

Водно-электролитные нарушения после эндоскопических трансназальных нейрохирургических вмешательств

© **Е.А. Пигарова**^{1*}, **Л.К. Дзеранова**¹, **А.Ю. Жуков**¹, **А.Ю. Григорьев**¹,
В.Н. Азизян¹, **О.В. Иващенко**¹, **И.И. Дедов**^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Обоснование. Нарушения водно-электролитного баланса – гипер- и гипонатриемии являются распространенными послеоперационными осложнениями транссфеноидальных нейрохирургических вмешательств и встречаются до 30–40% случаев. При этом отсроченные гипонатриемии являются основной причиной повторных госпитализаций пациентов, а факторы риска и патогенетические механизмы, ответственные за развитие послеоперационной гипонатриемии, до конца не исследованы.

Цель: определить частоту водно-электролитных нарушений и выявить предикторы диснатриемических состояний у пациентов после трансназальной аденомэктомии.

Методы. Ретроспективное неконтролируемое одноцентровое исследование включало анализ электронных историй болезни пациентов, перенесших трансназальные нейрохирургические вмешательства по поводу доброкачественных новообразований гипофиза ($n = 416$). Проводилась оценка диагностических и прогностических факторов развития послеоперационных водно-электролитных нарушений.

Результаты. Распространенность гипонатриемии в общей группе пациентов составила 7,2%, а гипернатриемии в 3 раза выше – 24,3%, с сохранением этого показателя отдельно по годам проведения оперативного вмешательства ($p > 0,05$; χ^2 с поправкой Йейтса). 66 (16%) прооперированным пациентам уровень натрия в раннем (0–5-е сутки) и 157 (38%) в более позднем (6+ сутки) послеоперационном периоде не определялся, что может занижать выявление наиболее опасных отсроченных послеоперационных гипонатриемий. При анализе основных клинико-лабораторных характеристик пациентов с гипо-, нормо- и гипернатриемией не получено статистически значимых отличий между параметрами, характеризующими натриемию, осмоляльность крови и мочи, частоту определения натрия крови в различные временные промежутки послеоперационного периода. Осложнения основного заболевания (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия), параметры патоморфологического исследования (выявление клеток нейрогипофиза, аденогипофиза, оксифильных, базофильных или хромофобных клеток, а также иных структур, не являющихся частью гипофиза) и протокола операции (кровотечение, коагулирование sellarных структур, ликворея, иссечение гипофиза) между группами не различались. В группе гипернатриемии объем опухолей в количественном представлении был ниже, чем в группах нормо- и гипонатриемии (1,0, 1,5 и 1,5 мл соответственно). Количество проведенных нейрохирургических вмешательств не отличалось между исследуемыми группами.

Заключение. После трансназальной аденомэктомии гипо- и гипернатриемия встречаются в 7,2 и 24,3% случаев соответственно и не зависят от наличия осложнений основного заболевания, параметров патоморфологического заключения, присоединения послеоперационного гипопитуитаризма или хода самой операции. Для своевременного выявления нарушений водно-электролитного обмена необходима имплементация в послеоперационное ведение пациентов обязательного определения уровня натрия крови в раннем и более позднем (6+ день) послеоперационных периодах.

Ключевые слова: гипофиз, аденомы гипофиза, трансназальная аденомэктомия, гипонатриемия, натрий, гипернатриемия, диснатриемия, центральный несахарный диабет, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Electrolyte disorders after endoscopic transnasal neurosurgical interventions

© *Ekaterina A. Pigarova*^{1*}, *Larisa K. Dzeranova*¹, *Artem Yu. Zhukov*¹,
*Andrey Yu. Grigoriev*¹, *Vilen N. Azizyan*¹, *Oxana V. Ivashchenko*¹,
Ivan I. Dedov^{1, 2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Background: Disorders of water and electrolyte balance, hyper- and hyponatremia, are common postoperative complications of transsphenoidal neurosurgical interventions and are found in up to 30–40% of cases. At the same time, delayed hyponatremia is the main cause of repeated hospitalizations of patients, and the risk factors/pathogenetic mechanisms responsible for the development of postoperative hyponatremia have not been fully investigated.

Aim: To determine the frequency of water-electrolyte disturbances and to identify predictors of dysnatremia states in patients after transnasal adenomectomy.

Materials and methods: A retrospective single-site study included an analysis of electronic medical records of patients who underwent transnasal neurosurgical interventions for benign tumors of the pituitary gland ($n = 416$). The diagnostic and prognostic factors for the development of postoperative water-electrolyte disorders were evaluated.

Results: The prevalence of hyponatremia in the total group of patients was 7.2%, and for hypernatremia it was 3 times higher – 24.3%, with these indicators being kept stable through the years of surgery ($p > 0.05$; χ^2 with the Yeats correction). 66 (16%) of the operated patients, the sodium level in the early (0–5 day) and 157 (38%) patients in the later (6+ day) postoperative period was not determined, which may underestimate the identification of the most dangerous delayed postoperative hyponatremia. When analyzing the main clinical and laboratory characteristics of patients with hypo-, normo- and hypernatremia, no statistically significant differences were found between the parameters characterizing natremia, the osmolality of blood and urine, the frequency of determining blood sodium in different time intervals of the postoperative period. Complications of the main diagnosis (diabetes mellitus, coronary heart disease and arterial hypertension), selected parameters of pathological examination (identification of neurohypophysis cells, adenohypophysis, oxyphilic, basophilic or chromophobic cells, as well as other structures that are not part of the pituitary gland) and the operation protocol (bleeding, coagulation of sellar structures, liquorrhea, excision of the pituitary gland), did not differ between groups. In the hypernatremia group, the tumor volume in quantitative representation was lower than in the normo- and hyponatremia groups (1.0 ml vs. 1.5 and 1.5 ml, respectively). The number of neurosurgical interventions performed in a patient did not differ between the study groups.

Conclusions: After transnasal adenomectomy, hypo- and hypernatremia occur in 7.2% and 24.3%, respectively, and do not depend on the presence of complications of the underlying disease, the parameters of the pathomorphological protocol, the appearance of postoperative hypopituitarism or the course of the operation itself. For the timely detection of disorders of water and electrolyte metabolism, the implementation of blood sodium testing in the early and late (6+ day) postoperative period is necessary in management of patients after transnasal adenomectomy.

