



Оригинальная статья

# Центральный несахарный диабет после трансназальной аденомэктомии: частота, динамика развития и регресса, клиничко-лабораторная характеристика

Михайлова Д.С.<sup>1,2</sup> • Дзеранова Л.К.<sup>1</sup> • Реброва О.Ю.<sup>1,3</sup> • Пигарова Е.А.<sup>1</sup> • Рожинская Л.Я.<sup>1</sup> • Азизян В.Н.<sup>1</sup> • Иващенко О.В.<sup>1</sup> • Григорьев А.Ю.<sup>1</sup>

**Актуальность.** В настоящее время отмечается увеличение частоты встречаемости образований хиазмально-селлярной области и, соответственно, нейрохирургических вмешательств по этому поводу. Послеоперационный период может осложняться нарушениями синтеза и секреции вазопрессина. При этом могут быть отсрочены как развитие, так и купирование водно-электролитных расстройств. Вследствие тенденции к более ранней выписке пациентов часть нарушений остается без внимания. В опубликованных исследованиях с длительным послеоперационным наблюдением пациентов нет данных о динамике развития и сроках регресса транзиторных нарушений.

**Цель** – оценить частоту, динамику развития и разрешения, клиничко-лабораторные характеристики послеоперационного центрального несахарного диабета (ЦНД).

**Материал и методы.** В одноцентровое ретроспективное сравнительное исследование включены 150 пациентов, перенесших трансназальную аденомэктомию по поводу болезни Иценко – Кушинга, акромегалии, пролактиномы, гормонально-неактивной аденомы гипофиза. Пациентам проводились клиничко-лабораторные исследования на дооперационном и послеоперационном этапах. При возникновении ЦНД назначалась терапия десмопрессином. У 96 пациентов (в возрасте от 20 до 65 лет; медиана

43 [35; 54] года) прослежен катамнез в течение 60 месяцев и более.

**Результаты.** Медиана времени развития нарушений у пациентов с постоянной формой ЦНД (пЦНД) приходилась на 5-е сутки [1; 9,5] после операции, с транзиторной формой ЦНД (тЦНД) – на 1-е сутки [1; 4,5], разрешение тЦНД – на 30-е сутки [1,5; 199]. Максимальный срок развития пЦНД составил 86 суток, тЦНД – 61 сутки, разрешения тЦНД – 738 суток. К моменту выписки из стационара состояние 34 из 150 (23; 95% ДИ 17–30) пациентов расценено как осложнившееся развитием послеоперационного ЦНД, у 25 из 150 (16%; 95% ДИ 12–24) пациентов возникшие нарушения разрешились. Через 5–7 лет после операции частота пЦНД была 16% (95% ДИ 10–24), тЦНД – 35% (95% ДИ 27–45), случаев без нарушений (БН) – 49% (95% ДИ 39–59), то есть составила соответственно 15, 34 и 47 пациентов из 96, у которых прослежен катамнез в течение не менее 60 месяцев. На 1–7-е сутки после операции пациенты с пЦНД и тЦНД чаще, чем пациенты БН, предъявляли жалобы на сухость во рту и жажду. Эти жалобы подтверждались большим суточным потреблением жидкости и суточным диурезом в день операции и на 5–7-е сутки после операции по сравнению с пациентами БН. На 5–7-е сутки отмечались значимо более низкие значения натрия в моче и удельного веса мочи, а более низкие уровни осмоляльности мочи – на всех послеоперационных этапах по сравнению с пациентами БН.

**Заключение.** В течение 2 лет после трансназальной аденомэктомии частота послеоперационного ЦНД постепенно снижается (с 23 до 16%). В связи с возможностью отсроченного дебюта водно-электролитных нарушений рекомендуется контролировать водно-электролитные показатели после выписки из стационара в течение не менее 2,5 месяца, а по причине возможной отсроченной ремиссии (12 и более месяцев) целесообразно динамическое наблюдение в течение 1,5 года с периодической оценкой уровня натрия, потребляемой и выделяемой жидкости и попытками отмены десмопрессина.

**Ключевые слова:** послеоперационный центральный несахарный диабет, трансназальная аденомэктомия, натрий, осмоляльность, ко-пептин

**Для цитирования:** Михайлова ДС, Дзеранова ЛК, Реброва ОЮ, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Азизян ВН, Иващенко ОВ, Григорьев АЮ. Центральный несахарный диабет после трансназальной аденомэктомии: частота, динамика развития и регресса, клиничко-лабораторная характеристика. Альманах клинической медицины. 2023;51(6):323–332. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-032.

Поступила 22.09.2023; доработана 13.10.2023; принята к публикации 23.10.2023; опубликована онлайн 07.11.2023



**В**одно-электролитный обмен критичен для функционирования организма, а антидиуретический гормон играет ключевую роль в регуляции водно-солевого баланса. Анатомические особенности нейрогипофиза предрасполагают к развитию нарушений синтеза и секреции вазопрессина при объемных образованиях или травматическом повреждении гипоталамо-гипофизарной области [1–3]. В последнее время отмечается увеличение частоты встречаемости образований хиазмально-селлярной области и, соответственно, нейрохирургических вмешательств по этому поводу [4]. Частота послеоперационного центрального несахарного диабета (ЦНД) варьирует от 2 до 59% [5, 6]. Обычно он носит транзиторный характер, постоянные нарушения встречаются реже (до 7%) [7–9]. Как развитие, так и купирование водно-электролитных расстройств может происходить через несколько недель после операции [2, 3]. Вследствие тенденции к более ранней выписке пациентов – на 3–5-й день после операции – часть водно-электролитных нарушений остается без внимания. В опубликованных исследованиях с длительным послеоперационным наблюдением пациентов нет данных о динамике развития и сроках регресса транзиторных нарушений [7, 10]. Мы провели 7-летнее исследование особенностей ЦНД, развившегося после нейрохирургического вмешательства по поводу аденомы гипофиза. В статье [11] мы осветили факторы, влияющие на развитие ЦНД после нейрохирургического вмешательства. В данной работе представлены клинико-лабораторные особенности, сроки дебюта и купирования водно-электролитных нарушений.

Цель исследования – оценить динамику развития и разрешения, а также клинико-лабораторные характеристики послеоперационных водно-электролитных нарушений центрального генеза.

