

НЕВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ГИПОНАТРИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСНАЗАЛЬНОЙ АДЕНОМЭКТОМИИ



© Х.Р. Фаргиева*, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Е.Г. Пржиялковская, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Гипонатриемия является одним из наиболее частых и потенциально опасных осложнений после трансназальной аденомэктомии, что делает ее своевременное выявление и профилактику критически важными для улучшения исходов лечения. Разработка надежных моделей для предсказания гипонатриемии позволит снизить риски осложнений и повысить качество медицинской помощи пациентам с аденомой гипофиза.

ЦЕЛЬ. Анализ дооперационных и послеоперационных параметров для разработки прогностической модели развития гипонатриемии у пациентов после трансназальной аденомэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Всего в анализ включено 122 пациента, 38 из которых (31%) — мужчины. Пациенты разделены на две группы: с наличием гипонатриемии на 7-е сутки после операции и с ее отсутствием. Обе группы были сопоставимы по полу ($p=0,425$) и возрасту (53 [34; 62] года против 44,5 [36; 56] года, $p=0,172$). Проведено сравнение данных групп по 42 признакам, среди которых — гормональные показатели (АКТГ, кортизол, ТТГ, свободный Т4 (свТ4)), наличие сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена и гипогонадизма, проводимая медикаментозная терапия, а также характеристики опухоли по данным МРТ и характеристики протокола операционного вмешательства. Затем эти же группы сравнены по лабораторным показателям в зависимости от референсного интервала (ТТГ/АКТГ/кортизол/свТ4 выше/ниже/равен референсному интервалу), по характеристикам опухоли (например, цвет, консистенция, положение относительно гипофиза и т.д.) и по морфологии опухоли.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Ни по одному из примененных до- и послеоперационных признаков группы статистически не различались, что не позволило построить прогностическую математическую модель данного осложнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Невозможность прогнозирования развития послеоперационной гипонатриемии на основании дооперационных параметров, особенностей оперативного вмешательства, диктует необходимость мониторинга натрия крови до 10–14-го дня после проведенной трансназальной аденомэктомии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипонатриемия; СНСАДГ; АДГ трансназальная аденомэктомия; аденома гипофиза; предикторы осложнений; прогностическая модель.

THE IMPOSSIBILITY OF PREDICTING THE DEVELOPMENT OF HYPONATREMIA IN PATIENTS AFTER TRANSNASAL ADENOMECTOMY

© Khava R. Fargieva*, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova, Elena G. Przhiyalkovskaya, Natalya M. Platonova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Hyponatremia is one of the most common and potentially dangerous complications following transnasal adenomectomy, making its timely detection and prevention critically important for improving treatment outcomes. Developing reliable models for predicting hyponatremia could reduce the risk of complications and enhance the quality of medical care for patients with pituitary adenomas.

AIM: To analyze preoperative and postoperative parameters of patients to develop a prognostic model for hyponatremia development after transnasal adenomectomy.

MATERIALS AND METHODS: A total of 122 patients were included in the analysis, of whom 38 (31%) were men. The patients were divided into two groups: those who developed hyponatremia by the 7th postoperative day and those who did not. The groups were comparable in terms of gender ($p=0.425$) and age (53 [34; 62] years vs. 44.5 [36; 56] years, $p=0.172$). A comparison of the groups was conducted across 42 parameters, including hormonal levels (ACTH, cortisol, TSH, free T4), the presence of cardiovascular diseases, carbohydrate metabolism disorders, and hypogonadism, the medication therapy administered, as well as tumor characteristics based on MRI data and surgical protocol details.

RESULTS: No differences were found between the groups for any parameter ($p>0.001$). The groups were subsequently compared by laboratory parameters relative to reference ranges (TSH/ACTH/cortisol/free T4 above, below, or within the reference interval), tumor characteristics (e.g., color, consistency, position relative to the pituitary gland), and tumor morphology. No significant differences were identified for any of the parameters analyzed (all $p>0.001$). Thus, the groups with and without hyponatremia on the 7th postoperative day did not differ statistically, making it impossible to construct a prognostic mathematical model for this complication.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

CONCLUSION: The inability to predict postoperative hyponatremia based on preoperative parameters or surgical characteristics underscores the necessity of monitoring blood sodium levels until 10–14 days after transnasal adenomectomy.

KEYWORDS: hyponatremia; transnasal adenomectomy; pituitary adenoma; complication predictors; prognostic model.

ОБОСНОВАНИЕ

Аденомы гипофиза составляют значительную часть внутримозговых новообразований, а трансназальная аденомэктомия является одним из ведущих методов их хирургического лечения благодаря минимальной инвазивности и высокой эффективности. Однако, несмотря на значительный прогресс в хирургической технике, послеоперационный период остается сопряженным с риском различных осложнений, среди которых особое внимание уделяется гипонатриемии — снижению уровня натрия в крови.

