (3) – P. 287-291.
190. Sherlock, M. Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients / Sherlock M., O'Sullivan E., Agha A. [et al.]. // *Postgrad Med J* – 2009 – Vol. 85 (1002) – P. 171-175.
  191. Sherlock, M. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage / Sherlock M., O'Sullivan E., Agha A. [et al.]. // *Clin Endocrinol (Oxf)* – 2006 – Vol. 64 (3) – P. 250-254.
  192. Siami, S. Thirst perception and osmoregulation of vasopressin secretion are altered during recovery from septic shock. / Siami S., Polito A., Porcher R. [et al.]. // *PLoS One* – 2013 – Vol. 8 (11) – P. e80190.
  193. Sladek, C. D. Integration of thermal and osmotic regulation of water homeostasis: the role of TRPV channels. Sladek C. D., Johnson A. K. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* – 2013 – Vol. 305(7) – P. R669-78.
  194. Somjen, G. G. Ion regulation in the brain: implications for pathophysiology / Somjen G. G. // *Neuroscientist* – 2002 – Vol. 8 (3) – P. 254-67.
  195. Sorba, E. L. Diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuresis (SIADH) after pituitary surgery: incidence and risk factors / Sorba E. L., Staartjes V. E., Voglis S. [et al.]. // *Neurosurg Rev* – 2021 – Vol. 44 (3) – P. 1503-1511.
  196. de Souza, L. M. Differential immunoreactivity of glucocorticoid receptors and vasopressin in neurons of the anterior and medial parvocellular subdivisions of the hypothalamic paraventricular nucleus / de Souza L. M., Franci C. R. // *Brain Res Bull* – 2010 – Vol. 82 (5-6) – P. 271-278.

197. Sterns, R. H. Disorders of plasma sodium--causes, consequences, and correction / Sterns R. H. // *N Engl J Med* – 2015 – Vol. 372 (1) – P. 55-65.
198. Sterns, R. H. Evidence for Managing Hyponatremia: Is It Just Hyponatremia in Reverse? / Sterns R. H. // *Clin J Am Soc Nephrol* – 2019 – Vol. 14 (5) – P. 645-647.
199. Strange, K. Swelling-activated organic osmolyte efflux: a new role for anion channels / Strange K., Jackson P. S. // *Kidney Int* – 1995 – Vol. 48 (4) – P. 994-1003.
200. Stricker, E. M. Inhibition of thirst in rats following hypovolemia and/or caval ligation / Stricker E. M. // *Physiol Behav* – 1971 – Vol. 6 (4) – P. 293-298.
201. Strychowsky, J. Purely endoscopic transsphenoidal surgery versus traditional microsurgery for resection of pituitary adenomas: systematic review / Strychowsky J., Nayan S., Reddy K. [et al.]. // *J Otolaryngol Head Neck Surg* – 2011 – Vol. 40 (2) – P. 175-185.
202. Sugimura, Y. Secondary osteoporosis or secondary contributors to bone loss in fracture. Osteoporosis associated with chronic hyponatremia / Sugimura Y. // *Clin Calcium* – 2013 – Vol. 23 (9) – P. 1293-98.
203. Takeuchi, K. A novel method for managing water and electrolyte balance after transsphenoidal surgery: preliminary study of moderate water intake restriction / Takeuchi K., Nagatani T., Okumura E., Wakabayashi T. // *Nagoya J. Med. Sci* – 2014 – Vol. 76 (1-2) – P. 73-82.
204. Tanaka, H. Impact of surgical factors on delayed hyponatremia in patients with nonfunctioning pituitary adenoma after endonasal endoscopic transsphenoidal procedure / Tanaka H., Nishimura F., Nakase K. [et al.]. // *Endocrine* – 2022 – Vol. 78 – P. 354–362.



