



Оригинальная статья

Факторы риска развития центрального несахарного диабета после трансназальной аденомэктомии

Михайлова Д.С.^{1,2} • Дзеранова Л.К.¹ • Реброва О.Ю.^{1,3} • Пигарова Е.А.¹ • Рожинская Л.Я.¹ • Марова Е.И.¹ • Азизян В.Н.¹ • Иващенко О.В.¹ • Григорьев А.Ю.¹

Михайлова Дарья Сергеевна – аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий¹, врач-эндокринолог²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-8043>

✉ 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42–4, Российская Федерация. Тел.: +7 (499) 999 31 31. E-mail: d.s.mikhaylova@mail.ru

Дзеранова Лариса Константиновна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ученый секретарь¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>

Реброва Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, доцент, профессор Института высшего и дополнительного профессионального образования¹; профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>

Пигарова Екатерина Александровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий, и.о. директора Института высшего и дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>

Рожинская Людмила Яковлевна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>

Марова Евгения Ивановна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5130-4157>

Азизян Вилен Неронович – канд. мед. наук, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9718-6099>

Иващенко Оксана Владимировна – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6109-7550>

Григорьев Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, заведующий отделением нейрохирургии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>

Актуальность. В настоящее время хирургическое лечение – один из основных методов лечения аденомы гипофиза, часто осложненный водно-электролитными нарушениями. Частота послеоперационного центрального несахарного диабета (ЦНД) может достигать 30%, однако факторы риска его развития не установлены.

Цель – оценить частоту и структуру ЦНД после трансназальной аденомэктомии и выявить факторы риска его развития.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 96 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет (медиана и квартили 43 [34,5; 53,5]), перенесшие в 2010–2011 гг. трансназальную аденомэктомию по поводу болезни Иценко – Кушинга, акромегалии, пролактиномы, гормонально-неактивной аденомы гипофиза. Всем пациентам проводили клинико-лабораторные исследования до и после операции. Катамнез оценен в течение 5–7 лет. В зависимости от выявленных нарушений пациенты были разделены на группы постоянного (n = 15) и транзиторного (n = 34) ЦНД; 47 пациентов составили группу без нарушений.

Результаты. Факторами, повышающими шансы транзиторного ЦНД, служат болезнь Иценко – Кушинга (отношение шансов (ОШ) 6,1, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,3–16,1), вторичная послеоперационная надпочечниковая недостаточность (ОШ 6,8, 95% ДИ 2,6–18,3), уровень адренокортикотропного гормона < 15,8 пг/мл (ОШ 5,0, 95% ДИ 1,9–13,5), микроаденома (ОШ 4,5, 95% ДИ 1,7–11,5), понижающим – макроаденома (ОШ 0,2, 95% ДИ 0,1–0,5). Кроме того, имеется статистическая тенденция к повышению вероятности транзиторной формы ЦНД при вторичном послеоперационном гипотиреозе, кортизоле < 200 нмоль/л, объеме опухоли по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) < 0,83 см³, к понижению – при

акромегалии, тропных нарушениях до операции. Факторов, статистически значимо ассоциированных с вероятностью постоянной формы послеоперационного ЦНД, не обнаружено, однако имеется статистическая тенденция к повышению вероятности постоянного ЦНД при наличии вторичного послеоперационного гипотиреоза, не визуализируемой на МРТ аденомы, повреждении аденогипофиза в ходе операции, к понижению шансов – при макроаденоме на МРТ.

Заключение. Частота постоянной формы послеоперационного ЦНД составила 16% (95% ДИ 9–24), транзиторной формы – 35% (95% ДИ 25–45). Наличие у пациентов болезни Иценко – Кушинга, микроаденомы, а также развитие вторичной надпочечниковой недостаточности и уровень адренокортикотропного гормона < 15,8 пг/мл после хирургического вмешательства увеличивают вероятность возникновения транзиторного ЦНД, а наличие макроаденомы ее уменьшает. В отношении постоянной формы ЦНД статистически значимых факторов риска не выявлено.

Ключевые слова: послеоперационный центральный несахарный диабет, трансназальная аденомэктомия, аденома гипофиза, болезнь Иценко – Кушинга, акромегалия, гипопитуитаризм

Для цитирования: Михайлова ДС, Дзеранова ЛК, Реброва ОЮ, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Марова ЕИ, Азизян ВН, Иващенко ОВ, Григорьев АЮ. Факторы риска развития центрального несахарного диабета после трансназальной аденомэктомии. Альманах клинической медицины. 2021;49(4):268–276. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-045.