Keywords: *pituitary, pituitary adenomas, transnasal adenomectomy, hyponatremia, sodium, hypernatremia, dysnatremia, central diabetes insipidus, syndrome of inadequate secretion of antidiuretic hormone.*

Обоснование

Нарушения водно-электролитного баланса – гипернатриемия вследствие центрального несахарного диабета (ЦНД) и гипонатриемия из-за неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ и АДГ соответственно) являются распространенными послеоперационными осложнениями транссфеноидальной нейрохирургии (ТНХ), встречающимися с частотой до 30–40% случаев [1]. Отсроченные гипонатриемии являются основной причиной повторных госпитализаций после ТНХ, при этом факторы риска и патогенетические механизмы, ответственные за развитие послеоперационной гипонатриемии, до конца не исследованы [2].

Цель

Целью данного исследования было определение частоты водно-электролитных нарушений и выявление предикторов диснатриемических состояний у пациентов после трансназальной аденомэктомии.

Методы

Дизайн исследования

Ретроспективное неконтролируемое одностороннее исследование проведено на базе отделений нейроэндокринологии и остеопатий и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Критерии соответствия

В исследование включены все пациенты, которым проведено эндоскопическое трансназальное нейрохирургическое вмешательство в 2014, 2016 (I квартал) и 2017 гг.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в 2018 г.

Описание медицинского вмешательства

В ходе работы осуществлен анализ электронных историй болезни, из которых для каждого пациента регистрировались возраст, пол, основной диагноз и его осложнения, дата оперативного вмешательства, параметры протокола операции, порядковый номер нейрохирургического вмеша-

тельства, параметры патоморфологического исследования, уровни натрия, дни определения уровней натрия в послеоперационном периоде, осмоляльность крови и мочи, размер объемного образования гипофиза, день дебюта диснатриемии после операции, день выписки после оперативного вмешательства, гематокрит, послеоперационные концентрации креатинина, калия, адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т₄). Также дневники и последующие госпитализации анализировались на наличие водно-электролитных нарушений и применения препаратов для их лечения.

Основной исход исследования

Конечными точками в данном исследовании были выявление гипо- и гипернатриемий у прооперированных пациентов.

Анализ в подгруппах

Основные клиничко-лабораторные характеристики пациентов с гипо-, нормо- и гипернатриемией были проанализированы отдельно по годам оперативного лечения и в общей группе. В дальнейшем пациенты были разделены по первому уровню натрия крови в послеоперационном периоде на группы: гипонатриемия, нормонатриемия и гипернатриемия, в которых проводилось изучение факторов.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол № 11 от 23.10.2013).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows v.10 (StatSoft inc., USA).

Распределения количественных признаков приведены в виде медиан и квартилей (1-й и 3-й квартили) – Me [Q1; Q3], также указаны в некоторых случаях минимальное и максимальное значения показателя, процентное соотношение.

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики пациентов, прооперированных по поводу объемных образований гипоталамо-гипофизарной области в 2014, 2016 и 2017 гг.

Параметр	2014	2016	2017
Количество пациентов	129	55	232
Возраст, лет	44,5 [33; 54]	43 [33; 56]	46 [35; 56]
Мужчины/женщины, <i>n</i> и %	28/101 21,7/78,3%	11/44 20/80%	76/156 32,8/67,2%
Количество больных с различными видами объемных образований гипоталамо-гипофизарной области			
Акромегалия	47	27	94
Болезнь Иценко–Кушинга	65	22	100
Неактивная аденома гипофиза	13	6	20
Пролактинома	1	0	5
Киста кармана Ратке	0	0	3
Краниофарингиома	2	0	4
Гипофизит	0	0	1
Тиреотропинома	1	0	2
Гонадотропинома	0	0	1

Сравнительный анализ двух независимых групп по количественным признакам проведен с помощью критерия Манна–Уитни, по качественному признаку – с использованием χ^2 с поправкой Йейтса. Для сравнения более двух независимых групп по количественному признаку применялся критерий Крускала–Уоллеса.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для нивелирования проблем множественных сравнений в некоторых случаях применялась поправка Бонферрони.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Основные результаты исследования

Распространенность гипонатриемии в общей группе пациентов составила 7,2%, а гипернатриемии в 3 раза выше – 24,3% (рис. 1). Примечательно, что такое же соотношение наблюдалось и отдельно по годам проведения оперативного вмешательства ($p > 0,05$; χ^2 с поправкой Йейтса).

При анализе основных клинико-лабораторных характеристик пациентов с гипо-,

нормо- и гипернатриемией (табл. 2) не получено статистически значимых отличий между параметрами, характеризующими натриемию, осмоляльность крови и мочи, частоту определения натрия крови в различные временные промежутки послеоперационного периода.

В общей группе пациентов проанализирована кратность определения натрия крови в послеоперационном периоде: у 7 (2%) пациентов натрий вовсе не определялся, у 134 (32%) определялся однократно, у 159 (38%) – дважды и у 67 (16%) – трижды. На долю более

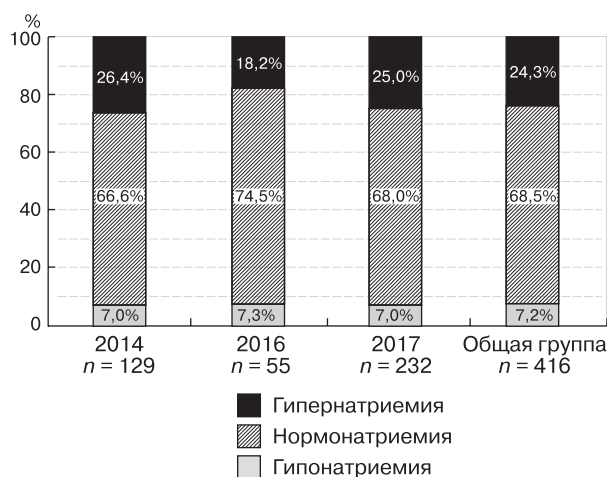
**Рис. 1.** Частота гипо- и гипернатриемии у пациентов, перенесших трансназальную аденомэктомию.