## Материал и методы

Исследование, проведенное в Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии (НМИЦ эндокринологии) [11], включало отобранных сплошным методом пациентов, которым по поводу аденомы гипофиза выполнена трансназальная аденомэктомия (ТНАЭ) с мая 2010 по июль 2011 г. Наблюдение продолжалось до мая 2017 г. Протокол исследования был рассмотрен на заседании комитета по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и соответствовал требованиям этических стандартов добросовестной клинической практики (протокол № 18 от 10.11.2010).

### Михайлова Дарья

**Сергеевна** – аспирант отделения нейроэндокринологии<sup>1</sup>, врач эндокринолог-диетолог<sup>2</sup>; ORCID: 0000-0003-2373-8043  
✉ 115035, г. Москва, ул. Садовническая, 27–8, Российская Федерация.  
E-mail: d.s.mikhaylova@mail.ru

### Дзеранова Лариса Константиновна

– д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии, ученый секретарь<sup>1</sup>; ORCID: 0000-0002-0327-4619.  
E-mail: dzeranovalk@yandex.ru

### Реброва Ольга

**Юрьевна** – д-р мед. наук, профессор Института высшего и дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>; профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>.  
E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

### Пигарова Екатерина

**Александровна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии, директор Института высшего и дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>.  
E-mail: kpigarova@gmail.com

Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет и планирующееся хирургическое вмешательство на гипоталамо-гипофизарной области по поводу аденомы гипофиза. Критериями исключения служили ЦНД, не связанный с образованиями гипофиза или развившийся в результате масс-эффекта или ранее проведенного лечения, нефрогенный несахарный диабет, тяжелые соматические заболевания (печеночная или почечная недостаточность, декомпенсация нарушений углеводного обмена, выраженная гипокалиемия), а также выбывание из-под катamnестического наблюдения в срок менее 60 месяцев.

Дизайн – одноцентровое ретроспективное сравнительное исследование. Наблюдение выполнялось на следующих этапах: до операции, 1–2-е сутки после ТНАЭ, 5–7-е сутки после ТНАЭ, 10-е сутки после операции, 1 год после операции, 5–7 лет после операции. На каждом этапе наблюдения оценивался исход – наличие или отсутствие ЦНД – при повторном обращении за медицинской помощью, по данным медицинской документации, с помощью телефонного контакта. Основными критериями для установления диагноза были жалобы пациента, клиническая картина и лабораторные данные (синдром полиурии-полидипсии, дегидратация, диснатриемия по данным лабораторных исследований) [11, 12]. Диагноз постоянного ЦНД (пЦНД) устанавливался при развитии ЦНД в послеоперационном периоде и сохранении нарушений в течение 5–7 лет динамического наблюдения. Диагноз транзиторного ЦНД (тЦНД) ставился при развитии ЦНД после хирургического лечения, купировавшегося в течение 5–7 лет динамического наблюдения. Пациенты, у которых нарушения отсутствовали, составляли группу «без нарушений» (БН). Формирование групп выполнено по исходам, зафиксированным к концу наблюдения (5–7 лет после операции): «постоянная форма ЦНД» (пЦНД), «транзиторная форма» (тЦНД), «без нарушений» (БН).

## Методы исследования

Включенным в исследование пациентам проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, осуществлялся клинический осмотр, исследование лабораторных показателей крови и мочи (биохимические исследования и осмоляемость крови и мочи, гормональные анализы крови) на дооперационном и послеоперационном этапах. Оценка объемов потребляемой и выделяемой жидкости за 3 часа (с 8 до 11 часов) и, при необходимости, за сутки проводилась



до операции, в сутки вмешательства и на 1–2-е, 5–7-е, 10-е сутки после. При возникновении ЦНД назначалась терапия десмопрессинном. После выписки из стационара в процессе динамического наблюдения оценивался катамнез (путем изучения медицинской документации и со слов пациентов).

Лабораторные исследования проводились в биохимической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (ранее ФГБУ «ЭНЦ» Минздрава России) с использованием стандартных наборов фирмы Roche на биохимическом анализаторе Hitachi 912. Осмоляльность крови и мочи определялась криоскопическим методом (осмометр Osmomat 030-D, Gonotec, Германия). Референсные значения для сыворотки крови составили: натрий 136–145 ммоль/л, осмоляльность 0,280–0,300 Осм/кг; для мочи – натрий 40–220 ммоль/л, осмоляльность 0,600–1,200 Осм/кг. Уровень копептина в крови исследовали у 18 пациентов автоматическим иммунолюминесцентным методом BRAHMS CT-proAVP Kryptor (Thermo Fisher Scientific Inc., США) на анализаторе Kryptor в лаборатории INVITRO.

#### Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v.13.0 (TIBCO Software Inc., США). Описательная статистика распределений количественных данных представлена медианами и квартилями в формате Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], качественных данных – абсолютными и относительными частотами. Динамика развития и разрешения нарушений оценивалась с помощью анализа времени до события, сравнения групп выполнялись с помощью теста Гехана – Уилкоксона. Для сравнения независимых групп по количественному признаку применялся тест ANOVA Краскела – Уоллиса, попарные post-hoc сравнения групп, U-тест Манна – Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам использовались двусторонний точный критерий Фишера и критерий Фримана – Холтона. 95% доверительные интервалы (95% ДИ) для относительных частот рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона с использованием онлайн-калькулятора (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/confInterval/>) и представлены в формате (x%; y%). Отношение шансов и его 95% ДИ рассчитывались в случаях статистически значимых различий групп по бинарным признакам с помощью онлайн-калькулятора (<https://statpages.info/ctab2x2>). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез

#### Рожинская

**Людмила Яковлевна** – д-р мед. наук, профессор, врач-эндокринолог отделения остеопороза и остеопатии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>. E-mail: rozh@endocrincentr.ru

#### Азизян Вилен

**Неронович** – канд. мед. наук, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9718-6099>. E-mail: vazizyan@mail.ru

#### Иващенко Оксана

**Владимировна** – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6109-7550>. E-mail: medway@list.ru

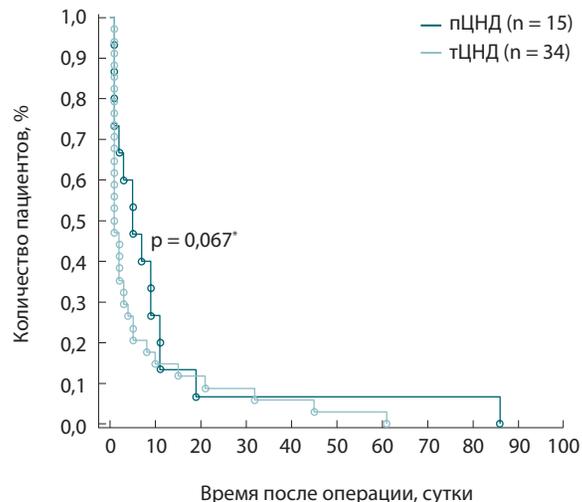
#### Григорьев Андрей

**Юрьевич** – д-р мед. наук, заведующий отделением нейрохирургии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>. E-mail: medway26@gmail.com