Поступила 06.10.2021; доработана 17.10.2021; принята к публикации 19.10.2021; опубликована онлайн 16.11.2021

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

² АО «Клиника К + 31»; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42–4, Российская Федерация

³ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация



Хирургическое вмешательство – один из основных методов лечения образований хиазмально-селлярной области, частым осложнением которого становятся водно-электролитные расстройства. Частота центрального несахарного диабета (ЦНД) после удаления аденомы гипофиза обычно не превышает 30%; заболевание, как правило, носит транзиторный характер [1–3]. Риск его развития зависит от множества факторов: опыта хирурга, специализации учреждения на удалении определенного вида опухолей [4, 5], основного заболевания [6], размеров образования. В частности, распространенность водно-электролитных расстройств варьирует в пределах 10–20% при вмешательствах по поводу небольших образований и может достигать 60–80% при лечении гигантских опухолей, краниофарингиом по причине масс-эффекта или инвазивного роста [7–9]. Однако в ранее проведенных исследованиях не изучены факторы риска развития послеоперационного постоянного или транзиторного ЦНД у пациентов с аденомами гипофиза с различными видами гормональной активности.

Цель исследования – оценить частоту и структуру послеоперационного ЦНД, выявить факторы риска его развития.

Материал и методы

Включение пациентов в исследование осуществлялось с мая 2010 по июль 2011 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (ранее ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России), наблюдение пациентов выполняли до мая 2017 г. Протокол исследования рассмотрен на заседании комитета по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, рассматриваемая работа соответствовала требованиям этических стандартов добросовестной клинической практики (протокол № 18 от 10.11.2010).

В исследование включались пациенты старше 18 лет, которым планировалось проведение хирургического вмешательства на гипоталамо-гипофизарной области по поводу аденомы гипофиза. Критериями исключения были установленный диагноз ЦНД, 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; выбывание из катамнестического наблюдения в срок до 60 месяцев.

Первоначально в исследование было включено 152 пациента, катамнестическое наблюдение осуществляли в течение 5–7 лет, к окончанию исследования выбывание составило 36% (n = 56), завершили исследование 96 пациентов. Среди причин выбывания были потеря связи с пациентом (n = 44), летальный исход (n = 1, причина смерти – сердечно-сосудистое заболевание), повторное хирургическое вмешательство по причине отсутствия ремиссии основного заболевания (n = 5), гипонатриемия (n = 1).

Дизайн исследования – ретроспективное сравнительное исследование. По результатам наблюдения сформированы следующие группы пациентов:

- постоянный ЦНД (постЦНД): в группу вошли пациенты, у которых к моменту завершения наблюдения сохранялись водно-электролитные нарушения, требовавшие этиотропной терапии;
- транзиторный ЦНД (транзЦНД): в группу вошли пациенты, у которых возникшие послеоперационные водно-электролитные нарушения, требовавшие этиотропной терапии, спонтанно разрешились в сроки от 1 до 730 суток;
- пациенты без водно-электролитных нарушений: в группу вошли пациенты, у которых за время наблюдения не было выявлено признаков ЦНД.

Методы исследования

Диагноз водно-электролитных нарушений устанавливался на основании жалоб, клинической картины и лабораторных данных: синдрома полиурии/полидипсии (3-часовой диурез более 350 мл или суточный более 4 л, низкий удельный вес и осмоляльность) и диснатриемии по данным лабораторных исследований (уровень натрия крови более 145 ммоль/л) [10].

Всем пациентам проводили клинико-лабораторные исследования на до- и послеоперационных этапах: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, контроль лабораторных показателей крови и мочи (биохимические исследования крови и мочи, гормональные анализы крови), магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза с контрастным усилением по необходимости. После выписки из стационара в процессе динамического наблюдения оценивали катамнез (путем изучения медицинской документации и со слов пациентов). Лабораторные исследования проводились с использованием наборов фирмы Roche (Швейцария) на биохимическом анализаторе



Hitachi 912. Уровни пролактина, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола, тестостерона, кортизола крови определяли с помощью системы Vitros 3600 фирмы Johnson & Johnson (Нью-Джерси, США), тиротропного гормона и свободного тироксина – системы Architect фирмы Abbott (Иллинойс, США), аденокортикотропного гормона (АКТГ) – анализатора Elecsys фирмы Roche (Базель, Швейцария), соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа – системы Liaison фирмы DiaSorin (Салуджа, Италия). МРТ головного мозга выполнялась на томографе фирмы Siemens (Эрланген, Германия) с напряженностью магнитного поля 1 Тл, толщиной среза 3 мм для сагиттальных и фронтальных изображений и 4 мм для аксиальных изображений. Внутривенное контрастирование проводили с помощью внутривенного введения 0,1 мл/кг гадопентетовой кислоты (Schering, Германия).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica v.13 (TIBCO Software Inc., США) и (для ROC-анализа) PASW Statistics v.18 (IBM Corp., США). Количественные признаки представлены в виде медиан и квартилей в формате Me [Q1; Q3], качественные – в виде абсолютных и относительных частот. С помощью критерия Краскела – Уоллиса (ANOVA) выполняли сравнение двух независимых групп по количественным признакам. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием двустороннего точного критерия Фишера, критерия Фримана – Холтона, рассчитывалось отношение шансов и его 95% доверительный интервал (ДИ). Для количественных признаков – потенциальных факторов риска – выполнен ROC-анализ, в случае статистической значимости его результатов осуществлялся выбор отрезной точки по критерию баланса чувствительности и специфичности.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05, в случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Значения p в диапазоне от скорректированного поправкой порогового уровня значимости до 0,05 рассматривались как статистическая тенденция.