Таблица 2. Основные клиничко-лабораторные характеристики пациентов с гипо-, нормо- и гипернатриемией по годам оперативного лечения и в общей группе

Параметр	Группа 2014 n = 129	Группа 2016 n = 55	Группа 2017 n = 232	Общая группа n = 416
Средний уровень натрия крови, ммоль/л	143 [141; 145] (min 130, max 152)	143 [141; 148] (min 113, max 148)	144,2 [140,5; 144] (min 129,2, max 153)	142,5 [140,5; 144] (min 124, max 153)
Минимальный уровень натрия крови, ммоль/л	142 [140; 144] (min 126, max 152)	141 [138; 143] (min 113, max 148)	141 [139; 144] (min 115, max 153)	142 [139; 144] (min 113, max 153)
Максимальный уровень натрия крови, ммоль/л	144 [142; 147] (min 130, max 152)	143 [141; 145] (min 137, max 151)	144 [142; 145] (min 135, max 155)	144 [142; 146] (min 130, max 155)
Изменение (Δ) уровня натрия крови после нейрохирургического лечения, ммоль/л	0 [0; 4] (min -2, max 19)	0 [0; 4] (min 0, max 27)	0 [0; 4] (min -2, max 28)	1 [0; 4] (min -2, max 28)
Осмоляльность крови, мОсм/кг	317 [309; 324] (min 270, max 333)	292 [285; 296] (min 279, max 305)	294 [290; 299] (min 282, max 312)	305 [294; 318] (min 270, max 333)
Осмоляльность мочи, мОсм/кг	460 [270; 596] (min 137, max 913)	350 [193; 506] (min 73, max 543)	375 [237; 559] (min 145, max 1053)	418 [237; 543] (min 173 max 1053)
Размер аденомы микро- (<1 см в d) гипофиза, % макро- (\geq 1 см в d)	27,2 72,8	38,2 61,8	44,8 55,2	45,2 54,8
Общее количество определений натрия крови после нейрохирургического лечения	2 [1; 2] (min 0, max 10)	2 [1; 2] (min 0, max 10)	2 [2; 3] (min 0, max 9)	2 [1; 3] (min 0, max 10)
Из них:				
количество определений уровня натрия крови на 0–5-й день после операции	1 [0; 1] (min 0, max 4)	1 [0; 1] (min 0, max 4)	1 [1; 2] (min 0, max 3)	1 [1; 2] (min 0, max 4)
количество определений уровня натрия крови на 6+ день после операции	1 [0; 2] (min 0, max 8)	1 [0; 2] (min 0, max 8)	1 [0; 1] (min 0, max 8)	1 [0; 1] (min 0, max 8)

трех определений натрия крови в послеоперационном периоде приходилось порядка 49 (12%) определений.

В то же время, вследствие особенностей течения послеоперационного периода нейрохирургических вмешательств, связанного с риском развития отсроченных гипонатриемий после 5-го послеоперационного дня, очень важно определение натрия также и в эти сроки. Как видно из рис. 2, 66 (16%) прооперированным пациентам уровень натрия в раннем (0–5-е сутки) и 157 (38%) пациентам в более позднем (6+ сутки) послеоперационном периоде не определялся. Поэтому частота наиболее опасных отсроченных гипонатриемий после трансназальных оперативных вмешательств может быть занижена.

Среди 29 случаев послеоперационного снижения уровня натрия крови 48% прихо-

дилось на легкую степень снижения (134–130 ммоль/л), 42% – на среднюю (129–125 ммоль/л) и 10% – на выраженную (менее 125 ммоль/л). Гипонатриемии встречались в виде различных клиничко-этиологических нозологий нарушения водно-электролитного обмена после нейрохирургических оперативных вмешательств. В подавляющем большинстве (83%) они были представлены монофазной гипонатриемией, в 14% случаев – чередованием гипонатриемии с ЦНД и в 3% случаев – трехфазным несахарным диабетом (1-я фаза – ЦНД, 2-я фаза – антидиурез (СНСАДГ), 3-я фаза – ЦНД).

На рис. 3 представлены дни дебюта выявленной гипонатриемии – в 38% случаев снижение натрия крови наблюдалось в период 1–5 дней после операции, в 62% – в отсроченном периоде – на 6-й день и позже. Медиана концентрации натрия при гипо-

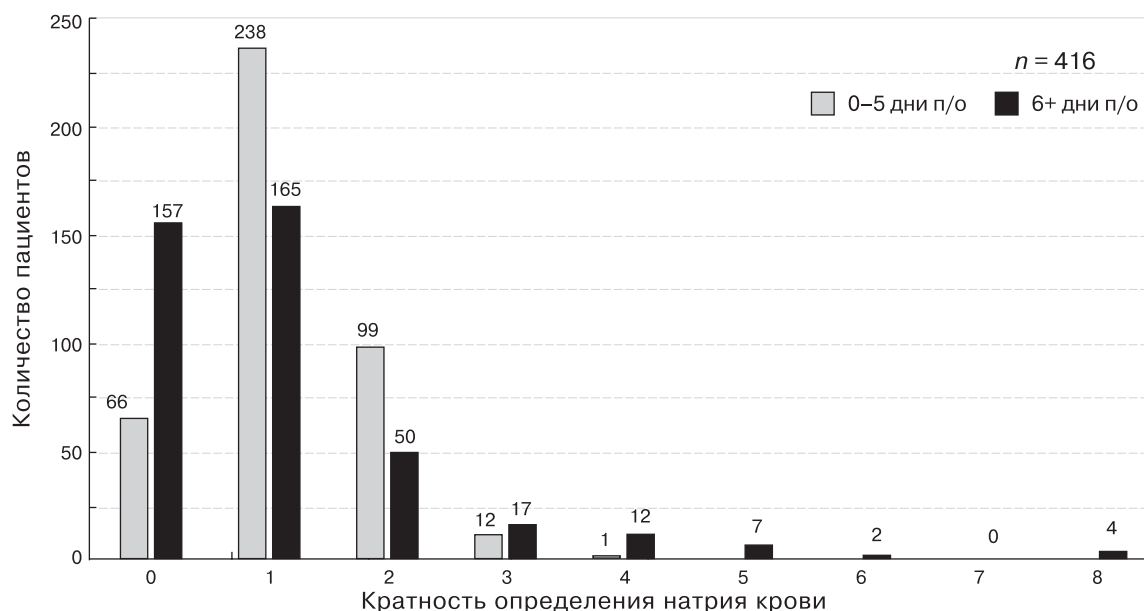


Рис. 2. Кратность определения натрия крови в послеоперационном периоде отдельно на 0–5-й и 6+ дни после перенесенной трансназальной аденомэктомии.