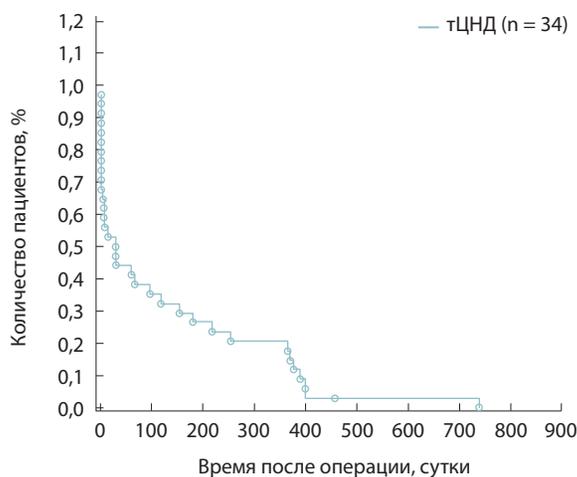
<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

<sup>2</sup> ООО «МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО»; 115035, г. Москва, ул. Садовническая, 27–8, Российская Федерация

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



**Рис. 1.** Сроки развития постоянного (пЦНД) и транзиторного центрального несахарного диабета (тЦНД) после трансназальной аденомэктомии; \* тест Гехана – Уилкоксона



**Рис. 2.** Сроки разрешения транзиторных нарушений у пациентов после трансназальной аденомэктомии; тЦНД – транзиторный центральный несахарный диабет

принимался равным 0,01, для post-hoc сравнений – 0,05. Значения  $p$  в диапазоне от 0,01 до 0,07 интерпретировались как статистическая тенденция.

Пропуски в данных обусловлены ретроспективным характером исследования и тенденцией к максимально ранней выписке пациентов.

## Результаты

Из 150 пациентов, первоначально включенных в исследование, водно-электролитные нарушения после операции отмечались у 59. К моменту выписки из стационара состояние 34 из 150 (23%;

95% ДИ 17–30) пациентов расценено как послеоперационный ЦНД, у 25 из 150 (16%; 95% ДИ 12–24) пациентов к моменту выписки из стационара возникшие нарушения разрешились. У 91 из 150 (61%; 95% ДИ 53–68) пациентов, перенесших вмешательство в объеме ТНАЭ, водно-электролитных нарушений не отмечалось. Выбывание пациентов из-под наблюдения составило 15% в срок 6 месяцев после операции, 18% в срок 1 год после операции, 36% – через 5–7 лет после операции. Среди причин выбывания были потеря связи с пациентом ( $n = 48$ ), летальный исход ( $n = 1$ , причина смерти – сердечно-сосудистое заболевание), повторное хирургическое или лучевое лечение по причине отсутствия ремиссии основного заболевания ( $n = 5$ ) [11]. Таким образом, с катamnезом 60 месяцев и более было 96 пациентов, среди них 74 женщины и 22 мужчины в возрасте от 20 до 65 лет (43 [35; 54]). Причинами проведения хирургического вмешательства у них были болезнь Иценко – Кушинга (БИК) – 40 (42%), акромегалия – 52 (54%), пролактинома – 2 (2%), гормонально-неактивная аденома гипофиза – 2 (2%).

К окончанию наблюдения состояние 15 пациентов из 96 (16%; 95% ДИ 10–24) расценено как пЦНД, 34 из 96 (35%; 95% ДИ 27–45) – как тЦНД. Остальные 47 пациентов (49%; 95% ДИ 39–59) не имели водно-электролитных нарушений (БН).

Развитие нарушений у пациентов с пЦНД приходилось на 5-е сутки [1; 9,5] и статистически значимо не отличалось по срокам от пациентов с тЦНД – 1-е сутки [1; 4,5] послеоперационного периода ( $p = 0,067$ , тест Гехана – Уилкоксона) (рис. 1). Максимальный срок развития пЦНД – 86-е сутки, тЦНД – 61-е сутки после вмешательства. Разрешение нарушений у пациентов с тЦНД приходилось на 30-е сутки [1,5; 199] послеоперационного периода, максимальный срок разрешения – 738-е сутки после операции. При этом наступление ремиссии заболевания установлено более чем через год после вмешательства у 7 пациентов (21%; 95% ДИ 10–37), этот срок составил более полутора лет у 4 пациентов (12%; 95% ДИ 4–27) (рис. 2).

Группы пациентов были сопоставимы [11] по полу ( $p = 0,943$ , критерий Фримана – Холтона), возрасту ( $p = 0,053$ , тест ANOVA Краскела – Уоллиса) и длительности основного заболевания ( $p = 0,22$ , тест ANOVA Краскела – Уоллиса).

До хирургического вмешательства у пациентов всех групп не отмечалось жалоб на жажду, редко регистрировали жалобы на сухость во рту. После операции пациентов с пЦНД и тЦНД чаще беспокоила сухость во рту в 1–2-е и 5–7-е сутки ( $p < 0,001$  на 1–2-е сутки,  $p = 0,001$  и  $p = 0,002$  на 5–7-е

сутки при сравнении пЦНД и тЦНД с БН соответственно, двусторонний точный критерий Фишера), пациентов с пЦНД – и на 10-е сутки ( $p = 0,002$ ); жажда – на 1–2-е ( $p < 0,001$  для обеих групп) и 5–7-е сутки ( $p < 0,001$  и  $p = 0,004$ ) по сравнению с группой БН (рис. 3). Жалоб на отеки в послеоперационном периоде пациенты всех групп не предъявляли.