Результаты

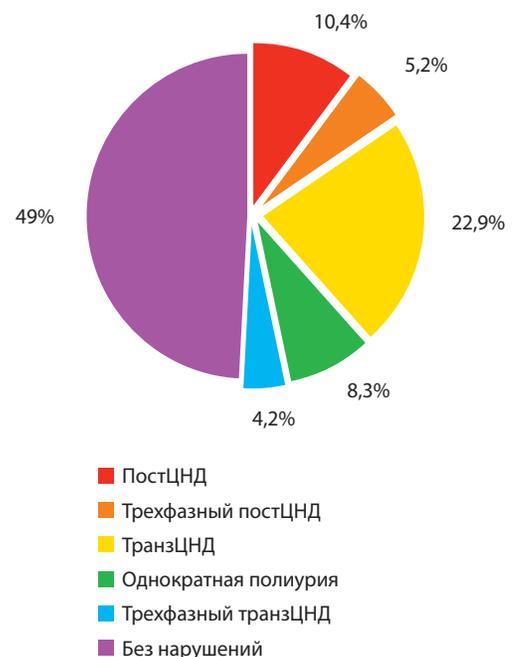
Всего обследовано 96 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет (Me 43 [34,5; 53,5] года), перенесших трансазальную аденомэктомию по поводу болезни Иценко – Кушинга ($n = 40$), акромегалии ($n = 52$), пролактиномы ($n = 2$), гормонально-неактивной

аденомы гипофиза ($n = 2$). Из них состояние 15 (16%, 95% ДИ 9–24) пациентов было расценено как осложнившееся развитием постоянной формы послеоперационного ЦНД, в том числе у 5 (5% от всех пациентов, или 33% от пациентов с постЦНД) нарушения развивались по типу трехфазных расстройств (включавших фазу транзиторного несахарного диабета, фазу нормо- или антидиуреза и заключительную фазу ЦНД). У 34 (35%, 95% ДИ 25–45) пациентов состояние было расценено как транзЦНД, при этом у 8 из них (8% от всех пациентов, или 24% от пациентов с транзЦНД) нарушения проявлялись в виде однократного эпизода полиурии, купированного введением десмопрессина, а у 4 (4,2% от всех пациентов и 11,8% от пациентов с транзЦНД) – по типу трехфазных расстройств. У 47 (49%) пациентов, перенесших вмешательство в объеме трансазальной аденомэктомии, не отмечалось развития водно-электролитных нарушений (рисунок).

Нозологический состав групп пациентов с различными водно-электролитными нарушениями представлен в табл. 1.

Между пациентами трех групп различий по возрасту, полу и длительности основного заболевания выявлено не было (табл. 2).

Сопоставлены 18 показателей в каждой из групп ЦНД с группой пациентов без



Структура водно-электролитных нарушений ($n = 96$); постЦНД – постоянный центральный несахарный диабет, транзЦНД – транзиторный центральный несахарный диабет

**Таблица 1.** Нозологическая структура групп пациентов (n = 96)

Нозология	Постоянные нарушения (n = 15)		Транзиторные нарушения (n = 34)			Без нарушений (n = 47)
	постЦНД (n = 10)	трехфазный постЦНД (n = 5)	транзЦНД (n = 22)	однократная полиурия (n = 9)	трехфазный транзЦНД (n = 3)	
Болезнь Иценко – Кушинга	3	2	16	5	2	12
Акромегалия	6	2	6	4	1	33
Пролактинома	1	–	–	–	–	1
Гормонально-неактивная аденома гипофиза	–	1	–	–	–	1

постЦНД – постоянный центральный несахарный диабет, транзЦНД – транзиторный центральный несахарный диабет

Таблица 2. Характеристика пациентов

Параметр	Постоянный ЦНД (n = 15)	Транзиторный ЦНД (n = 34)	Без нарушений (n = 47)	Значение p
Возраст, годы	41 [32; 51]	39,5 [29; 54]	46 [39; 57]	0,053*
Пол (м/ж), абс.	3/12	6/28	13/34	0,546**
Длительность заболевания, годы	5 [2; 10]	5 [4; 10]	7 [4; 11]	0,220*

ЦНД – центральный несахарный диабет

Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3])

* ANOVA, ранговый дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса

** Критерий Фримана – Холтона

Таблица 3. Сопоставление потенциальных факторов риска центрального несахарного диабета в изучаемых группах