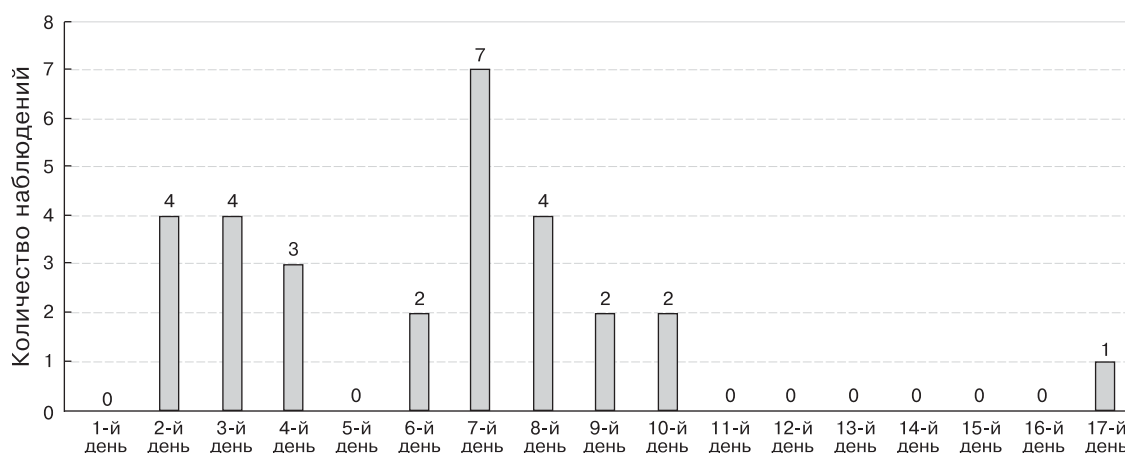


Рис. 3. Дни дебюта гипонатриемии после нейрохирургических оперативных вмешательств (*n* = 29).

натриемии с дебютом на 1–5-й послеоперационный день составила 131 [128; 132, min–max 125–134], а на 6+ – 128,5 [127; 131, min–max 113–134] ($p = 0,31$ для U-теста Манна–Уитни).

Всего в исследовании было выявлено 112 случаев гипернатриемии. Частота легких (146–150 ммоль/л) по степени повышения натрия крови нарушений составила 89%, средней тяжести (151–155 ммоль/л) – 11%, а гипернатриемия с уровнем натрия крови более 155 ммоль/л в группе пациентов, перенесших трансназальные нейрохирурги-

ческие вмешательства по поводу образований гипофиза, не встречалась.

Частота различных клинко-этиологических вариантов нарушения водно-электролитного обмена была проанализирована у всех пациентов с гипернатриемией. Наблюдались три основных варианта:

- отсутствие значимых нарушений (транзиторная гипернатриемия без клиники обезвоживания), $n = 18$ (16%);
- гипернатриемия без полиурии (гипернатриемия с наличием симптомов обезвоживания (жажда, сухость во рту) и/или гипер-

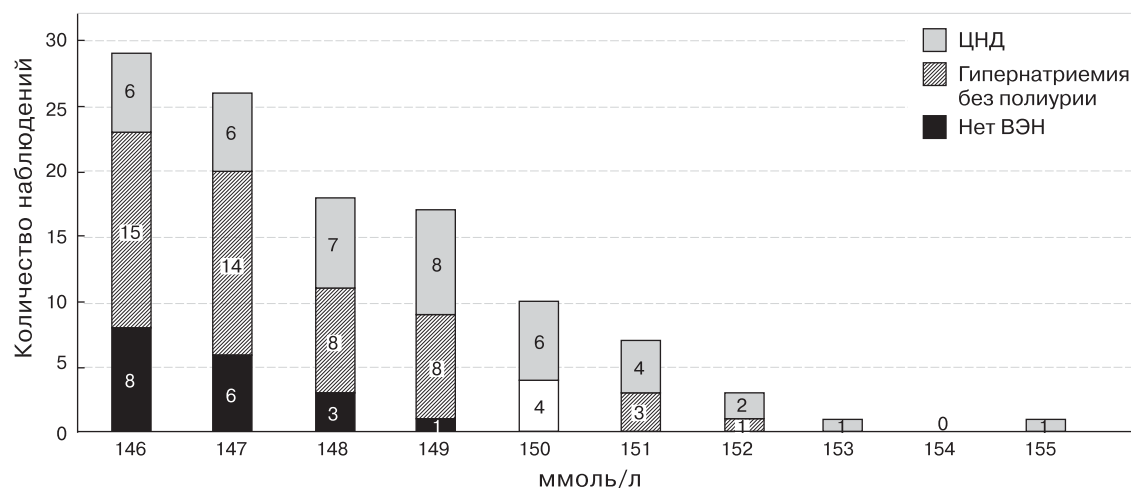


Рис. 4. Частота различных клинко-этиологических нозологий водно-электролитных нарушений (ВЭН) у пациентов с гипернатриемией после нейрохирургических оперативных вмешательств ($n = 112$).

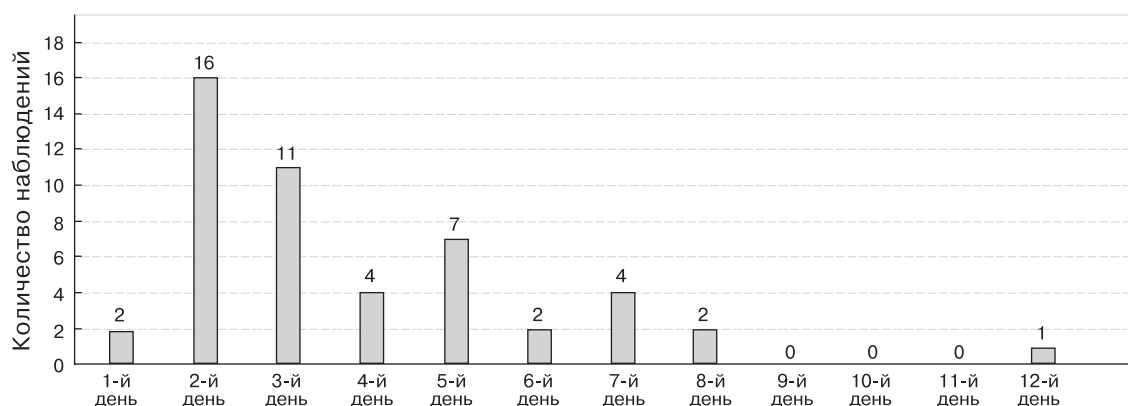


Рис. 5. Дни дебюта гипернатриемии после нейрохирургических оперативных вмешательств ($n = 49$).

натриемия в двух и более определениях натрия крови), $n = 53$ (47%);

- ЦНД (диагноз поставлен лечащим врачом в текущую или последующую госпитализацию; в одном случае сопряженный с развитием гипернатриемии 149 ммоль/л, отмечался двухфазный вариант нарушения – гипонатриемия + ЦНД), $n = 41$ (37%).

Как видно из рис. 4, подавляющее большинство случаев гипернатриемии легкой степени не было связано с развитием ЦНД – 67%. Их появление в рамках отсутствия выявленных нарушений водно-электролитного обмена может быть расценено как краткосрочный эпизод обезвоживания вследствие недостаточного потребления жидкости. Гипернатриемия без полиурии может быть следствием как недостаточного потребления

жидкости, ее повышенной потери при отсутствии носового дыхания, так и проявлением транзиторного ЦНД. Дебют гипернатриемии более характерен для раннего послеоперационного периода, когда возникали порядка 82% случаев гипернатриемии в нашей выборке пациентов (рис. 5).

Проведен сравнительный анализ в группах пациентов с гипо-, нормо- и гипернатриемией после перенесенного трансназального оперативного вмешательства, результаты которого представлены в табл. 3.

Осложнения основного диагноза (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия), выделенные параметры патоморфологического исследования (выявление клеток нейрогипофиза, аденогипофиза, оксифильных, базофильных или

Таблица 3. Сравнительный анализ пациентов с гипо-, нормо- и гипернатриемией после перенесенной трансназальной аденомэктомии

Параметр		Гипонатриемия n = 29 (группа сравнения 1)	Нормонатриемия n = 275 (группа сравнения 2)	Гипернатриемия n = 112 (группа сравнения 3)	p*
Возраст, лет		53 [40; 57] (min 20, max 71)	45,5 [33; 56] (min 8, max 75)	44,5 [33,5; 54] (min 16, max 77)	0,154
Пол (женщины), n (%)		27 (93,1%)	192 (71%)	82 (73,2%)	1 vs 2 0,02 2 vs 3 НД** 1 vs 3 0,04
Размер опухоли, n (%)	микро-	11 (42,3%)	108 (40,5%)	70 (68,6%)	1 vs 2 НД
	макро-	16 (57,7%)	159 (59,5%)	32 (31,4%)	2 vs 3 0,00001 1 vs 3 0,0001
Основной диагноз					
Акромегалия		11 (37,9%)	128 (46,7%)	29 (25,9%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 0,009 1 vs 3 НД
Болезнь Иценко–Кушинга		13 (44,8%)	100 (36,5%)	74 (66,1%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 0,00003 1 vs 3 НД
Неактивная аденома гипофиза		4 (13,8%)	31 (11,3%)	3 (2,7%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 0,03 1 vs 3 НД
Пролактинома		0	5 (1,8%)	1 (0,9%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
ТТГ-секретирующая		0	2 (0,7%)	1 (0,9%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
ЛГ/ФСГ- секретирующая		0	1 (0,4%)	0	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
Киста кармана Ратке		0	3 (1%)	0	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
Другое		1 (3,5%)	4 (1,5%)	3 (2,7%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
Осложнения основного диагноза					
Количество пациентов в группе, n		20	201	66	
Сахарный диабет		5 (25%)	40 (10%)	19 (28,9%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
Ишемическая болезнь сердца		1 (5%)	2 (1%)	1 (1,5%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
Артериальная гипертензия		1 (5%)	20 (19,9%)	7 (1,5%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
Сердечная недостаточность		1 (5%)	2 (1%)	1 (1%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД

Таблица 3 (продолжение).

Параметр	Гипонатриемия n = 29 (группа сравнения 1)	Нормонатриемия n = 275 (группа сравнения 2)	Гипернатриемия n = 112 (группа сравнения 3)	p*
Параметры периоперационного периода				
День дебюта диснатриемии после операции	7 [3; 8] (min 2, max 10)	3 [1,5; 4,5] (min 1, max 8)	3 [12; 5] (min 1, max 12)	0,003 1 vs 2 0,002 2 vs 3 НД 1 vs 3 0,008
День выписки после операции	13 [10; 15] (min 7, max 30)	9 [7; 11] (min 3, max 30)	10 [8; 11] (min 3, max 28)	<0,0001 1 vs 2 <0,0000001 2 vs 3 0,006 1 vs 3 0,00007
Количество определений уровня натрия в послеоперационном периоде	5 [3; 5] (min 2, max 10)	2 [1; 2] (min 0, max 8)	2 [2; 3] (min 1, max 10)	<0,0001 1 vs 2 <0,000001 2 vs 3 <0,000001 1 vs 3 0,00001
Изменение (Δ) уровня натрия крови, ммоль/л	11 [7; 16] (min 0, max 28)	1 [0; 2] (min -2, max 10)	3 [1; 6] (min -2, max 13)	<0,0001 1 vs 2 <0,0000001 2 vs 3 <0,0000001 1 vs 3 <0,0000001
Гематокрит, г/л	36,3 [34,0; 37,7] (min 28,6, max 41,5)	39,5 [36,3; 42,5] (min 26,8, max 52,4)	40,6 [36,8; 43,4] (min 29,5, max 50,1)	<0,00001 1 vs 2 0,00005 2 vs 3 НД 1 vs 3 0,00001
Калий крови, ммоль/л	4,0 [3,9; 4,7] (min 3,6; max 4,8)	4,4 [3,8; 4,9] (min 3,6, max 5,0)	4,3 [3,7; 4,8] (min 3,6, max 4,9)	0,435
Креатинин крови, мкмоль/л	62 [57; 74] (min 59, max 87)	62 [57; 64] (min 56, max 72)	74 [65; 79] (min 59, max 84)	0,195
Порядковый номер нейрохирургической операции	1 [1; 1] (min 1, max 1)	1 [1; 1] (min 1, max 5)	1 [1; 1] (min 1, max 2)	0,135
Параметры протокола операции				
Количество пациентов в группе	20	201	61	
Объем опухоли, мл	1,5 [1; 2] (min 0,5, max 30)	1,5 [1; 3] (min 0, max 47,3)	1 [0,5; 1,5] (min 0, max 15)	0,0002 1 vs 2 НД 2 vs 3 0,00007 1 vs 3 0,01
Объем кровопотери, мл	50 [50; 100] (min 25, max 800)	70 [50; 150] (min 30, max 300)	50 [50; 100] (min 25, max 250)	0,314
Без особенностей	4 (20%)	45 (22,5%)	14 (23%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
Кровотечение	6 (30%)	69 (34,5%)	15 (25%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
Коагулирование структур	7 (35%)	61 (30,5%)	23 (38%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД

Таблица 3 (окончание).

Параметр	Гипонатриемия <i>n</i> = 29 (группа сравнения 1)	Нормонатриемия <i>n</i> = 275 (группа сравнения 2)	Гипернатриемия <i>n</i> = 112 (группа сравнения 3)	<i>p</i> *
Ликворея	8 (40%)	50 (25,5%)	13 (21%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
Иссечение гипофиза в ходе операции	5 (25%)	28 (14,0%)	14 (23%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
Параметры патоморфологического исследования				
Количество пациентов в группе	23	182	79	
Нейрогипофиз	3 (13%)	20 (11,0%)	11 (14%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
Аденогипофиз	1 (4,4%)	24 (13,3%)	12 (15%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
Оксифильные клетки	13 (57%)	79 (43,4%)	37 (47%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
Базофильные клетки	8 (35%)	65 (35,7%)	27 (34%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
Хромофобные клетки	5 (22%)	26 (14,3%)	19 (24%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
Негипофизарная структура	0	6 (3,3%)	1 (1,3%)	1 vs 2 НД 2 vs 3 НД 1 vs 3 НД
Параметры послеоперационного гормонального профиля				
АКТГ, пг/мл	20 [13,86; 23,69] (min 2,82, max 32,52)	24,13 [13,5; 43,9] (min 1, max 256)	19,68 [7,33; 35,9] (min 1, max 96)	0,565
Кортизол, нмоль/л	422 [75; 532] (min 10,72, max 1678)	432 [177; 636] (min 6,9, max 1750)	173,4 [66; 639] (min 8,32, max 1750)	0,670
ТТГ, мЕд/л	0,777 [0,576; 0,943] (min 0,066, max 2,968)	0,819 [0,354; 1,683] (min 0,001, max 3,516)	0,655 [0,345; 1,38] (min 0,001, max 0,345)	0,933
св.Т ₄ , пмоль/л	14,08 [12,45; 15,72] (min 6,33, max 20,12)	13,38 [12,25; 14,94] (min 8,19, max 23,06)	13,77 [13,17; 15,46] (min 7,33, max 19,84)	0,661

Примечания: * – рассчитывался для количественных показателей как критерий Крускала–Уоллиса, с дальнейшим попарным сравнением U-критерием Манна–Уитни при $p < 0,05$, для категориальных показателей как χ^2 с поправкой Йейтса и поправкой на множественность сравнений Бонферрони; ** – недостоверно (НД).

хромобластных клеток, а также иных структур, не являющихся частью гипофиза) и протокола операции (кровотечение, коагулирование клеточных структур, ликворея, иссечение гипофиза) между группами не различались. В группе гипернатриемии объем опухолей в количественном представлении был ниже, чем в группах нормо- и гипонатриемии (1,0, 1,5 и 1,5 мл соответственно). Количество проведенных нейрохирургических вмешательств не отличалось между исследуемыми группами.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В ходе исследования получены данные о высокой распространенности диснатриемических состояний после ТНХ-вмешательств – 7,2 и 24,5% для гипо- и гипернатриемии соответственно. При этом их частота не зависела от наличия осложнений основного заболевания, параметров патоморфологического заключения, присоединения послеоперационного гипопитуитаризма или хода операции.

Обсуждение основного результата исследования

Нарушения в регуляции водно-электролитного обмена после трансназального оперативного вмешательства при опухолях гипофизарной области могут быть связаны как с анатомическим повреждением гипоталамуса, ножки гипофиза или задней доли гипофиза во время операции, так и с нарушением кровоснабжения области гипофиза, что изменяет физиологию секреции гормонов [3]. Эти нарушения водно-электролитного метаболизма могут возникать из-за уменьшения высвобождения АДГ, приводящего к ЦНД, или избыточного выделения в кровь АДГ, ведущего к задержке воды, развитию гипонатриемии в рамках СНСАДГ. Очень редко наблюдается синдром церебральной потери соли, состояние, не зависящее от АДГ [3, 4]. Все эти нарушения сопровождаются изменением концентрации натрия крови, поэтому диснатриемия является основным маркером этих нарушений.

В послеоперационном периоде у нейрохирургических пациентов могут также развиваться различные осложнения (носовые кровотечения, ликворея, инфекционные процессы), в том числе и гипопитуитаризм, при котором вторичные гипотиреоз и надпочечниковая недостаточность в некоторых случаях также могут быть причиной гипонатриемии.

Исследования частоты возникновения диснатриемических состояний в послеоперационном периоде после трансназальной аденомэктомии имеют преимущественно ретроспективный характер. Качество данных напрямую зависит от применяемого послеоперационного протокола ведения пациентов (гормональный скрининг недостаточностей передней доли гипофиза и их предоперационная коррекция, послеоперационный мониторинг уровней натрия крови, послеоперационный мониторинг функции аденогипофиза и ее коррекция, превентивное применение глюкокортикоидных гормонов в послеоперационном периоде и др.), обуславливающего в том числе частоту и сроки обязательного определения уровня натрия крови [2, 5].

В нашей работе частота гипонатриемии была полностью сопоставима в различные годы исследования со средним значением 7,2%, что соответствует литературным данным, в которых распространенность гипонатриемии у прооперированных пациентов варьирует от 1,5–5% при учете только клинически значимой гипонатриемии, при которой состояние пациента вынуждает его обращаться за медицинской помощью после выписки из лечебного учреждения, до 3,6–35% для гипонатриемии, регистрируемой при мониторинговании уровня натрия крови вне зависимости от наличия клинических проявлений [5–7]. Безусловно, еще одним фактором, влияющим на частоту выявляемой гипонатриемии, является контингент оперируемых пациентов: опухоли гипофиза, краниофарингиомы, кисты кармана Ратке, менингиомы хиазмально-селлярной области и др. [7]. В нашем центре преимущественно оперировались пациенты с гормонально активными аденомами гипофиза – более 80%.

Во многих проведенных исследованиях предпринимались попытки выявить факторы, предрасполагающие к развитию гипонатриемии, но существенных определяющих факторов, которые бы подтверждались данными других исследований, не обнаружено. Это полностью совпадает с результатами такого поиска в нашей выборке послеоперационных пациентов. Мы проанализировали множество факторов различного свойства (связанные с основным диагнозом, размерами опухоли, ходом оперативного вмешательства, патоморфологическими характеристиками опухоли, в том числе гормональными нарушениями послеоперационного периода), но клинически значимых факторов для прогнозирования гипонатриемии в послеоперационном периоде не обнаружили. Превалирование женского пола в группе гипонатриемии также выявлено в исследовании N.S. Hussain и соавт. [6], но с большей вероятностью оно является отражением того факта, что в целом аденомы гипофиза чаще выявляются у лиц женского пола.

В конце 1990-х гг., когда был накоплен существенный опыт оперативных вмешательств на гипофизе, многие нейрохирургические группы отметили в своих публикациях высокую частоту и отсроченный характер гипонатриемии, которая в некоторых случаях может иметь тяжелое течение [5, 8, 9]. Исследование причин возникновения гипонатриемии показало, что при ее развитии у пациентов наблюдается отсутствие подавления секреции АДГ [8]. Абсолютное предотвращение развития гипонатриемии возможно полным удалением задней доли гипофиза, что было продемонстрировано на собаках [10]. Патогенез гипонатриемии при оперативных вмешательствах на гипофизе всеми исследователями видится как неадекватный выброс АДГ из поврежденных терминалей задней доли гипофиза [3, 8].

В проспективной работе B.R. Olson и соавт. [8], включавшей 92 пациента после трансфеноидальной аденомэктомии с ежедневным мониторингом уровней натрия крови и усредненной продолжительностью госпитализации после операции 10 сут, было показано, что в среднем возникновение гипонатриемии наблюдалось на 7-й день, что

в целом согласуется с данными нашего исследования, где в среднем дебют гипонатриемии происходил на 6-й день. Ежедневный мониторинг уровней натрия крови в работе B.R. Olson и соавт. показал, что снижение происходит достаточно плавно, что, по мнению авторов, предупреждает развитие яркой клинической симптоматики. В этой работе пациентам также проводился тест с водной нагрузкой (до операции и после операции при нормонатриемии) 20 мл/кг массы тела, показавший, что у более 50% пациентов с нормонатриемией все равно существует дефект выведения жидкости, связанный с подавляемыми уровнями АДГ, подтверждаемый индуцированием гипонатриемии и измерением АДГ в ходе водной нагрузки.

Развитие гипонатриемии в послеоперационном периоде у пациентов нашей выборки не было связано со снижением уровней кортизола/АКТГ или св.Т₄/ТТГ крови. В работах, посвященных гипонатриемии вне нейрохирургического оперативного лечения, вторичная надпочечниковая недостаточность указана как одна из причин эуволемической гипонатриемии на фоне повышенного барорецепторного выброса АДГ и нарушения выделения свободной воды при дефиците глюкокортикоидов [11]. Но работы, посвященные изучению генеза гипонатриемии, не рассматривают этиологическую роль надпочечниковой недостаточности в развитии послеоперационной гипонатриемии ввиду того, что в них так же, как и в нашей работе, не было отмечено связи с уровнями кортизола крови, фактом наличия надпочечниковой недостаточности, дозой заместительной терапии глюкокортикоидных гормонов [8]. Гипонатриемия после нейрохирургических вмешательств на гипофизе не предотвращается применением дексаметазона в дозе 0,5 мг каждые 6 ч, что многократно превышает физиологическую потребность в глюкокортикоидах, или персистированием гиперкортизолемии у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга [8]. Частота гипонатриемии в группах пациентов, прооперированных по поводу различных аденом гипофиза, не различается [9], что также было показано в нашей работе.

Продолжительность пребывания в лечебном учреждении после операции была дольше для пациентов с гипонатриемией (13 сут) по сравнению с пациентами с гипернатриемией (10 сут) или без нарушения гомеостаза натрия (9 сут). Подобные данные получены также в других исследованиях, что объясняется более легкой компенсацией недостатка АДГ за счет увеличения потребления воды и/или применения десмопрессина [12].