После операции больший 3-часовой объем потребленной (введенная + выпитая) жидкости отмечался на 1–2-е сутки у пациентов с пЦНД по сравнению с группой БН (табл. 1). Различий между группами по выделению жидкости за 3 часа не было. Выявлено большее суточное потребление жидкости в первые сутки после операции у пациентов с пЦНД и тЦНД по сравнению с группой БН, тенденция к различиям групп сохранялась на 1–2-е сутки после операции. Суточный диурез в сутки

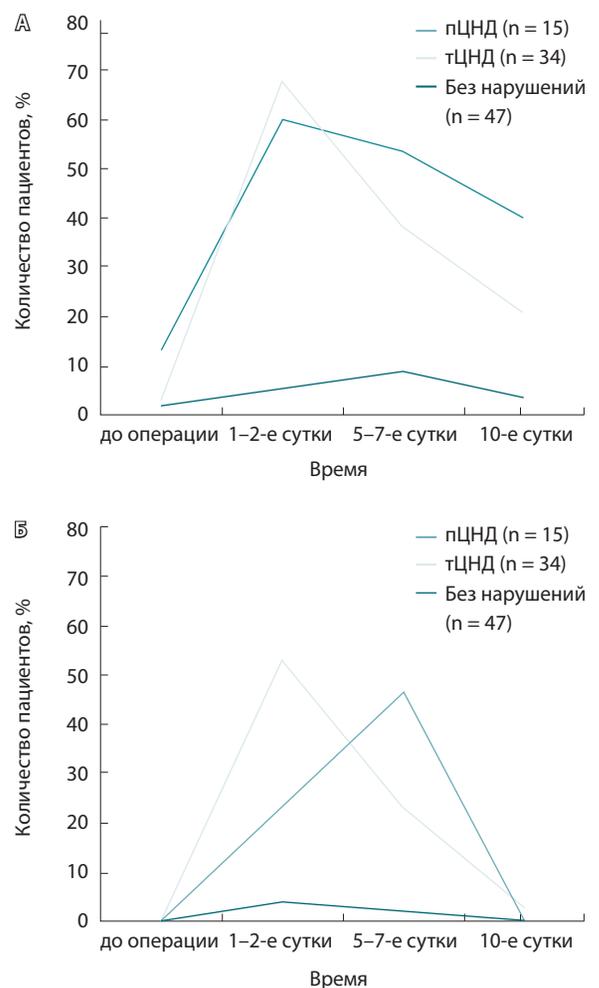


Рис. 3. Жалобы пациентов до и после трансназальной аденомэктомии: А – сухость во рту, Б – жажда; пЦНД – постоянный центральный несхарный диабет, тЦНД – транзиторный центральный несхарный диабет

**Таблица 1.** Потребление и выделение жидкости пациентами до и после трансназальной аденомэктомии (n = 96)

Показатель	пЦНД (n = 15)	тЦНД (n = 34)	БН (n = 47)	Значение p, критерий Краскела – Уоллиса (ANOVA) и попарные post-hoc сравнения
<b>Потребление жидкости в течение 3 часов, мл</b>				
До операции	Нет данных	300 [300; 400] n = 7	200 [150; 400] n = 9	1,000
1–2-е сутки п/о	400 [200; 500] n = 14	200 [200; 500] n = 33	200 [100; 200] n = 46	0,003 0,017*
5–7-е сутки п/о	800 n = 1	525 [400; 600] n = 8	350 [150; 450] n = 10	0,016**†
10-е сутки п/о	550 [300; 900] n = 3	375 [300; 450] n = 8	400 n = 1	0,556
<b>Потребление жидкости за сутки, мл</b>				
Сутки операции (введено и выпито)	4300 [3450; 4800] n = 15	3565 [3000; 4700] n = 34	3100 [2700; 3500] n = 47	0,001 0,003* 0,009**
1–2-е сутки п/о	4300 [2900; 7150] n = 7	3350 [2250; 4000] n = 16	1900 [1700; 2100] n = 7	0,052
5–7-е сутки п/о	3375 [2750; 4000] n = 2	3500 [2000; 4600] n = 9	1550 [1200; 1800] n = 6	0,086
<b>Суточный диурез, мл</b>				
До операции	1340 [900; 1700] n = 5	1540 [1200; 1850] n = 20	1600 [1300; 1800] n = 9	0,843
Сутки операции	2900 [2600; 3650] n = 15	2975 [1650; 3700] n = 34	1300 [950; 1750] n = 47	< 0,001 < 0,001**
1–2-е сутки п/о	4300 [3200; 6700] n = 7	3500 [3200; 3850] n = 17	2175 [1325; 3850] n = 8	0,065
5–7-е сутки п/о	4175 [2950; 6470] n = 8	3615 [2228; 4350] n = 20	2060 [1500; 2345] n = 12	0,001 0,002* 0,007**

БН – без нарушений, п/о – после операции, пЦНД – постоянный центральный несахарный диабет, тЦНД – транзиторный центральный несахарный диабет

Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

\* При сравнении пациентов с пЦНД и БН

\*\* При сравнении пациентов с тЦНД и БН

† U-тест

операции и на 5–7-е сутки после нее у пациентов с пЦНД и тЦНД был больше, чем в группе БН, при этом тенденция к различиям групп отмечалась и в 1–2-е сутки.

При сравнении лабораторных показателей отмечена статистическая тенденция к различиям групп по концентрации натрия крови на 1–2-е и 5–7-е сутки после вмешательства (табл. 2). Различий по уровню осмоляльности крови между группами не было (p = 0,181 до операции, p = 0,921 на 1–2-е сутки, p = 0,257 на 5–7-е сутки и p = 0,029 на 10-е сутки после операции). Различия концентрации копейтина между группами в послеоперационном периоде не обнаружены, хотя имеется тенденция к различиям групп

по этому показателю до операции. Содержание натрия мочи было меньше на 5–7-е сутки у пациентов с пЦНД и тЦНД, чем у пациентов БН. При анализе осмоляльности мочи выявлены статистически значимые отличия в послеоперационном периоде у пациентов с пЦНД и тЦНД по сравнению с группой БН. При сравнении удельного веса мочи в группах обнаружены его различия на 5–7-е сутки после операции в обеих группах ЦНД против БН, а также тенденция к различиям групп на 1–2-е сутки (см. табл. 2).