Фактор риска	Постоянный ЦНД (n = 15), абс.	Транзиторный ЦНД (n = 34), абс.	Без нарушений (n = 47), абс.	Значение p (точный критерий Фишера)	ОШ (95% ДИ)
Нозология					
Болезнь Иценко – Кушинга	5	23	12	0,740*	–
Другая	10	11	35	< 0,001**	6,1 (2,3–16,1)**
Акромегалия	8	11	33	0,347*	–
Другая	7	23	14	0,001**	0,2 (0,1–0,5)**
Нарушения тропных функций гипофиза					
Тропные нарушения до операции					
да	2	2	13	0,322*	–
нет	13	32	34	0,019**	0,2 (0,1–0,5)**
Вторичная надпочечниковая недостаточность					
да	5	23	11	0,505*	–
нет	10	11	36	< 0,001**	6,8 (2,6; 18,3)**
Вторичный гипотиреоз					
да	6	8	3	0,005*	9,6 (2,0–45,5)*
нет	9	24	43	0,043**	4,8 (1,2–19,7)**



Гипогонадотропный гипогонадизм					
да	8	12	16	0,235*	–
нет	7	19	30	0,811**	–
Пангипопитуитаризм					
да	3	5	2	0,086*	–
нет	12	29	45	0,124**	–
Гормоны					
АКТГ, пг/мл	19,4 [5,6; 44,7]	7,7 [4,3; 19,3], n = 31	21,65 [12,5; 35,85], n = 44	0,651* [†] 0,001** [†]	– 5,0 (1,9–13,5)** для АКТГ < 15,8 пг/мл
Кортизол, нмоль/л	363,5 [55,5; 529,3]	59,1 [25,6; 449,9]	429,3 [115,2; 595,4]	0,571* [†] 0,003** [†]	– 7,0 (2,6–18,8)** для кортизола < 200 нмоль/л
Результаты МРТ					
Аденома на МРТ не визуализирована	3	2	1	0,041* [‡] 0,569** [‡]	11,5 (1,1–120,7)* [‡] –
Микроаденома	7	23	15	0,359* [‡] 0,002** [‡]	– 4,5 (1,7–11,5)** [‡]
Макроаденома	5	9	31	0,036* [‡] 0,001** [‡]	0,3 (0,1–0,9)* [‡] 0,2 (0,1–0,5)** [‡]
Объем опухоли по МРТ, см ³	0,23 [0,00; 2,59], n = 11	0,23 [0,08; 0,95], n = 25	1,77 [0,55; 4,64], n = 41	0,038* [‡] 0,005** [‡]	– 4,1 (1,4–11,8)** для объема < 0,83 см ³
Особенности хирургического лечения					
Операция					
повторная	3	5	8	1*	–
первичная	12	29	39	1**	–
Повреждение аденогипофиза					
да	11	20	17	0,017*	4,9 (1,3–17,6)*
нет	4	14	30	0,070**	–
Повреждение нейрогипофиза					
да	2	6	2	0,244*	–
нет	13	28	45	0,063**	–
Объем удаленной опухоли	1 [1; 3]	1 [0,5; 2]	2 [1; 4]	0,095†	–
Радикальность операции					
да	13	32	36	0,493*	–
нет	2	2	11	0,063**	–

АКТГ – аденокортикотропный гормон, ДИ – доверительный интервал, МРТ – магнитно-резонансная томография, ОШ – отношение шансов, ЦНД – центральный несахарный диабет

* При сравнении пациентов с постЦНД и без нарушений

** При сравнении пациентов с транзЦНД и без нарушений

† ROC-анализ

‡ Относительно других видов аденом



Таблица 4. Результаты ROC-анализа

Показатель	Анализируемые группы	AUC ROC	Значение p	Баланс чувствительности и специфичности для выбранной отрезной точки	Отрезная точка
АКТГ, пг/мл	ТранзЦНД vs. БН	0,728	0,001	66%	15,8
Кортизол, нмоль/л	ТранзЦНД vs. БН	0,691	0,003	72%	200
Объем опухоли по МРТ, см ³	ТранзЦНД vs. БН	0,705	0,005	60%	0,83
	ПостЦНД vs. БН	0,705	0,038	62%	1,02

AUC – area under the curve (площадь под кривой), АКТГ – адренкортикотропный гормон, БН – без нарушений, МРТ – магнитно-резонансная томография, постЦНД – постоянный центральный несхарный диабет, транзЦНД – транзиторный центральный несхарный диабет

водно-электролитных нарушений (табл. 3). Для бинарных показателей, по которым обнаружены статистически значимые различия после применения поправки Бонферрони ($p_0 = 0,05 / 18 \approx 0,0027$) или статистические тенденции, рассчитаны отношения шансов. Для количественных показателей выполнен ROC-анализ и выбраны отрезные точки (табл. 4, 5), для показателей со статистически значимыми различиями также рассчитаны отношения шансов.