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является ретроспективный характер. Выборка пациентов была сплошной в выбранные периоды времени проведенного оперативного вмешательства. Ограничением репрезентативности выборки может быть моноцентровой дизайн, поскольку нейрохирургические техники могут несколько различаться между нейрохирургами, а также контингент пациентов, в основном страдающих гормонально активными аденомами гипофиза.

Заключение

После трансназальной аденомэктомии гипо- и гипернатриемия встречаются в 7,2 и 24,5% случаев соответственно и не зависят от наличия осложнений основного заболевания, параметров патоморфологического заключения, присоединения послеоперационного гипопитуитаризма или хода операции. Гипернатриемия наблюдается в трех различных клинко-этиологических вариантах: транзиторная без клиники обезвоживания (16%), гипернатриемия без полиурии (47%) и в рамках ЦНД (37%). Дебют гипернатриемии более характерен для раннего послеоперационного периода – 82% случаев. Легкая степень гипернатриемии в 67% случаев не связана с развитием ЦНД. При ведении пациентов после трансназальной аденомэктомии показаны ограничение питьевого режима (питье только при наличии жажды), контроль водного баланса “выпито/выделено”, определение уровня натрия крови в раннем (на 1–5-й послеоперационные дни), позднем послеоперационном периоде (на 6–14-й послеоперационные дни) и в день выписки. Целесообразно проведение

проспективных многоцентровых исследований в данной области.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках выполнения государственного задания Минздрава России (№ АААА-А17-117012610108-6).

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

Участие авторов: Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Жуков А.Ю., Григорьев А.Ю. – концепция и дизайн исследования, получение и анализ данных и их интерпретация, написание статьи и существенная переработка ее важного научного и интеллектуального содержания; Азизян В.Н., Иващенко О.В., Дедов И.И. – концепция и дизайн исследования, получение и анализ данных, их интерпретация. Все авторы внесли существенный вклад в планирование и проведение исследования, подготовку и редактирование текста статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Список литературы (References)

1. Jahangiri A, Wagner J, Tran MT, et al. Factors predicting postoperative hyponatremia and efficacy of hyponatremia management strategies after more than 1000 pituitary operations. *J Neurosurg.* 2013;119(6):1478-1483. doi: <https://doi.org/10.3171/2013.7.JNS13273>.
2. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4438-4446. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2670>.
3. 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: <https://doi.org/10.1177/2042018816687240>.
4. Qiu Y, Qiu M. Is hyponatremia mistreated? Challenging the current paradigm. *Med Hypotheses.* 2013;80(6):810-812. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.03.017>.
5. Sata A, Hizuka N, Kawamata T, et al. Hyponatremia after transsphenoidal surgery for hypothalamo-pituitary tumors. *Neuroendocrinology.* 2006;83(2):117-122. doi: <https://doi.org/10.1159/000094725>.
6. Hussain NS, Piper M, Ludlam WG, et al. Delayed postoperative hyponatremia after transsphenoidal surgery: prevalence and associated factors. *J Neurosurg.* 2013;119(6): 1453-1460. doi: <https://doi.org/10.3171/2013.8.JNS13411>.

7. Астафьева Л.И., Кутин М.А., Мазеркина Н.А., и др. Частота гипонатриемии у нейрохирургических больных (сравнение результатов исследования в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко с данными литературы) и рекомендации по диагностике и лечению. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2016. – Т. 80. – №1. – С. 57-70. [Astaf'eva LI, Kutin MA, Mazerkina NA, et al. The rate of hyponatremia in neurosurgical patients (comparison between the data from the Burdenko Neurosurgical Institute and the literature) and recommendations for the diagnosis and treatment. *Zh Vopr Neirokhir Im NN Burdenko*. 2016;80(1):57-70. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro201680157-70>.
8. 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>.
9. Kelly DF, Laws ER, Jr, Fossett D. Delayed hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. Report of nine cases. *J Neurosurg*. 1995;83(2):363-367. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.2.0363>.
10. Hollinshead WH. The interphase of diabetes insipidus. *Mayo Clin Proc*. 1964;39:92-100.
11. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3):G1-47. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-1020>.
12. Staiger RD, Sarnthein J, Wiesli P, et al. Prognostic factors for impaired plasma sodium homeostasis after transsphenoidal surgery. *Br J Neurosurg*. 2013;27(1):63-68. doi: <https://doi.org/10.3109/02688697.2012.714013>.

Информация об авторах (Authors info)

*Пигарова Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; адрес: (117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11) [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; телефон: 8 (910) 443-35-57; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranova1k@yandex.ru

Жуков Артем Юрьевич [Artem Yu. Zhukov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2729-9386>; eLibrary SPIN: 8513-7785; e-mail: zhukovartem@yahoo.com

Григорьев Андрей Юрьевич, д.м.н. [Andrey Yu. Grigoriev, MD, PhD];

ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9575-4520>; eLibrary SPIN: 8910-8130; e-mail: medway26@gmail.com

Азизян Вилен Неронович [Vilen N. Azizyan, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9718-6099>; eLibrary SPIN: 7666-5950; e-mail: medway26@gmail.com

Ивашченко Оксана Владимировна [Oxana V. Ivaschenko, MD];

ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6109-7550>; eLibrary SPIN: 7031-3273; e-mail: leviv@rambler.ru

Дедов Иван Иванович, профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

Как цитировать

Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Жуков А.Ю., Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Ивашченко О.В., Дедов И.И. Водно-электролитные нарушения после эндоскопических трансназальных нейрохирургических вмешательств. // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т. 13. – №1. – С. 42-55. doi: <https://doi.org/10.14341/serg10205>

To cite this article

Pigarova EA, Dzeranova LK, Zhukov AY, Grigoriev AY, Azizyan VN, Ivashchenko OV, Dedov II. Electrolyte disorders after endoscopic transnasal neurosurgical interventions. *Endocrine surgery*. 2019;13(1): 42-55. doi: <https://doi.org/10.14341/serg10205>

Рукопись получена: 06.05.2019.

Рукопись одобрена: 03.06.2019.

Опубликована online: 19.06.2019.

Received: 06.05.2019.

Accepted: 03.06.2019.

Published online: 19.06.2019.