205. Tanji, M. Intraoperative Cerebrospinal Fluid Leak Graded by Esposito Grade Is a Predictor for Diabetes Insipidus After Endoscopic Endonasal Pituitary Adenoma Resection / Tanji M., Mineharu Y., Kikuchi M. [et al.]. // *World Neurosurg* – 2022 – Vol. 158 – P. e896-e902.
206. Taplin, C. E. Fludrocortisone therapy in cerebral salt wasting / Taplin C. E., Cowell C. T., Silink M., Ambler G. R. // *Pediatrics* – 2006 – Vol. 118 (6) – P. e1904-8.
207. Thompson, C. J. Thirst in diabetes insipidus: clinical relevance of quantitative assessment / Thompson C. J., Baylis P. H. // *Q J Med* – 1987 – Vol. 65 (246) – P. 853-862.
208. Thompson, C. J. The osmotic thresholds for thirst and vasopressin release are similar in healthy man / Thompson C. J., Bland J., Burd J., Baylis P. H. // *Clin Sci (Lond)* – 1986 – Vol. 71 (6) – P. 651-656.
209. Thompson, C. J. Acute suppression of plasma vasopressin and thirst after drinking in hypernatremic humans / Thompson C. J., Burd J. M., Baylis P. H. // *Am J Physiol* – 1987 – Vol. 252 – P. R1138-42.
210. Thompson, C. J. Reproducibility of osmotic and non-osmotic tests of vasopressin secretion in man / Thompson C. J., Selby P., Baylis P. H. // *Am J Physiol* – 1991 – Vol. 60 – P. R533-9.
211. Ukai, M. The role of visceral afferent pathways on vasopressin secretion and urinary excretory patterns during surgical stress / Ukai M., Moran W. H., Zimmerman B. // *Ann Surg* – 1968 – Vol. 168 (1) – P. 16-28.
212. Varanda, S. Central pontine myelinolysis caused by hypernatremia / Varanda S., Costa S., Carvalho R. [et al.]. // *J Neurol Sci* – 2016 – Vol. 370 – P. 274-276.

213. Verbalis, J. Control of brain volume during hypoosmolality and hyperosmolality / Verbalis J. // *Exp Med Biol* – 2006 – Vol. 576 – P. 113-29.
214. Verbalis, J. G. Brain volume regulation in response to changes in osmolality / Verbalis J. G. // *Neuroscience* – 2010 – Vol. 168 (4) – P. 862-70.
215. Verbalis, J. G. Hyponatremia causes large sustained reductions in brain content of multiple organic osmolytes in rats / Verbalis J. G., Gullans S. R. // *Brain Res* – 1991 – Vol. 567 (2) – P. 274-282.
216. Verkman, A. S. Physiological importance of aquaporin water channels / Verkman A. S. // *Ann Med* – 2002 – Vol. 34 (3) – P. 192-200.
217. de Vries, F. Postoperative diabetes insipidus: how to define and grade this complication? / de Vries F., Lobatto D. J., Verstegen M. J. T. [et al.]. // *Pituitary* – 2021 – Vol. 24 (2) – P. 284-291.
218. Waikar, S. S. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia / Waikar S. S., Mount D. B., Curhan G. C. // *Am J Med* – 2009 – Vol. 122 (9) – P. 857-865.
219. Wald, R. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes / Wald R., Jaber B. L., Price L. L. [et al.]. // *Arch Intern Med* – 2010 – Vol. 170 (3) – P. 294-302.
220. Wallis, M. Molecular evolution of the neurohypophysial hormone precursors in mammals: Comparative genomics reveals novel mammalian oxytocin and vasopressin analogues / Wallis M. // *Gen Comp Endocrinol* – 2012 – Vol. 179 (2) – P. 313-8.
221. Walters, J. K. Supraoptic neuronal activity in rats during five days of water deprivation / Walters J. K., Hatton G. I. // *Physiol Behav* – 1974 – Vol. 13 (5) – P. 661–667.

222. Wang, F. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery of 1,166 pituitary adenomas. Wang F., Zhou T., Wei Sh. [et al.]. Surg Endosc – 2015 – Vol. 29 (6) – P. 1270-1280.
223. Williams, C. N. Etiology of postoperative hyponatremia following pediatric intracranial tumor surgery / Williams C. N., Riva-Cambrin J., Bratton S. L. // J Neurosurg Pediatr – 2016 – Vol. 17 (3) – P.303-309.
224. Winograd, D. An Effective and Practical Fluid Restriction Protocol to Decrease the Risk of Hyponatremia and Readmissions After Transsphenoidal Surgery / Winograd D., Staggers K. A., Sebastian S. [et al.]. // Neurosurgery – 2020 – Vol. 87 (4) – P. 761-769.
225. Woodmansee, W. W. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: postoperative management following pituitary surgery / Woodmansee W. W., Carmichael J., Kelly D. [et al.]. // Endocr Pract – 2015 – Vol. 21 (7) – P. 832-838.
226. Wu, J. S. Transsphenoidal pituitary macroadenomas resection guided by PoleStar N20 low-field intraoperative magnetic resonance imaging: comparison with early postoperative high-field magnetic resonance imaging / Wu J. S., Shou X. F., Yao C. J. [et al.]. // Neurosurgery – 2009 – Vol. 65 (1) – P. 63-70.
227. Xue, L. Change in the pituitary stalk deviation angle after transsphenoidal surgery can predict the development of diabetes insipidus for pituitary adenomas / Xue L., Wu J., Chen J., Yang Y. // Endocr Connect – 2022 – Vol. 11 (11) – P. e220187.
228. Yuen, K. C. J. Sodium Perturbations After Pituitary Surgery / Yuen K. C. J., Ajmal A., Correa R., Little A. S. // Neurosurg Clin N Am – 2019 – Vol. 30 (4) – P. 515-524.

229. Yoon, H. K. Predictive factors for delayed hyponatremia after endoscopic transsphenoidal surgery in patients with nonfunctioning pituitary tumors: a retrospective observational study / Yoon H. K., Lee H. C., Kim Y. H. [et al.]. // *World Neurosurg* – 2019 – Vol. 122 – P. e1457-e1464.
230. Zada, G. Significance of postoperative fluid diuresis in patients undergoing transsphenoidal surgery for growth hormone–secreting pituitary adenomas / Zada G., Sivakumar W., Fishback D. [et al.]. // *J Neurosurg* – 2010 – Vol. 112 (4) – P. 744-749.
231. Zaidi, H. A. Comparison of outcomes between a less experienced surgeon using a fully endoscopic technique and a very experienced surgeon using a microscopic transsphenoidal technique for pituitary adenoma / Zaidi H. A., Awad A. W., Bohl M. A. [et al.]. // *J Neurosurg* – 2016 – Vol. 124 (3) – P. 596-604.
232. Zaino, C. J. Impact of mild chronic hyponatremia on falls, fractures, osteoporosis, and death / Zaino C. J., Maheshwari A. V., Goldfarb D. S. // *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* – 2013 – Vol. 42 (11) – P. 522-527.
233. Zingg, H. H. Vasopressin and oxytocin receptors / Zingg H. H. // *Baillieres Clin Endocrinol Metab* – 1996 – Vol. 10 (1) – P. 75-96.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1. Результаты ROC-анализа

Показатель	Анализируемые группы	AUC ROC	p	Ч и С для выбранной отрезной точки	Отрезная точка
АКТГ (пг/мл)	тЦНД vs БН	0,728	0,001	66%	15,8
Кортизол (нмоль/л)	тЦНД vs БН	0,691	0,003	72%	200
Объем опухоли по МРТ (см <sup>3</sup> )	тЦНД vs БН	0,705	0,005	60%	0,83
	пЦНД vs БН	0,705	0,038	62%	1,02

Таблица 2. Кросс-табуляция для выбранных отрезных точек и ее анализ

Показатель	пЦНД (n)	тЦНД (n)	Без нарушений (n)	p, ТКФ	ОШ развития пЦНД <sup>1</sup> или тЦНД <sup>2</sup> , 95% ДИ
АКТГ (пг/мл)					
<15,8		21	13	0,002 <sup>2</sup>	5,0 (1,9; 13,5) <sup>2</sup>
>=15,8		10	31		
Кортизол (нмоль/л)					
<200		24	12	<0,001 <sup>2</sup>	7,0 (2,6; 18,8) <sup>2</sup>
>=200		10	35		
Объем опухоли по МРТ (см <sup>3</sup> )					
<0,83		17	14	0,011 <sup>2</sup>	4,1 (1,4; 11,8) <sup>2</sup>
>=0,83		8	27		
Объем опухоли по МРТ (см <sup>3</sup> )					
<1,02	7		17	0.307 <sup>1</sup>	---
>=1,02	4		24		