Факторов, статистически значимо ассоциированных с вероятностью возникновения постоянной формы послеоперационного ЦНД, не обнаружено, однако имеется статистическая тенденция повышения вероятности развития постоянного

ЦНД при наличии вторичного послеоперационного гипотиреоза, не визуализируемой на МРТ аденомы, повреждении аденогипофиза в ходе операции, понижения вероятности – при макроаденоме на МРТ.

Факторами, повышающими вероятность транзиторного ЦНД, выступают болезнь Иценко – Кушинга, вторичная послеоперационная надпочечниковая недостаточность, микроаденома, уровень АКТГ < 15,8 пг/мл, понижающим – макроаденома. Кроме того, имеется статистическая тенденция к повышению вероятности транзиторной формы ЦНД при вторичном послеоперационном гипотиреозе, объеме опухоли по МРТ < 0,83 см³, кортизоле < 200 нмоль/л, к понижению – при акромегалии, тропных нарушениях до операции.

Обсуждение

В нашем исследовании частота послеоперационных водно-электролитных нарушений составила 16% (95% ДИ 9–24) для постоянной, 35% (95% ДИ 25–45) – для транзиторной формы ЦНД. Полученные результаты несколько больше, чем сообщают данные литературы (частота послеоперационного ЦНД может составлять от 5 до 30%, наиболее вероятно – около 18% [2, 4, 5, 11, 12]), и совпадают с исследованиями ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (ранее – ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России), опубликованными в 2009 и 2019 гг. (согласно этим данным, частота послеоперационного ЦНД составила от 13 до 37% [13, 14]). Вышеуказанные различия могут

Таблица 5. Кросс-табуляция для выбранных отрезных точек и ее анализ

Показатель	ПостЦНД, абс.	ТранзЦНД, абс.	Без нарушений, абс.	Значение p, точный критерий Фишера	ОШ развития постЦНД/транзЦНД, 95% ДИ
АКТГ, пг/мл					
	< 15,8	21	13	0,002**	5,0 (1,9–13,5)**
	≥ 15,8	10	31		
Кортизол, нмоль/л					
	< 200	24	12	< 0,001**	7,0 (2,6–18,8)**
	≥ 200	10	35		
Объем опухоли по МРТ, см ³					
	< 0,83	17	14	0,011**	4,1 (1,4–11,8)**
	≥ 0,83	8	27		
Объем опухоли по МРТ, см ³					
	< 1,02	7	17	0,307*	–
	≥ 1,02	4	24		

АКТГ – адренкортикотропный гормон, ДИ – доверительный интервал, МРТ – магнитно-резонансная томография, ОШ – отношение шансов, постЦНД – постоянный центральный несхарный диабет, транзЦНД – транзиторный центральный несхарный диабет

* Для постЦНД

** Для транзЦНД



быть связаны с более тщательным контролем лабораторных показателей и длительным катамнезом в нашем исследовании.

При оценке влияния генеза основного заболевания на развитие послеоперационных водно-электролитных расстройств было выявлено увеличение вероятности развития транзиторной формы ЦНД у пациентов с болезнью Иценко – Кушинга и снижение – у пациентов с акромегалией, что сопоставимо с данными литературы и ранее проведенными в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России исследованиями [2, 13]. На вероятность развития нарушений оказывал влияние и размер аденомы: при наличии микроаденомы по данным МРТ в послеоперационном периоде чаще встречалась транзиторная форма ЦНД, что сопоставимо с исследованиями других авторов [2, 13, 14]. Кроме того, имелась тенденция к увеличению вероятности его развития при объеме опухоли менее 0,83 см³, но на этой особенности в других публикациях внимание не акцентировалось. В отсутствие визуализации аденомы постоянная форма ЦНД встречалась чаще, а при наличии макроаденомы – реже, что также сопоставимо с данными, опубликованными другими авторами и полученными в исследованиях, ранее проведенных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России [2, 13, 14]. Эти особенности могут быть обусловлены большей травматичностью вмешательства у пациентов с невизуализированной аденомой по причине необходимости интраоперационного поиска опухоли и частичной гипофизэктомии [15, 16] или ревизией гипофиза для резекции микроаденомы [14]. Кроме того, именно у пациентов с болезнью Иценко – Кушинга наиболее часто аденома не определялась или присутствовала микроаденома, а наличие этого заболевания, по данным нашего и других исследований [11–13], уже было прогностически неблагоприятным фактором для развития послеоперационного ЦНД. Кортикотропиномы чаще расположены центрально, ближе к ножке гипофиза, а соматотропиномы – инфраселлярно [17–19], что может дополнительно увеличивать частоту развития водно-электролитных расстройств при болезни Иценко – Кушинга.