## Обсуждение

В настоящей работе показано изменение частоты послеоперационных водно-электролитных



нарушений в связи с наступлением ремиссии ЦНД: из стационара 34 пациента из 150 (23%), перенесших ТНАЭ, выписаны с диагнозом несахарного диабета, у 25 (16%) нарушения купировались за время госпитализации. За 5–7 лет наблюдения частота постоянной формы ЦНД сократилась до 16% (15 из 96 пациентов), а транзиторной формы возросла до 35% (34 из 96 пациентов), что

несколько больше представленных в литературе 5–30% [8, 13–15]. Более существенное сокращение случаев пЦНД за время наблюдения (от 3 месяцев до 5,6 года) показано в исследовании с выборкой 1116 пациентов, перенесших эндоскопическую эндонозальную транссфеноидальную аденомэктомию по поводу различных видов аденом гипофиза: с 82 до 8 человек (у 74 из них

**Таблица 2.** Лабораторные показатели крови и мочи пациентов исходно и после трансназальной аденомэктомии (n = 96)

Показатель	пЦНД (n = 15)	тЦНД (n = 34)	БН (n = 47)	Значение p, критерий Краскела – Уоллиса (ANOVA) и попарные post-hoc сравнения
<b>Натрий крови, ммоль/л</b>				
До операции	141 [139; 144]	142 [141; 144] n = 33	143 [141; 145]	0,305
1–2-е сутки п/о	142 [139,5; 149] n = 11	146 [144; 148] n = 30	141 [140; 146] n = 41	0,025
5–7-е сутки п/о	145 [142; 148] n = 13	146 [144; 150] n = 33	144 [141; 147] n = 44	0,010
10-е сутки п/о	142 [140; 146] n = 11	145 [143; 148] n = 21	144 [141; 147] n = 25	0,115
<b>Копептин крови, пмоль/л</b>				
До операции	10,130 [8,262; 10,980] n = 3	5,139 [4,900; 6,085] n = 10	6,644 [5,503; 6,918] n = 5	0,028
1–2-е сутки п/о	5,265 [4,900; 6,181] n = 3	4,900 [4,900; 4,900] n = 10	4,900 [4,900; 4,900] n = 5	0,193
<b>Натрий мочи, ммоль/л</b>				
До операции	78 [67; 109] n = 9	93 [43; 125] n = 23	104,5 [75; 137] n = 26	0,685
1–2-е сутки п/о	20 [17; 34] n = 9	32,5 [22; 52] n = 26	56 [21; 115] n = 37	0,160
5–7-е сутки п/о	50 [28; 74] n = 10	56 [33; 73] n = 26	109 [72; 127] n = 37	< 0,001 0,005* < 0,001**
10-е сутки п/о	52,5 [44; 91,5] n = 8	55 [38; 73] n = 21	91 [60; 119] n = 22	0,043
<b>Осмоляльность мочи, осм/кг</b>				
Исходно	0,504 [0,344; 0,572] n = 7	0,601 [0,470; 0,746] n = 24	0,590 [0,385; 0,758] n = 31	0,420
1–2-е сутки п/о	0,296 [0,163; 0,360] n = 8	0,282 [0,163; 0,360] n = 27	0,652 [0,456; 0,929] n = 39	< 0,001 0,015* < 0,001**
5–7-е сутки п/о	0,240 [0,164; 0,335] n = 10	0,326 [0,240; 0,459] n = 30	0,504 [0,393; 0,678] n = 41	< 0,001 < 0,001* 0,001**
10-е сутки п/о	0,292 [0,215; 0,311] n = 8	0,332 [0,262; 0,422] n = 21	0,436 [0,322; 0,681] n = 23	0,009 0,057* 0,022**
<b>Удельный вес мочи, г/л</b>				
До операции	1,014 [1,011; 1,017] n = 13	1,018 [1,012; 1,024] n = 30	1,017 [1,014; 1,026] n = 44	0,097
1–2-е сутки п/о	1,010 [1,007; 1,013] n = 5	1,011 [1,007; 1,014] n = 13	1,017 [1,014; 1,021] n = 14	0,030
5–7-е сутки п/о	1,002 [1,000; 1,010] n = 11	1,003 [1,001; 1,008] n = 27	1,010 [1,005; 1,020] n = 28	< 0,001 0,001* < 0,001**

БН – без нарушений, п/о – после операции, пЦНД – постоянный центральный несахарный диабет, тЦНД – транзиторный центральный несахарный диабет

Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

\* При сравнении пациентов с пЦНД и БН

\*\* При сравнении пациентов с тЦНД и БН



отмечалась транзиторная форма ЦНД) [10]. 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) [16]. Более выраженный регресс частоты послеоперационного ЦНД показан также в ретроспективном анализе результатов хирургического лечения 70 пациентов с БИК и 131 с акромегалией в НМИЦ эндокринологии: с 24% у пациентов с БИК и 16% у пациентов с акромегалией до порядка 3% в течение 6–12 месяцев [17, 18]. Однако при оценке эффективности и осложнений хирургического лечения катамнез был проанализирован за 12 месяцев и выбывание составило 46% для пациентов с акромегалией и 67% для пациентов с БИК, тогда как в нашем исследовании выбывание составило 36% к 5–7-му году наблюдения. Упомянутые исследования НМИЦ эндокринологии и данная работа были проведены на одной и той же клинической базе, и хирургическое вмешательство всем пациентам осуществлялось одной и той же бригадой нейрохирургов, но в разные годы, что может объяснить различия в частоте послеоперационного ЦНД. Кроме того, в нашем исследовании пациентам отслеживался диурез, неоднократно исследовались показатели уровня натрия и осмоляльности в раннем послеоперационном периоде, тогда как в ранее проведенных работах дополнительного контроля не осуществлялось. Более того, частота определения уровня натрия крови в послеоперационном периоде может быть недостаточной (1–2 раза у 32–38% пациентов), а в некоторых случаях (2%) отсутствовать вовсе [19], что возможно как в российских, так и в крупных американских и европейских медицинских центрах [20, 21]. Этим также можно объяснить более частое выявление послеоперационных нарушений в настоящей работе.

Развитие нарушений наиболее часто приходилось на 1–3-и сутки послеоперационного периода, что сопоставимо с данными большинства исследований [4, 6–8, 19, 22]. Однако в работе [15] наблюдалось более позднее достижение пиковых концентраций уровня натрия у пациентов с ЦНД – на 11-е сутки после вмешательства. В настоящем исследовании максимальные сроки дебюта составили до 86 суток для пЦНД и 61 сутки – для тЦНД. Отсроченный дебют заболевания может приводить к занижению частоты

послеоперационных нарушений [4, 15, 23] и свидетельствует о необходимости тщательного наблюдения пациентов после выписки из стационара. Ремиссия транзиторной формы ЦНД наиболее часто наступала к 30-м суткам после операции (30 [1,5; 199]), но максимальная продолжительность нарушений составила более 2 лет у 1 пациента (3%), более полутора лет – у 4 (12%) и более года – у 7 пациентов (21%). По данным литературы, наиболее часто спонтанная ремиссия транзиторного послеоперационного ЦНД наступала в течение 10 дней, и редко продолжительность составляла больше полугода [8, 22, 24–27]; часть авторов [26, 27] ссылается на купирование нарушений в течение 3–6 месяцев после хирургического лечения. Полученные в настоящей работе более поздние сроки возможного регресса нарушений могут стать основанием для наблюдения и попыток отмены терапии у пациентов с послеоперационным ЦНД в течение 1,5 года после вмешательства.

Клиническая картина у пациентов в нашей работе не отличалась от других исследований послеоперационных водно-электролитных нарушений [13, 22, 24]: пациенты предъявляли жалобы на жажду и сухость во рту в послеоперационном периоде, что подтверждалось большим потреблением жидкости и диурезом. Увеличение осмоляльности сыворотки крови и гипернатриемия, согласно подтвержденным различными исследованиями данным, в значительной степени свидетельствуют о наличии ЦНД, однако эти признаки могут отсутствовать на фоне свободного питьевого режима и назначенного лечения [6, 24, 27, 28]. Соответственно, различия уровня натрия крови между группами с водно-электролитными нарушениями и без таковых лишь на уровне статистической тенденции, как показано в нашем исследовании, могут быть обусловлены свободным питьевым режимом у пациентов и своевременным назначением терапии. При этом нами выявлены значимые различия уровня натрия, осмоляльности и удельной плотности мочи при сравнении групп пациентов с ЦНД и БН, что не противоречит данным исследования [13]. В нашей работе при сравнении уровня копептина до и после операции не получено статистически значимых различий между группами пациентов с ЦНД и БН. Как и в проведенном ранее исследовании НМИЦ эндокринологии, мы отметили лишь тенденцию к снижению уровня копептина [19]. Ряд исследователей указали различные отрезные точки для диагностики постоянного ЦНД: 2,6–4,75 пмоль/л для базального уровня и 3,8–4,9 пмоль/л для стимулированных значений копептина [13, 14, 28]. Поскольку в настоящей работе уровень копептина



определялся небольшому количеству пациентов, не представлялось возможным рассчитать отрезные точки для дальнейшего прогнозирования развития постоянной формы ЦНД после ТНАЭ, что остается перспективным направлением для дальнейшего изучения.

#### Ограничения исследования

В настоящем, как и в ранее опубликованном [11], исследовании набор пациентов осуществлялся в федеральном медицинском центре, с чем может быть связано смещение выборки. Несмотря на сплошной метод отбора пациентов, длительное катamnестическое наблюдение удалось осуществить только для 96 пациентов. Хирургическое вмешательство осуществлялось одной нейрохирургической бригадой, однако в связи с набором пациентов в течение 2 лет могло возникнуть историческое смещение в силу накопления хирургического опыта. Пациенты при развитии клинической картины ЦНД имели свободный доступ к воде, получали терапию десмопрессином, что влияло на лабораторные показатели осмоляльности и натрия.

#### Заключение

Частота постоянной формы послеоперационного ЦНД составляет 16% через 5–7 лет после оперативного вмешательства.

ЦНД в послеоперационном периоде ТНАЭ диагностируется на основании клинической картины (жалобы на жажду, сухость во рту, полиурию),

снижения уровня осмоляльности, удельного веса и экскреции натрия мочи, при этом наличие гипернатриемии не является обязательным критерием диагноза ЦНД. Использование определения уровня копептина для диагностики послеоперационных нарушений нуждается в проведении дальнейших исследований.

Половина случаев водно-электролитных нарушений возникает в первые 5 суток оперативного вмешательства. Дебют ЦНД в 1-е сутки после операции более характерен для транзиторных нарушений, которые разрешаются в процессе дальнейшего наблюдения, а дебют ЦНД на 5-е сутки после операции чаще отмечается при постоянной форме заболевания.

Медиана срока разрешения транзиторных расстройств – 30 суток после операции, но у 21% (95% ДИ 10–37) пациентов ремиссия может быть отсрочена до 12 месяцев и более (максимально – до 61,5 месяца после вмешательства). Вместе с тем максимальные сроки развития водно-электролитных нарушений составили 61 сутки для транзиторной формы ЦНД и 86 суток – для постоянной. Таким образом, пациенты без водно-электролитных нарушений должны наблюдаться в течение 3 месяцев после ТНАЭ для раннего выявления отсроченных нарушений водно-электролитного баланса. Пациентов с диагностированным послеоперационным ЦНД следует наблюдать длительно (до 5 лет) с периодической оценкой уровня натрия, потребляемой и выделяемой жидкости и попытками отмены десмопрессина. ☞

#### Дополнительная информация

##### Финансирование

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

##### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией 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 – консультации по дизайну исследования, статистическим методам обработки данных, редактирование текста; Е.А. Пигарова – консультации по выбору тематики и дизайна исследования, консультации на всех этапах работы, редактирование текста; Л.Я. Рожинская – консультации на всех этапах работы, редактирование текста; В.Н. Азизян, О.В. Иващенко, А.Ю. Григорьев – проведение хирургического лечения пациентам, 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.

#### Список литературы / References

1. Дедов ИИ, Баркан А, Мельниченко ГА. Основы клинической нейроэндокринологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 352 с. [Dedov II, Barkan A, Mel'nichenko GA. [Basics of clinical neuroendocrinology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 352 p. Russian.]
2. Yuan W. Managing the patient with transphenoidal pituitary tumor resection. J Neurosci Nurs. 2013;45(2):101–107; quiz E1–E2. doi: 10.1097/JNN.0b013e3182828e28.
3. 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.
4. Woodmansee WW, Carmichael J, Kelly D, Katznelson L; AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Management Following Pituitary Surgery. Endocr Pract. 2015;21(7):832–838. doi: 10.4158/EP14541.DSCR.
5. Ammirati M, Wei L, Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary



- adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):843–849. doi: 10.1136/jnnp-2012-303194.
6. Castle-Kirszbaum M, Goldschlager T, Shi MDY, Kam J, Fuller PJ. Postoperative fluid restriction to prevent hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery: An updated meta-analysis and critique. *J Clin Neurosci*. 2022;106:180–184. doi: 10.1016/j.jocn.2022.10.032.
  7. Ajlan AM, Abdulqader 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.
  8. 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.
  9. 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.
  10. Wang F, Zhou T, Wei S, Meng X, Zhang J, Hou Y, Sun G. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery of 1,166 pituitary adenomas. *Surg Endosc*. 2015;29(6):1270–1280. doi: 10.1007/s00464-014-3815-0.
  11. 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. [Mikhaylova DS, Dzeranova LK, Rebrova OY, Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Marova EI, Azizyan VN, Ivashchenko OV, Grigoriev AY. [Risk factors of central diabetes insipidus after transnasal adenectomy]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(4):268–276. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-045.]
  12. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК, Рожинская ЛЯ, Пржиалковская 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/omet9670. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LY, Przhiyalkovskaya EG, Belaya ZE, Grigoriev AY, 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/omet9670.]
  13. Christ-Crain M. EJE AWARD 2019: New diagnostic approaches for patients with polyuria polydipsia syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(1):R11–R21. doi: 10.1530/EJE-19-0163.
  14. Jang HN, Kang H, Kim YH, Lim HS, Lee MK, Lee KR, Kim YH, Kim JH. Serum copeptin levels at day two after pituitary surgery and ratio to baseline predict postoperative central diabetes insipidus. *Pituitary*. 2022;25(6):1004–1014. doi: 10.1007/s11102-022-01278-0.
  15. Joshi RS, Pereira MP, Osorio RC, Oh T, Haddad AF, Pereira KM, Donohue KC, Peeran Z, Sudhir S, Jain S, Beniwal A, Chandra A, Han SJ, Rolston JD, Theodosopoulos PV, Kunwar S, Blevins LS, Aghi MK. Identifying risk factors for postoperative diabetes insipidus in more than 2500 patients undergoing transsphenoidal surgery: a single-institution experience. *J Neurosurg*. 2022:1–11. doi: 10.3171/2021.11.JNS211260.
  16. Keandoungchun P, Tirakotai W, Phinthusophon A, Wattanasen Y, Masayaanon P, Takathaweephon S. Pituitary Hormonal Status after Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Removal of Nonfunctioning Pituitary Adenoma: 5 years' Experience in a Single Center. *Asian J Neurosurg*. 2021;16(1):62–66. doi: 10.4103/ajns.AJNS\_386\_20.
  17. Григорьев АЮ, Азизян ВН, Иващенко ОВ, Молитвослова НН, Колесникова ГС, Воронцов АВ, Владимиров ВП. Результаты хирургического лечения соматотропных аденом гипофиза. *Эндокринная хирургия*. 2008;2(1):6–9. doi: 10.14341/2306-3513-2008-1-6-9. [Grigor'ev AYu, Azizyan VN, Ivashchenko OV, Molitvoslovova NN, Kolesnikova GS, Vorontsov AV, Vladimirova VP. [Results of surgical treatment of somatotrophic pituitary adenomas]. *Endocrine Surgery*. 2008;2(1):6–9. Russian. doi: 10.14341/2306-3513-2008-1-6-9.]
  18. Григорьев АЮ, Иващенко ОВ, Мельниченко ГА, Марова ЕИ, Воронцов АВ, Владимиров ВП, Колесникова ГС. Хирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко-Кушинга. *Эндокринная хирургия*. 2007;1(1):24–27. doi: 10.14341/2306-3513-2007-1-24-27. [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. doi: 10.14341/2306-3513-2007-1-24-27.]
  19. Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК, Жуков АЮ, Григорьев АЮ, Азизян ВН, Иващенко ОВ, Дедов ИИ. Водно-электролитные нарушения после эндоскопических трансназальных нейрохирургических вмешательств. *Эндокринная хирургия*. 2019;13(1):42–55. doi: 10.14341/serg10205. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Zhukov AYu, Grigoriev AYu, Azizyan VN, Ivashchenko OV, Dedov II. [Electrolyte disorders after endoscopic transnasal neurosurgical interventions]. *Endocrine Surgery*. 2019;13(1):42–55. Russian. doi: 10.14341/serg10205.]
  20. Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК, Жуков АЮ, Дедов ИИ. Национальный опрос врачей по гипе-
  - и гипернатриемии в условиях реальной клинической практики. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(2):60–68. doi: 10.14341/omet10249. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Zhukov AYu, Dedov II. [National survey of doctors on hypo- and hypernatremia in the context of real clinical practice]. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(2):60–68. Russian. doi: 10.14341/omet10249.]
  21. Eisenberg Y, Charles S, Dugas L, Agrawal N. Clinical practice patterns for postoperative water balance after pituitary surgery. *Endocr Pract*. 2019;25(9):943–950. doi: 10.4158/EP-2019-0160.
  22. Пигарова ЕА, Михайлова ДС, Дзеранова ЛК, Рожинская ЛЯ, Григорьев АЮ, Дедов ИИ. Центральный несахарный диабет в исходе транссфеноидального лечения опухоли 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]. *Lechenie i profilaktika* [Treatment and Prevention]. 2014;2(10):68–75. Russian.]
  23. Nadel J, Couldwell WT. Management of Water and Sodium Disturbances after Transsphenoidal Resection of Pituitary Tumors. *Neurol India*. 2020;68(Suppl):S101–S105. doi: 10.4103/0028-3886.287679.
  24. Canelo Moreno JM, Dios Fuentes E, Venegas Moreno E, Remón Ruíz PJ, Muñoz Gómez C, Piñar Gutiérrez A, Cárdenas Valdepeñas E, Kaen A, Soto Moreno A. Postoperative water and electrolyte disturbances after extended endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:963707. doi: 10.3389/fendo.2022.963707.
  25. Sorba EL, Staartjes VE, Voglis S, Tosic L, Brandi G, Tschoop O, Serra C, Regli L. Diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuresis (SIADH) after pituitary surgery: incidence and risk factors. *Neurosurg Rev*. 2021;44(3):1503–1511. doi: 10.1007/s10143-020-01340-0.
  26. 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. doi: 10.1177/2042018816687240.
  27. Loh JA, Verbalis JG. Diabetes insipidus as a complication after pituitary surgery. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(6):489–494. doi: 10.1038/ncpendmet0513.
  28. Kim YH, Kim YH, Je YS, Lee KR, Lim HS, Kim JH. Changes in copeptin levels before and 3 months after transsphenoidal surgery according to the presence of postoperative central diabetes insipidus. *Sci Rep*. 2021;11(1):17240. doi: 10.1038/s41598-021-95500-x.



# Central diabetes insipidus after transnasal adenomectomy: trends in development and recovery, clinical and laboratory characteristics

D.S. Mikhaylova<sup>1,2</sup> • L.K. Dzeranova<sup>1</sup> • O.Yu. Rebrova<sup>1,3</sup> • E.A. Pigarova<sup>1</sup> • L.Ya. Rozhinskaya<sup>1</sup> • V.N. Azizyan<sup>1</sup> • O.V. Ivashchenko<sup>1</sup> • A.Yu. Grigoriev<sup>1</sup>

**Background:** Currently, there is an increase in the incidence of chiasmosellar neoplasms and respective neurosurgical interventions. The postoperative period may be complicated by vasopressin synthesis and secretion disorders. Both the development and abortion of the fluid and electrolyte disorders can be delayed. Due to a tendency for an earlier discharge of the patients, a proportion of the disorders remain unaddressed. There is no data on the evolution and time to regress of transient abnormalities in the published studies with a long-term postoperative follow-up.

**Aim:** To assess the incidence, evolution and regression trends, clinical and laboratory characteristic of postoperative central diabetes insipidus (CDI).

**Materials and methods:** The single center retrospective comparative study included 150 patients who had undergone transnasal adenomectomy for Cushing's disease, acromegaly, prolactinomas, and hormonally inactive pituitary adenomas. Clinical and laboratory assessments were performed pre- and postoperatively. In the event of CDI, treatment with desmopressin was administered. Ninety six (96) patients aged 20 to 65 years (median age 43 [35; 54] years) were followed for at least 60 months after the procedure.

**Results:** Median time to the onset of permanent CDI (pCDI) was Day 5 [1; 9.5] after surgery, that of transient CDI (tCDI) Day 1 [1; 4.5] with its remission by Day 30 [1.5; 199]. The maximally delayed onset was on Day 86 for the pCDI and Day 61 for tCDI; that to the remission of tCDI, 738 days. At discharge from the hospital, postoperative CDI was present in 34/150 patients (23%; 95% CI 17–30), and in 25/150 of the patients (16%; 95% CI 12–24) the disorder resolved. At 5 to 7 years after surgery, the prevalence of pCDI was 16% (95% CI 10–24), that of tCDI 35% (95% CI 27–45), 49% (95% CI 39–59) of the patients had no abnormalities (respective absolute

patient numbers being 15, 34, and 47 of 96 followed for at least 60 months). At Days 1 to 7 after surgery, the patients with pCDI and tCDI had more frequent complaints of dry mouth and thirst than those without the disorder. These complaints were verified by higher 24-hour fluid intake and diuresis at the day of surgery and Days 5 to 7 thereafter, compared to those in the patients without the disorders. At Days 5–7 after surgery, urine sodium and urine specific gravity were significantly lower, as was urine osmolality at all postoperative stages, compared to those in the patients without the disorders.

**Conclusion:** Within 2 years after transnasal adenomectomy, the incidence of postoperative CDI is gradually decreasing (from 23% to 16%). Due to potentially delayed manifestation of water and electrolyte imbalance, it is recommended that these parameters should be monitored at least for 2,5 months after the discharge from hospital. Due to potentially delayed remission (12 months and more), follow-up and monitoring for 1.5 years is reasonable, with periodic assessment of sodium levels, fluid intake and excretion, and attempts to withdraw desmopressin.

**Key words:** postoperative central diabetes insipidus, transnasal adenomectomy, sodium, osmolality, copeptin

**For citation:** Mikhaylova DS, Dzeranova LK, Rebrova OYu, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Azizyan VN, Ivashchenko OV, Grigoriev AYu. Central diabetes insipidus after transnasal adenomectomy: trends in development and recovery, clinical and laboratory characteristics. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(6):323–332. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-032.

Received 22 September 2023; revised 13 October 2023; accepted 23 October 2023; published online 7 November 2023

**Daria S. Mikhaylova** – Postgraduate Student, Department of Neuroendocrinology; Endocrinologist and Nutritionist<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-8043>  
✉ Ul. Sadovnicheskaya 27–8, Moscow, 115035, Russian Federation. E-mail: [d.s.mikhaylova@mail.ru](mailto:d.s.mikhaylova@mail.ru)

**Larisa K. Dzeranova** – MD, PhD, Chief Research Fellow, Department of Neuroendocrinology; Scientific Secretary<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>. E-mail: [dzeranovalk@yandex.ru](mailto:dzeranovalk@yandex.ru)

**Olga Yu. Rebrova** – MD, PhD, Professor, Institute of Higher and Additional Professional Education<sup>1</sup>; Professor, Chair of Medical Cybernetics and Informatics, Medical and Biology Faculty<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>. E-mail: [o.yu.rebrova@gmail.com](mailto:o.yu.rebrova@gmail.com)

**Ekaterina A. Pigarova** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Neuroendocrinology; Director, Institute of Higher and Additional Professional Education<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>. E-mail: [kpigarova@gmail.com](mailto:kpigarova@gmail.com)

**Liudmila Ya. Rozhinskaya** – MD, PhD, Professor, Endocrinologist, Department of Osteoporosis and Osteopathy<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>. E-mail: [rozhd@endocrincentr.ru](mailto:rozhd@endocrincentr.ru)

**Vilen N. Azizyan** – MD, PhD, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9718-6099>. E-mail: [vazizyan@mail.ru](mailto:vazizyan@mail.ru)

**Oksana V. Ivashchenko** – Neurosurgeon, Department of Neurosurgery<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6109-7550>. E-mail: [medway@list.ru](mailto:medway@list.ru)

**Andrey Yu. Grigoriev** – MD, PhD, Head of Department of Neurosurgery<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>. E-mail: [medway26@gmail.com](mailto:medway26@gmail.com)

## Funding

The study was performed in the Endocrinology Research Center as a part of PhD thesis (the thesis title had been approved by the Scientific Council of Endocrinology Research Center on 2010, November 16, protocol No. 10).

## 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, continuous scientific advice throughout the study, text editing; O.Yu. Rebrova, scientific advice on the study design, statistical analysis, text editing; E.A. Pigarova, scientific advice on the study concept and design, continuous scientific advice throughout the study, text editing; L.Ya. Rozhinskaya, scientific advice at all study periods, text editing; V.N. Azizyan, O.V. Ivashchenko, 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.

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

<sup>2</sup> LLC "MEDITSINA BUDUSHCHEGO"; ul. Sadovnicheskaya 27–8, Moscow, 115035, Russian Federation

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