Гипоталамо-гипофизарная область играет ключевую роль в регуляции водно-натриевого баланса благодаря синтезу и секреции гормонов, включая антидиуретический гормон (АДГ). Оперативное вмешательство в этой зоне может приводить к нарушению гормональной регуляции, способствуя развитию центрального несахарного диабета (ЦНД) и транзиторной гипонатриемии. По данным литературы, гипонатриемия осложняет послеоперационный период у 13–30% пациентов [1, 2], что ассоциируется с высоким риском неврологических нарушений, таких как судороги, когнитивные расстройства, а в тяжелых случаях — отек мозга и летальный исход. Пик отсроченной гипонатриемии после трансфеноидальной хирургии возникает на 7-е сутки [3]. Кроме того, гипонатриемия является одной из основных причин повторной госпитализации нейрохирургических пациентов [3, 4], что значительно увеличивает нагрузку на медицинскую систему. Несмотря на относительную частоту гипонатриемии в рамках отдельных нейрохирургических вмешательств, в более широком клиническом контексте данное осложнение остается достаточно редким и плохо прогнозируемым.

Поиск рисков гипонатриемии имеет принципиальное значение для улучшения исходов лечения. Несмотря на то, что ранее предпринимались попытки выявления отдельных факторов риска, большинство таких исследований ограничивались анализом стандартных переменных: демографических показателей, размеров опухоли или уровня натрия. Это существенно сужает возможности для точной и индивидуализированной оценки риска осложнений.

В представленном исследовании мы впервые применили комплексный мультифакторный подход с включением расширенного набора параметров: гормонального профиля, данных МРТ, сопутствующей терапии и особенностей хирургического вмешательства. Анализ клиничко-лабораторных данных в сочетании с инструментальными методами диагностики и математическим моделированием обеспечивает более точную стратификацию рисков. Это, в свою очередь, позволяет не только выявлять пациентов с высокой вероятностью развития осложнений, но и разрабатывать индивидуализированные профилактические стратегии. Внедрение таких моделей в клиническую практику могло бы существенно снизить частоту тя-

желых послеоперационных осложнений, связанных с гипонатриемией, и повысить общую безопасность трансназальной аденомэктомии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ дооперационных и послеоперационных параметров пациентов для разработки прогностической модели развития гипонатриемии у пациентов после трансназальной аденомэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось на базе отделений нейроэндокринологии и нейрохирургии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. Исследование проходило в период с 2021 по 2023 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Всего в анализ включено 645 пациентов, перенесших трансназальную аденомэктомию.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, плановое проведение трансназальной аденомэктомии по поводу основного заболевания, наличие информированного согласия на обследование согласно требованиям локального этического комитета.

Критерии исключения: установленный диагноз центрального несахарного диабета, этиологически не связанного с образованиями гипофиза или развившегося в результате масс-эффекта/ранее проведенного хирургического лечения образований хиазмально-селлярной области; нефрогенный несахарный диабет; тяжелые соматические заболевания (сердечная, печеночная или почечная недостаточность); декомпенсация нарушений углеводного обмена; выраженная гипокалиемия.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Пациенты включались сплошным способом, выборка групп формировалась согласно критериям включения.

Дизайн исследования

Исследование состояло из двух этапов. На первом ретроспективно был проведен анализ частоты водно-электролитных нарушений (ВЭН) у 645 пациентов, перенесших трансназальную аденомэктомию. На втором этапе была выделена выборка из 122 пациентов, разделенных на две группы в зависимости от наличия гипонатриемии на 7-е сутки после операции. Две группы были сопоставимы по полу ($p=0,425$) и возрасту (53 [34; 62] года против 44,5 [36; 56] года, $p=0,172$) (табл. 1). В целях разработки прогностической модели оценки развития гипонатриемии в послеоперационном периоде данная выборка

Таблица 1. Дооперационные данные основных признаков у пациентов с наличием гипонатриемии на 7-е сутки после операции и без

Признак		Наличие гипонатриемии на 7-е сутки после операции		Отсутствие гипонатриемии на 7-е сутки после операции		p
		N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
Мужской пол		18	4 (22,2%)	104	34 (32,7%)	0,425 ²
Возраст		18	53 [34; 62]	104	44,5 [36; 56]	0,172 ¹
ИМТ		18	27,5 [24; 30]	103	29 [26; 34]	0,090 ¹
Нарушения углеводного обмена	СД1	18	1 (5,6%)	103	1 (1%)	0,177 ²
	СД2		5 (27,8%)		28 (27,2%)	
	НТГ		0 (0%)		14 (13,6%)	
	нет		12 (66,7%)		60 (58,3%)	
Наличие АГ		18	13 (72,2%)	103	67 (65%)	0,788 ²
Наличие ХСНв		18	3 (16,7%)	103	13 (12,6%)	0,706 ²
Наличие ИБС		18	1 (5,6%)	103	4 (3,9%)	0,560 ²
Наличие гипотиреоза		18	4 (22,2%)	103	18 (17,5%)	0,740 ²
Наличие НН		18	0 (0%)	103	11 (10,7%)	0,367 ²
Наличие гипогонадизма		18	7 (38,9%)	103	44 (42,7%)	0,802 ²
Прием бета-блокаторов		16	8 (50%)	103	39 (37,9%)	0,415 ²
Прием иАПФ		17	12 (70,6%)	103	56 (54,4%)	0,292 ²
Прием мочегонных		17	8 (47,1%)	103	28 (27,2%)	0,150 ²
Прием блокаторов кальциевых каналов		17	4 (23,5%)	103	25 (24,3%)	1,000 ²
СКФ		18	85,00 [72,00; 96,00]	101	100,86 [88,00; 110,00]	0,002 ¹
Объем опухоли		14	3,42 [1,17; 4,86]	86	1,765 [0,404; 5,250]	0,591 ¹

N — число наблюдений; p — статистическая значимость различий между группами; АГ — артериальная гипертензия; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; НН — надпочечниковая недостаточность; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД1 — сахарный диабет 1 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХСНв — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

¹U-тест Манна-Уитни, ²ТКФ.

была изучена по 42 признакам, среди которых — гормональные показатели (АКТГ, кортизол, ТТГ, свТ4), наличие сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена и гипогонадизма, проводимая медикаментозная терапия, а также характеристики опухоли по данным МРТ и характеристики протокола операционного вмешательства. Затем эти же группы сравнены по лабораторным показателям в зависимости от референсного интервала (ТТГ/АКТГ/кортизол/свТ4 выше/ниже/равен референсному интервалу), по характеристикам опухоли (например, цвет, консистенция, положение относительно гипофиза и т.д.) и по морфологии опухоли.

Методы

Все лабораторные исследования проводились в клинично-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Лабораторные биохимические исследования проводились электрохимическим методом на ионоселективном анализаторе Architect i2000 (Abbott, Эббот Парк, Иллинойс, США) с использованием коммерческих наборов фирмы Abbot (Швейцария). Уровни кортизола крови определялись с помощью системы Vitros 3600 (Johnson & Johnson, США), ТТГ и свТ4 — системы Architect (Abbott, США), АКТГ — анализатора «Elesys» (Roche, Швейцария). Уровни алевина-12, копептина, окситоцина и натрийуретического

пептида (proBNP) определялись в плазме крови методом неавтоматизированного твердофазного иммуноферментного анализа наборами Phoenix Pharmaceuticals (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., США).

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v. 13 (TIBCO Software Inc., США). Распределения количественных признаков представлены медианами и квартилями в формате Me [Q1; Q3] (для неправильно распределенных параметров) и средними и стандартными отклонениями (для правильно распределенных параметров), качественных — абсолютными и относительными частотами. С помощью критерия Краскела-Уоллиса (KW ANOVA) выполнялось сравнение независимых групп по количественным признакам. Сравнение групп по качественным признакам выполнялось с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Сравнение зависимых переменных проводилось с помощью теста Хи-квадрат ANOVA.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05, при выполнении множественных сравнений применялась поправка Бонферрони = 0,0012. Значения P в диапазоне от скорректированного поправкой.

Этическая экспертиза

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №18 от 12.10.2022 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами был проведен анализ распространенности водно-электролитных нарушений у пациентов с аденомами гипофиза (n=645) на основе регулярного мониторинга уровня натрия в крови. За указанный период 2021–2023 г. Из общей выборки пациентов ВЭН были

зафиксированы у 122 пациентов (18,9%): синдром неадекватной секреции АДГ диагностирован у 94 человек (77%), а ЦНД — у 28 (22,95)%. Таким образом, гипонатриемия была выявлена у 14,6% всех пациентов (94 человек).

Из общей выборки развернутое исследование по протоколу было проведено у 122 пациентов (38 мужчин и 84 женщины). Именно эта группа стала основой для разработки и тестирования прогностической модели развития гипонатриемии у пациентов после трансназальной аденомэктомии.

В результате проведенного анализа установлено, что группы пациентов с наличием гипонатриемии на 7-е сутки после трансназальной аденомэктомии и без нее статистически значимо не различались ни по одному из исследуемых параметров ($p > 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2. Послеоперационные данные основных признаков у пациентов с наличием гипонатриемии на 7-е сутки после операции и без

Признак		Наличие гипонатриемии на 7-е сутки после операции		Отсутствие гипонатриемии на 7-е сутки после операции		p
		N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
Мужской пол		18	4 (22,2%)	104	34 (32,7%)	0,425 ²
Возраст		18	53 [34; 62]	104	44,5 [36; 56]	0,172 ¹
ИМТ		18	27,5 [24; 30]	103	29 [26; 34]	0,090 ¹
АКТГ п/о		14	13,48 [6,04; 29,81]	71	22,07 [9,02; 43,32]	0,098 ¹
Кортизол п/о		17	304,50 [62,59; 591,40]	89	435,7 [269,8; 593,0]	0,225 ¹
ТТГ п/о		15	0,690 [0,052; 0,927]	72	0,649 [0,2935; 1,3725]	0,221 ¹
свТ4 п/о		18	12,715 [11,73; 14,64]	89	13,44 [12,27; 15,20]	0,340 ¹
ВЭН	ЦНД	18	15 (83,3%)	104	7 (6,7%)	<0,001 ²
	СНСАДГ		0 (0%)		1 (1%)	
	нет		3 (16,7%)		96 (92,3%)	
Нарушения углеводного обмена	СД1	18	1 (5,6%)	103	1 (1%)	0,177 ²
	СД2		5 (27,8%)		28 (27,2%)	
	НТГ		0 (0%)		14 (13,6%)	
	нет		12 (66,7%)		60 (58,3%)	
Наличие АГ		18	13 (72,2%)	103	67 (65%)	0,788 ²
Наличие ХСНв		18	3 (16,7%)	103	13 (12,6%)	0,706 ²
Наличие ИБС		18	1 (5,6%)	103	4 (3,9%)	0,560 ²
Наличие гипотиреоза		18	4 (22,2%)	103	18 (17,5%)	0,740 ²
Наличие НН		18	0 (0%)	103	11 (10,7%)	0,367 ²
Наличие гипогонадизма		18	7 (38,9%)	103	44 (42,7%)	0,802 ²
Прием бета-блокаторов		16	8 (50%)	103	39 (37,9%)	0,415 ²
Прием иАПФ		17	12 (70,6%)	103	56 (54,4%)	0,292 ²
Прием мочегонных		17	8 (47,1%)	103	28 (27,2%)	0,150 ²
Прием блокаторов кальциевых каналов		17	4 (23,5%)	103	25 (24,3%)	1,000 ²
СКФ		18	85,00 [72,00; 96,00]	101	100,86 [88,00; 110,00]	0,002 ¹
Объем опухоли		14	3,42 [1,17; 4,86]	86	1,765 [0,404; 5,250]	0,591 ¹

N — число наблюдений; p — статистическая значимость различий между группами; АГ — артериальная гипертензия; АКТГ — адренокортикотропный гормон; ВЭН — водно-электролитные нарушения; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; НН — надпочечниковая недостаточность, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, п/о — послеоперационный; СД1 — сахарный диабет 1 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СНСАДГ — синдром неадекватной секреции адренокортикотропного гормона; Т4 — тироксин, ТТГ — тиреотропный гормон; ЦНД — центральный несахарный диабет; ХСНв — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

¹U-тест Манна-Уитни, ²ТКФ

Таблица 3. Оценка гормональных показателей в зависимости от референсного интервала в группах пациентов с наличием гипонатриемии на 7-е сутки после операции и без

Признак		Наличие гипонатриемии на 7-е сутки после операции		Отсутствие гипонатриемии на 7-е сутки после операции		p
		N	n (%)	N	n (%)	
АКТГ п/о	Ниже нормы	14	5 (35,7%)	71	14 (19,7%)	0,380 ²
	Норма		9 (64,3%)		53 (74,6%)	
	Выше нормы		0 (0%)		4 (5,6%)	
ТТГ п/о	Ниже нормы	15	5 (33,3%)	72	17 (23,6%)	0,516 ²
	Норма		10 (66,7%)		55 (76,4%)	
	Выше нормы		0 (0%)		0 (0%)	
Кортизол п/о	Ниже нормы	17	7 (41,2%)	89	18 (20,2%)	0,189 ²
	Норма		5 (29,4%)		40 (44,9%)	
	Выше нормы		5 (29,4%)		31 (34,8%)	
св Т4 п/о	Ниже нормы	18	0 (0%)	89	1 (1,1%)	1,000 ²
	Норма		18 (100%)		85 (95,5%)	
	Выше нормы		0 (0%)		3 (3,4%)	

N — число пациентов; p — статистическая значимость различий между группами; АКТГ — адренокортикотропный гормон; п/о — послеоперационный; св Т4 — тироксин; ТТГ — тиреотропный гормон.

¹U-тест Манна-Уитни, ²ТКФ.

Были ранжированы такие лабораторные показатели, как ТТГ, АКТГ, кортизол и свТ4 относительно референсных интервалов (табл. 3). При наличии гипонатриемии на 7-е сутки после операции ТТГ у 5 (33,3%) пациентов ниже референсного значения, у 10 (66,7%) повышение уровня ТТГ не отмечалось, в то время как у пациентов в группе с отсутствием гипонатриемии на 7-е сутки после операции 17 (23,6%), 55 (76,4%) и 0 (0%) соответственно. Данные показатели не имели статистически значимого различия.

Среди пациентов с наличием гипонатриемии на 7-е сутки после операции АКТГ в период у 5 (35,7%) пациентов показал значение ниже нормы, у 9 (64,3%) — в норме и ни у кого выше нормы, в то время как у пациентов в группе с отсутствием гипонатриемии на 7-е сутки после операции 14 (19,7%), 53 (74,6%) и 4 (5,6%) соответственно. Данные различия не являлись статистически значимыми.

Другим сравниваемым показателем был кортизол, который оказался ниже нормы у 7 (41,2%) пациентов с наличием гипонатриемии на 7-е сутки после операции, у 5 (29,4%) — в норме и выше нормы также у 5 (29,4%) человек. Во второй группе кортизол п/о был ниже нормы у 18 (20,2%), в норме — у 40 (44,9%) пациентов и выше нормы у 31 (34,8%). Полученные результаты не имели статистической разницы между двумя группами.

Значительной разницы также не было выявлено у последнего ранжированного показателя — свТ4, который был в норме у всех пациентов с наличием гипонатриемии на 7-е сутки после операции, в то время как в группе без нее — у 85 (95,5%) пациентов входили в пределы референсного интервала, у 1 (1,1%) оказались ниже нормы и у 3 (3,4%) превышали нормальные значения.

Другим проанализированным показателем была характеристика опухоли (цвет, консистенция, положение относительно гипофиза и другое) (табл. 4), а также ее

морфологические особенности (табл. 5). Однако различия между группами также не были выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Транссфеноидальная хирургия является лечением первой линии для многих клинически значимых опухолей гипофиза и других объемных образований области турецкого седла. Учитывая то, что частота осложнений данного оперативного лечения невелика при выполнении его в центрах с большим объемом вмешательств, нарушения водно-натриевого баланса в послеоперационном периоде встречаются довольно часто и являются второй по распространенности причиной повторной госпитализации, в том числе вследствие различных неврологических осложнений этого электролитного отклонения [4, 5].

В ретроспективном исследовании Patel K. и соавт., в котором проанализированы данные 300 пациентов после эндоскопической транссфеноидальной операции, гипонатриемия после вмешательства отмечалась в 15% случаев, преимущественно на 7-й день [6]. Результаты согласуются с нашими данными, где гипонатриемия отмечалась примерно в 14,6% случаев, а ее развитие чаще всего приходилось на 7-й день после операции. Данные современной литературы подтверждают, что 7-е сутки после операции являются критическим периодом для проявления отсроченной гипонатриемии, связанной с СНСАДГ. Так, в исследовании Rajaratnam и соавт. с участием 222 пациентов, прооперированных по поводу аденом гипофиза, у 43,1% пациентов отсроченная гипонатриемия возникала на 7-й послеоперационный день [7]. Аналогичные результаты были получены и в исследовании Kristof и соавт., где гипонатриемия также чаще всего возникала в конце 1-й послеоперационной недели [8]. Однако в литературе описанные сроки возникновения отсроченной

Таблица 4. Характеристика опухоли и протокола оперативного вмешательства в группах пациентов с наличием гипонатриемии на 7-е сутки после операции и без

Признак		Наличие гипонатриемии на 7-е сутки после операции		Отсутствие гипонатриемии на 7-е сутки после операции		p
		N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
Цвет опухоли	Сероватый	18	2 (11,1%)	94	21 (22,3%)	0,680 ²
	Серо-розовый		1 (5,6%)		4 (4,3%)	
	Кремовый		12 (66,7%)		52 (55,3%)	
	Желтый		1 (5,6%)		3 (3,2%)	
	Серо-желтый		2 (11,1%)		14 (14,9%)	
Консистенция опухоли	Мягкая	18	14 (77,8%)	93	76 (81,7%)	0,744 ²
	Плотная		4 (22,2%)		17 (18,3%)	
Опухоль относительно гипофиза	Прилежала	17	16 (94,1%)	86	69 (80,2%)	0,294 ²
	Инфильтрировала		1 (5,9%)		17 (19,8%)	
Кровоточивость опухоли		16	1 (6,3%)	87	3 (3,4%)	0,497 ²
Наличие капсулы опухоли		16	5 (31,3%)	88	33 (37,5%)	0,781 ²
Инфильтрация ТМО		15	5 (33,3%)	88	30 (34,1%)	1,000 ²
Использование коагуляции		17	5 (29,4%)	92	36 (39,1%)	0,589 ²
Рассечение гипофиза		15	2 (13,3%)	88	20 (22,7%)	0,516 ²
Кровотечение во время операции		17	5 (29,4%)	95	27 (28,4%)	1,000 ²
Ликворея		18	10 (55,6%)	99	45 (45,5%)	0,454 ²
Объем кровопотери, мл		17	50 [50; 70]	101	50 [50; 80]	0,794 ¹

N — число пациентов; p — статистическая значимость различий между группами; ТМО — твердая мозговая оболочка.

¹U-тест Манна-Уитни, ²ТКФ.**Таблица 5.** Морфологическая характеристика опухоли гипофиза в группах пациентов с наличием гипонатриемии на 7-е сутки после операции и без

Признак		Наличие гипонатриемии на 7-е сутки после операции		Отсутствие гипонатриемии на 7-е сутки после операции		p
		N	n (%)	N	n (%)	
Опухоль отсутствует	Отсутствует	18	1 (5,6%)	102	9 (8,8%)	1,000 ²
	На месте		17 (94,4%)		93 (91,2%)	
Эозинофильная		18	4 (22,2%)	101	21 (20,8%)	1,000 ²
Базофильная		18	8 (44,4%)	100	31 (31%)	0,285 ²
Хромофобная		18	5 (27,8%)	100	28 (28%)	1,000 ²
Оксифильная		18	2 (11,1%)	100	14 (14%)	1,000 ²
Аденогипофиз		18	9 (50%)	102	31 (30,4%)	0,113 ²
Нейрогипофиз		18	1 (5,6%)	102	6 (5,9%)	1,000 ²

N — число пациентов; p — статистическая значимость различий между группами.

¹U-тест Манна-Уитни, ²ТКФ.

гипонатриемии после трансфеноидальной аденомэктомии проявлялись в пределах двух недель после операции. Например, в исследовании Hong и соавт. средний день начала гипонатриемии составил 7,8 суток после операции с диапазоном от 3 до 13 дней [9]. В другом исследовании, проведенном Taylor и соавт., у 42 пациентов гипонатриемия развилась на 4–13-е сутки после операции [10]. Также в исследовании, опубликованном Hussein и соавт., у 11 пациентов из 162 (6,8%) госпитализация с гипонатриемией произошла со средним интервалом 9 дней [11]. Таким образом, все заре-

гистрированные случаи отсроченной гипонатриемии после трансфеноидальной аденомэктомии проявлялись в период до двух недель после операции, что подтверждает целесообразность наблюдения пациентов в течение первых 10–14 дней после хирургического вмешательства для своевременного выявления и лечения данного осложнения.

Ряд исследований направлен на поиск факторов, влияющих на развитие гипонатриемии, однако значимых предикторов, которые получили бы подтверждение в других работах, выявить не удалось. Наши результаты

соответствуют этим выводам: при анализе выборки 122 послеоперационных пациентов не удалось обнаружить значимых параметров. Были изучены различные аспекты, включая гормональные показатели (АКТГ, кортизол, ТТГ, свТ4), наличие сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена и гипогонадизма, проводимая медикаментозная терапия, а также характеристики опухоли по данным МРТ и характеристики протокола операционного вмешательства. Однако ни один из этих факторов не оказался клинически значимым для прогнозирования гипонатриемии. Так и в исследовании Barber S. и соавт., включавшем 344 пациента, не было выявлено значимой связи между возрастом пациента, наличием предоперационной дисфункции передней доли гипофиза, предоперационным размером опухоли или степенью хирургической резекции и вероятностью развития послеоперационной гипонатриемии [12].

Нарушения водно-натриевого баланса в послеоперационном периоде могут быть связаны с дисфункцией гормонов передней доли гипофиза, включая аденокортикотропный и тиреотропный гормоны [1, 13]. Гипотиреоз, характеризующийся повышенным уровнем ТТГ и сниженным уровнем свТ4, потенциально может приводить к гипонатриемии. Хотя и ретроспективный анализ Lin K. и соавт., включавший 285 пациентов с аденомой гипофиза, выявил повышенный риск отсроченной гипонатриемии у пациентов с предоперационным гипотиреозом [14], но это не доказывает причинно-следственной связи. Гипотиреоз, как правило, ассоциируется с задержкой жидкости в организме и при длительном течении — гипонатриемией. Возможные механизмы, объясняющие связь гипотиреоза с гипонатриемией, включают снижение скорости клубочковой фильтрации и усиленную секрецию АДГ [15]. Однако его роль как причины гипонатриемии после трансназальной аденомэктомии остается спорной и не поддерживается полученными данными в нашей работе.

Недостаточность коры надпочечников, связанная с дефицитом АКТГ или кортизола, также может быть причиной гипонатриемии. Кортизол ингибирует секрецию АДГ, при его дефиците повышенная секреция АДГ, вследствие падения АД и активации барорецепторной иннервации, приводит к задержке воды и развитию гипонатриемии. В исследовании Sane T. и соавт. гипонатриемия впервые наблюдалась на 6-й или 7-й день после трансфеноидальной хирургии опухолей гипофиза (n=32). Ни размер, ни операбельность опухоли, ни транзитная послеоперационная полиурия не предсказывали развитие гипонатриемии. Лечение включало ограничение потребления жидкости, а при наличии признаков надпочечниковой недостаточности — увеличение дозы гидрокортизона. На фоне этой терапии гипонатриемия купировалась в среднем в течение 5 дней. В подгруппе пациентов, у которых были измерены уровни аргинина-вазопрессина и осмоляльность мочи, выявлялись признаки неадекватной секреции АДГ, что позволяет предположить участие СНСАДГ в патогенезе. Таким образом, в большинстве случаев гипонатриемия, вероятно, была обусловлена СНСАДГ, а не исключительно надпочечниковой недостаточностью [16].

Другим возможным предиктором гипонатриемии мог бы являться размер в опухоли. К примеру, в исследова-

нии Kelly D. и соавт. развитие отсроченной гипонатриемии было связано с наличием макроаденомы у восьми из девяти пациентов [17]. Однако данное исследование имеет существенное ограничение в крайне малом размере выборки, тогда как в нашем исследовании со значимо большим количеством пациентов (n=122) связь между размером опухоли и гипонатриемией не получила статистической значимости.

Как в исследовании Hong Y. и соавт., так и Barber S. и соавт., у пациентов женского пола вероятность развития отсроченной гипонатриемии была выше [12, 18]. Однако это скорее связано с тем, что аденомы гипофиза чаще диагностируются именно у женщин. Данное обстоятельство может обуславливать некоторый статистический сдвиг.

Механизм, лежащий в основе нарушения баланса натрия после трансфеноидальной хирургии, не полностью понятен, но некоторые авторы предполагают, что это может быть связано с аномальным высвобождением гормонов (например, АДГ из нейрогипофиза, кортизола из аденогипофиза) или аномальным симпатическим гипоталамическим оттоком, происходящим в результате хирургической манипуляции самой железы, стебля или гипоталамуса [15, 19, 20].

Таким образом, несмотря на многочисленные попытки поиска индивидуальных факторов риска, во всех вышеуказанных работах использовались преимущественно традиционные клинические переменные и стандартные методы статистического анализа. В отличие от этих подходов, наше исследование направлено на построение прогностической модели с использованием расширенного набора признаков и современного метода математического моделирования. Мы впервые применяем данный метод оценки, учитывающий комплексные взаимосвязи между клиническими, гормональными и морфологическими характеристиками, что позволяет рассматривать нашу модель как новый инструмент для прогнозирования отсроченной гипонатриемии после трансназальной аденомэктомии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что ранее предпринимались попытки выявить предикторы послеоперационной гипонатриемии, наша работа впервые оценила этот риск с применением расширенного набора параметров и показала, что даже при более глубоком анализе предикторов создание надежной прогностической модели на сегодняшний день не представляется возможным. Таким образом, отсутствие достоверного прогнозирования риска развития гипонатриемии после трансназальной аденомэктомии, основываясь на предоперационных данных или характеристиках самого хирургического вмешательства, подчеркивает необходимость динамического контроля уровня натрия в крови у пациентов. Особое внимание следует уделять периоду в первые 10–14 дней после проведения трансназальной аденомэктомии, так как именно в этот временной промежуток наиболее вероятно развитие электролитных нарушений. Регулярный мониторинг позволяет своевременно выявлять отклонения и предпринимать соответствующие терапевтические меры, что значительно снижает риск осложнений и улучшает исходы лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Эндокринно-опосредованные нарушения осмотического гомеостаза: изучение этиологических и патогенетических факторов, разработка персонализированных подходов дифференциальной диагностики». Индекс УДК 616-008.9; 616.39. Рег. № НИОКТР АААА-А17-117012610108-6.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Жуков А.Ю., Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Ивашенко О.В., Дедов И.И. Водно-электролитные нарушения после эндоскопических трансназальных нейрохирургических вмешательств. // *Эндокринная хирургия*. — 2019. — Т.13. — №1. — С.42-55. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Zhukov AY, Grigoriev AY, Azizyan VN, Ivaschenko OV, Dedov II. Electrolyte disorders after endoscopic transnasal neurosurgical interventions. *Endocrine Surgery*. 2019;13(1):42-55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg10205>
2. Бадмаева И.Н., Астафьева Л.И., Калинин П.Л., Кадашев Б.А., Кутин М.А. Центральный несахарный диабет после удаления опухолей хиазмально-селлярной области: распространенность и предикторы манифестации. // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко*. — 2021. — Т.85. — №6. — С.111-118. [Badmaeva IN, Astafyeva LI, Kalinin PL, Kadashev BA, Kutin MA. Central diabetes insipidus after resection of sellar-suprasellar tumors: prevalence and predictors of manifestation. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2021;85(6):111-118. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20218505111>
3. Patel KS, Shu Chen J, Yuan F, et al. Prediction of post-operative delayed hyponatremia after endoscopic transsphenoidal surgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;182:87-91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.05.007>
4. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE. Diagnosis and Management of Hyponatremia: A Review. *JAMA*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.11176>
5. Peri A. Morbidity and Mortality of Hyponatremia. In: *Frontiers of Hormone Research*. ; 2019:36-48. doi: <https://doi.org/10.1159/000493235>
6. Patel KS, Shu Chen J, Yuan F, et al. Prediction of post-operative delayed hyponatremia after endoscopic transsphenoidal surgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.05.007>
7. Rajaratnam S, Jeyaseelan L, Rajshekhar V. Delayed Hyponatremia Following Surgery for Pituitary Adenomas: An Under-recognized Complication. *Neurol India*. 2020. doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.280637>
8. Kristof RA, Rother M, Neuloh G, Klingmüller D. Incidence, clinical manifestations, and course of water and electrolyte metabolism disturbances following transsphenoidal pituitary adenoma surgery: A prospective observational study: Clinical article. *J Neurosurg*. 2009. doi: <https://doi.org/10.3171/2008.9.JNS08191>
9. Hong YG, Kim SH, Kim EH. Delayed Hyponatremia after Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenomas: A Single Institutional Experience. *Brain Tumor Res Treat*. 2021;9(1):16-20
10. Taylor SL, Tyrrell JB, Wilson CB. Delayed Onset of Hyponatremia after Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 1995;37(4):649-654. doi: <https://doi.org/10.1227/00006123-199510000-00007>
11. Hussein Z, et al. The management and outcome of hyponatraemia following transsphenoidal surgery: a retrospective observational study. *Acta Neurochir*. 2022;164(4):1135-1144
12. Barber SM, Liebelt BD, Baskin DS. Incidence, Etiology and Outcomes of Hyponatremia after Transsphenoidal Surgery: Experience with 344 Consecutive Patients at a Single Tertiary Center. *J Clin Med*. 2014;3(4):1199-219. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm3041199>
13. Constanthin PE, Isidor N, de Seigneux S, Momjian S. Increased oxytocin release precedes hyponatremia after pituitary surgery. *Pituitary*. 2021;24(3):420-428. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01121-4>
14. Lin K, et al. Predictive factors for delayed hyponatremia after transsphenoidal surgery in patients with pituitary adenomas. 2022
15. Olson BR, Gumowski J, Rubino D, Oldfield EH. Pathophysiology of hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery. *J Neurosurg*. 1997;87(4):499-507. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1997.87.4.0499>
16. T Sane, K Rantakari, A Poranen, R Rähtelä, M Välimäki, R Pelkonen. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994; 79(5):1395-1398. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.5.7962334>
17. Kelly DF, Laws ER, Fossett D. Delayed hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. Report of nine cases. *J Neurosurg*. 1995;83(2):363-367
18. Hong YG, Kim SH, Kim EH. Delayed Hyponatremia after Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenomas: A Single Institutional Experience. *Brain Tumor Res Treat*. 2021;9(1):16-20. doi: <https://doi.org/10.14791/btrt.2021.9.e5>
19. Prete A, Corsello SM, Salvatori R. Current best practice in the management of patients after pituitary surgery. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2017;8(3):33-48
20. Zada G, Liu CY, Fishback D, Singer PA, Weiss MH. Recognition and management of delayed hyponatremia following transsphenoidal pituitary surgery. *J Neurosurg*. 2007;106(1):66-71. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.1.66>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Фаргиева Хава Романовна [Khava R. Fargieva, MD];** 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7566-8214>; e-mail: Fhr1995@mail.ru, Khavafar95@gmail.com

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID: 55655098500;
Researcher ID: T-9424-2018; e-mail kpigarova@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Пржицкая Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhialkovskaya, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; e-mail: przhialkovskaya.elena@gmail.com

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н., профессор [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 20.02.2025. Рукопись одобрена: 23.07.2025. Received: 20.02.2025. Accepted: 23.07.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:

Фаргиева Х.Р., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Пржиялковская Е.Г., Платонова Н.М., Трошина Е.А. Невозможность прогнозирования развития гипонатриемии у пациентов после трансназальной аденомэктомии // *Эндокринная хирургия*. — 2025. — Т. 19. — №2. — С. 46-54. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13005>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Fargieva KhR, Pigarova EA, Dzeranova LK, Przhiyalkovskaya EG, Platonova NM, Troshina EA. The impossibility of predicting the development of hyponatremia in patients after transnasal adenomectomy. *Endocrine surgery*. 2025;19(2):46-54. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13005>