Наличие вторичной надпочечниковой недостаточности было фактором, увеличивающим вероятность развития транзиторных водно-электролитных нарушений: послеоперационный уровень АКТГ менее 15,8 пг/мл приводил к значимому увеличению таких шансов, уровень кортизола менее 200 нмоль/л способствовал аналогичной тенденции. Полученные результаты не противоречат

опубликованным данным других исследований, однако отрезные точки для гормональных показателей ранее обозначены не были [13]. Наличие вторичного гипотиреоза в послеоперационном периоде имеет тенденцию к положительной ассоциации как с постоянной, так и с транзиторной формами ЦНД, а наличие тропных нарушений до операции – к снижению.

Тенденция к увеличению вероятности развития постоянной формы ЦНД отмечалась при интраоперационном повреждении аденогипофиза, что соответствует ранее опубликованным исследованиям других авторов [4]. Однако различий при оценке объема удаленной опухоли получено не было, что сопоставимо с данными ранее проведенного в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России анализа [13]. Не выявлено значимых различий у пациентов, которым хирургическое лечение было проведено повторно, радикальность проведенного вмешательства также не влияла на риск развития послеоперационных нарушений.

Ограничения исследования. В настоящем исследовании набор пациентов осуществлялся в федеральном медицинском центре, что могло привести к смещению выборки, несмотря на госпитализацию в данное лечебно-профилактическое учреждение из различных регионов Российской Федерации. С учетом проведения вмешательства одной нейрохирургической бригадой экстраполировать полученные данные на всю популяцию страны не представляется возможным; кроме того, вероятно временное смещение из-за набора пациентов в течение 2 лет, связанное с накоплением опыта хирургами. Несмотря на сплошной способ включения в выборку, в исследование вошли всего 96 пациентов, что позволило ретроспективно сформировать лишь небольшие группы, а выбывание пациентов из исследования способствовало дальнейшему уменьшению групп.

Заключение

Частота постоянной формы послеоперационного ЦНД составила 16% (95% ДИ 9–24), транзиторной формы – 35% (95% ДИ 25–45). Наличие у пациентов болезни Иценко – Кушинга как причины проведения хирургического вмешательства, микроаденомы по данным МРТ, развитие вторичной надпочечниковой недостаточности и уровень АКТГ < 15,8 пг/мл после вмешательства увеличивают вероятность возникновения транзиторных нарушений, а наличие макроаденомы ее уменьшает. В отношении постоянной формы ЦНД статистически значимых факторов риска не выявлено. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в рамках работы над кандидатской диссертацией (тема утверждена на ученом совете ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, протокол № 10 от 16.11.2010).

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Д.С. Михайлова – сбор и обработка данных, написание текста; Л.К. Дзеранова – концепция и дизайн исследования, научное руководство на всех этапах работы, редактирование текста;

О.Ю. Реброва – дизайн исследования, статистическая обработка данных, редактирование текста; Е.А. Пигарова – концепция и дизайн исследования, консультации на всех этапах работы, редактирование текста; Л.Я. Рожинская – консультации на всех этапах работы, редактирование текста; Е.И. Марова – консультации по ведению пациентов, консультации на всех этапах работы, редактирование текста; В.Н. Азизян – проведение хирургического лечения пациентов, редактирование текста; О.В. Иващенко – проведение хирургического лечения пациентов, редактирование текста; А.Ю. Григорьев – проведение хирургического лечения пациентов, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

- Ajlan AM, Abdulkader SB, Achrol AS, Aljamaan Y, Feroze AH, Katznelson L, Harsh GR. Diabetes insipidus following Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenoma. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2018;79(2):117–122. doi: 10.1055/s-0037-1604363.
- Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA Jr, Laws ER Jr. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg*. 2005;103(3):448–454. doi: 10.3171/jns.2005.103.3.0448.
- Wang S, Li D, Ni M, Jia W, Zhang Q, He J, Jia G. Clinical Predictors of Diabetes Insipidus After Transcranial Surgery for Pituitary Adenoma. *World Neurosurg*. 2017;101:1–10. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.075.
- Jang JH, Kim KH, Lee YM, Kim JS, Kim YZ. Surgical Results of Pure Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for 331 Pituitary Adenomas: A 15-Year Experience from a Single Institution. *World Neurosurg*. 2016;96:545–555. doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.051.
- Qureshi T, Chaus F, Fogg L, Dasgupta M, Straus D, Byrne RW. Learning curve for the transsphenoidal endoscopic endonasal approach to pituitary tumors. *Br J Neurosurg*. 2016;30(6):637–642. doi: 10.1080/02688697.2016.1199786.
- Hollon TC, Parikh A, Pandian B, Tarpeh J, Orringer DA, Barkan AL, McKean EL, Sullivan SE. A machine learning approach to predict early outcomes after pituitary adenoma surgery. *Neurosurg Focus*. 2018;45(5):E8. doi: 10.3171/2018.8.FOCUS18268.
- Yuan W. Managing the patient with transsphenoidal pituitary tumor resection. *J Neurosci Nurs*. 2013;45(2):101–107; quiz E1–E2. doi: 10.1097/JNN.0b013e3182828e28.
- Schreckinger M, Szerlip N, Mittal S. Diabetes insipidus following resection of pituitary tumors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(2):121–126. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.08.009.
- 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. *J Neurosurg*. 2009;111(3):555–562. doi: 10.3171/2008.9.JNS08191.
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК, Рожинская ЛЯ, Пржиялковская ЕГ, Белая ЖЕ, Григорьев АЮ, Воронцов АВ, Луценко АС, Астафьева ЛИ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых. Ожирение и метаболизм. 2018;15(2):56–71. doi: 10.14341/ОМЕТ9670. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa, Przhialkovskaya EG, Belaya ZhE, Grigoriev AYu, Vorontsov AV, Lutsenko AS, Astafyeva LI. [Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of diabetes insipidus in adults]. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(2):56–71. Russian. doi: 10.14341/ОМЕТ9670.]
- Christ-Crain M. New diagnostic approaches for patients with polyuria-polydipsia syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2019;180:R11–R21. doi: 10.1530/EJE-19-0163.
- Mortini P, Barzaghi LR, Albano L, Panni P, Losa M. Microsurgical therapy of pituitary adenomas. *Endocrine*. 2018;59(1):72–81. doi: 10.1007/s12020-017-1458-3.
- Пигарова ЕА, Михайлова ДС, Дзеранова ЛК, Рожинская ЛЯ, Григорьев АЮ, Дедов ИИ. Центральный несахарный диабет в исходе трансфеноидального лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Лечение и профилактика. 2014;2(10):68–75. [Pigarova YeA, Mikhaylova DS, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa, Grigoryev AYu, Dedov II. [The central diabetes insipidus in outcome of transsphenoidal treatment of tumors of hypothalamic-pituitary area]. *Journal of Disease Treatment and Prevention*. 2014;2(10):68–75. Russian.]
- Smith TR, Hulou MM, Huang KT, Nery B, de Moura SM, Cote DJ, Laws ER. Complications after transsphenoidal surgery for patients with Cushing's disease and silent corticotroph adenomas. *Neurosurg Focus*. 2015;38(2):E12. doi: 10.3171/2014.10.FOCUS14705.
- Григорьев АЮ, Азизян ВН, Иващенко ОВ, Молитвослова НН, Колесникова ГС, Воронцов АВ, Владимирова ВП. Результаты хирургического лечения соматотропных аденом гипофиза. Эндокринная хирургия. 2008;2(1):6–9. [Grigor'ev AYu, Azizyan VN, Ivashchenko OV, Molitvoslova NN, Kolesnikova GS, Vorontsov AV, Vladimirova VP. [Results of surgical treatment of somatotrophic pituitary adenomas]. *Endocrine Surgery*. 2008;2(1):6–9. Russian.]
- Григорьев АЮ, Иващенко ОВ, Мельниченко ГА, Марова ЕИ, Воронцов АВ, Владимирова ВП, Колесникова ГС. Хирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко-Кушинга. Эндокринная хирургия. 2007;1(1):24–27. [Grigor'ev AYu, Ivashchenko OV, Mel'nichenko GA, Marova EI, Vorontsov AV, Vladimirova VP, Kolesnikova GS. [Surgical treatment of patients with Cushing's disease]. *Endocrine Surgery*. 2007;1(1):24–27. Russian.]
- Lonser RR, Ksendzovsky A, Wind JJ, Vortmeyer AO, Oldfield EH. Prospective evaluation of the characteristics and incidence of adenoma-associated dural invasion in Cushing disease. *J Neurosurg*. 2012;116(2):272–279. doi: 10.3171/2011.8.JNS11456.
- Alhambra-Expósito MR, Ibáñez-Costa A, Moreno-Moreno P, Rivero-Cortés E, Vázquez-Borrego MC, Blanco-Acevedo C, Toledano-Delgado Á, Lombardo-Galera MS, Vallejo-Casas JA, Gahete MD, Castaño JP, Gálvez MA, Luque RM. Association between radiological parameters and clinical and molecular characteristics in human somatotropinomas. *Sci Rep*. 2018;8(1):6173. doi: 10.1038/s41598-018-24260-y.
- Иловыйская ИА, Древалъ АВ, Кривошеева ЮГ, Астафьева ЛИ, Сташук ГА. Особенности роста макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью. Альманах клинической медицины. 2016;44(4):451–456. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456. [Ilovayskaya IA, Drevall' AV, Krivosheeva YuG, Astaf'eva LI, Stashuk GA. [Growth particulars of pituitary macroadenomas with various hormonal activities]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(4):451–456. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456.]



Risk factors of central diabetes insipidus after transnasal adenomectomy

D.S. Mikhaylova^{1,2} • L.K. Dzeranova¹ • O.Yu. Rebrova^{1,3} •
E.A. Pigarova¹ • L.Ya. Rozhinskaya¹ • E.I. Marova¹ • V.N. Azizyan¹ •
O.V. Ivashchenko¹ • A.Yu. Grigoriev¹

Background: At present, surgical intervention is a major treatment strategy for pituitary adenomas. It is commonly complicated with water and electrolyte imbalance. The prevalence of post-surgical central diabetes insipidus (CDI) may amount to 30%; however, its risk factors have not been established.

Aim: To assess the rates and nosological distribution of CDI after transnasal adenomectomy and to identify its risk factors.

Materials and methods: This retrospective study included 96 patients aged 20 to 65 years (median [Q1; Q3] 43 [34.5; 53.5]), who had transnasal adenomectomy in 2010–2011 due to Cushing's disease, acromegaly, prolactinoma, non-functioning pituitary adenoma. All patients underwent clinical examination and laboratory work-up before and after surgery. Their post-surgical course was assessed for 5 to 7 years. Depending on identified manifestations, the patients were categorized into the permanent CDI (n = 15) and transient CDI (n = 34); 47 patients had no CDI.

Results: Cushing's disease (odds ratio (OR) 6.1, 95% confidence interval (CI) 2.3–16.1), secondary adrenal insufficiency (OR 6.8, 95% CI 2.6–18.3) and adrenocorticotropic hormone levels of < 15.8 pg/mL (OR 5.0, 95% CI 1.9–13.5), microadenoma (OR 4.5, 95% CI 1.7–11.5) promote transient postoperative CDI, whereas macroadenoma decrease this risk (OR 0.2, 95% CI 0.1–0.5). The transient CDI was also more common in patients with secondary hypothyroidism, cortisol level of < 200 nmol/L, adenoma's volume at magnetic resonance imaging of < 0.83 cm³ at trend level and

more rare in patients with acromegaly and loss of tropic hormones before surgery at trend level as well. No significant risk factors were identified for permanent CDI, but it could be more often associated with secondary hypothyroidism, absence of any adenoma at magnetic resonance imaging and pituitary injury during the surgery and less frequent in patients with macroadenomas at trend level.

Conclusion: The proportion of permanent postoperative CDI was 16% (95% CI 9–24), and that of the transient form 35% (95% CI 25–45). Cushing's disease, microadenoma, development of secondary adrenal insufficiency and adrenocorticotropic hormone levels of < 15.8 pg/mL after surgery increase the probability of transient CDI, whereas macroadenoma does decrease this risk. No significant risk factors were identified for permanent CDI.

Key words: postoperative central diabetes insipidus, transnasal adenomectomy, pituitary adenoma, Cushing's disease, acromegaly, hypopituitarism

For citation: Mikhaylova DS, Dzeranova LK, Rebrova OYu, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Marova EI, Azizyan VN, Ivashchenko OV, Grigoriev AYu. Risk factors of central diabetes insipidus after transnasal adenomectomy. Almanac of Clinical Medicine. 2021;49(4):268–276. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-045.

Received 6 October 2021; revised 17 October 2021; accepted 19 October 2021; published online 16 November 2021

Funding

The study was performed in the Endocrinology Research Center, as a part of an MD thesis (approved by the Research Council of the Endocrinology Research Center, protocol #10 from 16.11.2010).

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

D.S. Mikhaylova, data collection and management, text writing; L.K. Dzeranova, the study concept and design, scientific advice at all study periods, text editing; O.Yu. Rebrova, design of the study, statistical analysis, text editing; E.A. Pigarova, the study concept and design, scientific advice at all study periods, text editing; L.Ya. Rozhinskaya, scientific advice at all study periods, text editing; E.I. Marova, medical advice, scientific advice at all study periods, text editing; V.N. Azizyan, surgical procedures, text editing; O.V. Ivashchenko, surgical procedures, text editing; A.Yu. Grigoriev, surgical procedures, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Daria S. Mikhaylova – Postgraduate Student, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy¹, Endocrinologist²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-8043>

✉ 42–4 Lobachevskogo ul., Moscow, 119415, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 999 31 31. E-mail: d.s.mikhaylova@mail.ru

Larisa K. Dzeranova – MD, PhD, Chief Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy, Scientific Secretary¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>

Olga Yu. Rebrova – MD, PhD, Associate Professor, Professor of Institute of Higher and Additional Professional Education¹; Professor, Chair of Medical Cybernetics and Informatics, Medical and Biology Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>

Ekaterina A. Pigarova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy, Acting Director of Institute of Higher and Additional Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>

Liudmila Ya. Rozhinskaya – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>

Eugenia I. Marova – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5130-4157>

Vilen N. Azizyan – MD, PhD, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9718-6099>

Oksana V. Ivashchenko – Neurosurgeon, Department of Neurosurgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6109-7550>

Andrey Yu. Grigoriev – MD, PhD, Head of Department of Neurosurgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>

¹Endocrinology Research Center; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation

²Clinic K + 31; 42–4 Lobachevskogo ul., Moscow, 119415, Russian Federation

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation