



ОТСРОЧЕННАЯ ТРАНЗИТОРНАЯ ОФТАЛЬМОПЛЕГИЯ ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА С ВОВЛЕЧЕНИЕМ КАВЕРНОЗНОГО СИНУСА: КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ФАКТОРЫ РИСКА

Набиев Акмал Адхамжонович

Специализированный научно-практический центр нейрохирургии и
нейрореабилитации при Самаркандском государственном медицинском университете

Аннотация

Цель: Послеоперационная дисфункция черепных нервов остается серьезной проблемой при эндоскопической эндоназальной хирургии нейроэндокринных опухолей гипофиза (НЭОП), также известных как аденомы гипофиза, которые проникли в кавернозный синус, однако частота возникновения, сроки и характер восстановления значительно различаются в разных отчетах. Целью данного исследования было охарактеризовать клинические особенности, факторы риска и характер восстановления у пациентов с послеоперационной офтальмоплегией после исследования кавернозного синуса.

Методы: Мы провели ретроспективный анализ 127 последовательных пациентов, перенесших эндоскопическую операцию на основании черепа с исследованием кавернозного синуса в период с марта 2020 года по сентябрь 2024 года. Оценивались начало офтальмоплегии, поражение черепных нервов и прогноз. Факторы риска оценивались с помощью многофакторной логистической регрессии, а характер восстановления анализировался с использованием кривых Каплана-Мейера.

Результаты: Общая частота полного удаления опухоли составила 74,8% (96,9% для функционирующих аденом), при этом биохимическая ремиссия при функционирующих нейроэндокринных опухолях ямки гипофиза составила 96,9% через 3 месяца наблюдения. Новая дисфункция черепных нервов возникла у 13,6% (17/125), проявляясь исключительно в виде офтальмоплегии. Чаще всего поражался отводящий нерв (52,9%), за ним следовали глазодвигательный (41,2%) и блоковый нервы (11,8%). Раннее начало заболевания (≤ 3 дней) наблюдалось в 29,4% случаев, а позднее начало (> 3 дней) — в 70,6% случаев (среднее время начала: 9 дней).

Выводы: Послеоперационная офтальмоплегия после исследования кавернозного синуса возникает чаще, чем сообщалось ранее, но протекает доброкачественно и практически полностью разрешается. Различные временные закономерности и факторы риска предполагают разные патофизиологические механизмы ранней и отсроченной офтальмоплегии, что помогает принимать хирургические решения и консультировать пациентов.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли гипофиза; кавернозный синус; эндоскопический эндоназальный доступ; инвазия кавернозного синуса; офтальмоплегия; дисфункция черепных нервов; медиальная стенка кавернозного синуса; гемостатические средства; факторы риска; послеоперационные осложнения.

**DELAYED TRANSIENT OPHTHALMOPLEGIA AFTER ENDOSCOPIC SKULL BASE
SURGERY INVOLVING THE CAVERNOUS SINUS: CLINICAL CHARACTERISTICS
AND RISK FACTORS**

Abstract.

Objective. Postoperative cranial nerve dysfunction remains a significant concern in endoscopic endonasal surgery for pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs), also known as pituitary adenomas, that invade the cavernous sinus. However, the reported incidence, timing, and recovery patterns vary considerably across studies. The aim of this study was to characterize the clinical features, risk factors, and recovery patterns of postoperative ophthalmoplegia following cavernous sinus exploration.

Methods. We conducted a retrospective analysis of 127 consecutive patients who underwent endoscopic skull base surgery with cavernous sinus exploration between March 2020 and September 2024. The onset of ophthalmoplegia, involved cranial nerves, and prognosis were evaluated. Risk factors were assessed using multivariate logistic regression analysis, and recovery patterns were analyzed using Kaplan–Meier survival curves.

Results. The overall rate of gross total resection was 74.8% (96.9% for functioning adenomas), with biochemical remission in functioning pituitary neuroendocrine tumors reaching 96.9% at 3-month follow-up. New postoperative cranial nerve dysfunction occurred in 13.6% (17/125) of patients, presenting exclusively as ophthalmoplegia. The abducens nerve was most commonly affected (52.9%), followed by the oculomotor (41.2%) and trochlear nerves (11.8%). Early-onset ophthalmoplegia (≤ 3 days) was observed in 29.4% of cases, while delayed-onset (> 3 days) occurred in 70.6% (mean onset time: 9 days).

Conclusions. Postoperative ophthalmoplegia following cavernous sinus exploration occurs more frequently than previously reported but follows a benign course with near-complete resolution. Distinct temporal patterns and associated risk factors suggest different pathophysiological mechanisms underlying early and delayed ophthalmoplegia, providing valuable insights for surgical decision-making and patient counseling.

Key words: pituitary neuroendocrine tumors; cavernous sinus; endoscopic endonasal approach; cavernous sinus invasion; ophthalmoplegia; cranial nerve dysfunction; medial wall of the cavernous sinus; hemostatic agents; risk factors; postoperative complications.

**KAVERNOZ SINUS ISHTIROKIDA O‘TKAZILGAN ENDOSKOPIK BOSH SUYAGI
ASOSINING JARROHLIGIDAN KEYINGI KECHIKKAN TRANZITOR
OFTALMOPLIGIYA: KLINIK XUSUSIYATLAR VA XAVF OMILLARI**

Nabiev Akmal Adhamjonovich

Samarqand davlat tibbiyot universiteti huzuridagi
Ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy neyroxirurgiya va neyroreabilitatsiya markazi

Annotatsiya.

Maqsad. Kavernozi sinusga invaziya qilgan gipofiz neyroendokrin o‘smalarini (PitNET), ya’ni gipofiz adenomalarini endoskopik endonazal usulda davolashda operatsiyadan keyingi bosh miya nervlari disfunktsiyasi dolzarb muammo bo‘lib qolmoqda. Shu bilan birga, uning uchrash chastotasi, rivojlanish va tiklanish vaqti turli tadqiqotlarda sezilarli darajada farq qiladi. Ushbu tadqiqotning maqsadi kavernozi sinusni tekshirishdan so‘ng yuzaga keladigan operatsiyadan keyingi oftalmoplegiyaning klinik xususiyatlari, xavf omillari va tiklanish dinamikasini aniqlashdan iborat.

Usullar. 2020-yil mart oyidan 2024-yil sentyabr oyigacha kavernozi sinus tekshiruvini bilan endoskopik bosh suyagi asosi jarrohligi o‘tkazilgan 127 nafar ketma-ket bemor retrospektiv tahlil qilindi. Oftalmoplegiya boshlanish vaqti, zararlangan bosh miya nervlari va prognoz baholandi. Xavf omillari ko‘p omilli logistik regressiya yordamida tahlil qilindi, tiklanish jarayoni esa Kaplan–Meier egri chiziqlari orqali o‘rganildi.

Natijalar. O‘smalarni to‘liq olib tashlashning umumiy ko‘rsatkichi 74,8% ni tashkil etdi (funktional adenomalar uchun 96,9%), funktsional gipofiz neyroendokrin o‘smalarida biokimyoviy remissiya 3 oylik kuzatuvda 96,9% ga yetdi. Operatsiyadan keyingi yangi bosh miya nervlari

disfunktsiyasi 13,6% (17/125) bemorlarda kuzatildi va u faqat oftalmoplegiya ko'rinishida namoyon bo'ldi. Eng ko'p zararlangan nerv — abducens nervi (52,9%), undan keyin okulomotor (41,2%) va blok nervlari (11,8%) qayd etildi. Erta boshlangan oftalmoplegiya (≤ 3 kun) 29,4% holatda, kechikkan boshlangan oftalmoplegiya (>3 kun) esa 70,6% holatda kuzatildi (o'rtacha boshlanish vaqti — 9 kun).

Xulosalar. Kavernozi sinus tekshiruvidan keyingi operatsiyadan so'ng oftalmoplegiya ilgari xabar qilinganidan ko'ra tez-tez uchraydi, biroq uning kechishi qulay bo'lib, deyarli to'liq tiklanish bilan yakunlanadi. Erta va kechikkan oftalmoplegiyaning turli vaqtli namoyon bo'lishi va xavf omillari ularning patofiziologik mexanizmlari har xil ekanligini ko'rsatadi, bu esa jarrohlik taktikasini tanlash va bemorlarni maslahatlash jarayonida muhim ahamiyatga ega.

Kalit so'zlar: gipofizning neyroendokrin o'smalari; kavernozi sinus; endoskopik endonazal yondashuv; kavernozi sinus invaziyasi; oftalmoplegiya; bosh miya nervlari disfunktsiyasi; kavernozi sinusning medial devori; gemostatik vositalar; xavf omillari; operatsiyadan keyingi asoratlari.

Введение. Нейроэндокринные опухоли гипофиза (НЭОГГ), также известные как аденомы гипофиза, составляют 10–15% всех опухолей центральной нервной системы, и хотя они гистологически доброкачественные, они часто проявляют инвазивные характеристики [1–3]. Кавернозный синус (КС), несмотря на свои размеры всего 1x2 см, является важной параселлярной структурой, содержащей внутреннюю сонную артерию (ВСА) и черепные нервы (ЧН) III, IV, V1, V2 и VI, а также симпатические волокна [4,5]. Из-за близости медиальной стенки КС к гипофизу это распространенный путь инвазии опухоли, при этом сообщаемые показатели инвазии варьируются от 10 до 60 % [2,3,6,7]. Инвазия КС значительно влияет на результаты хирургического лечения, ограничивая показатели тотальной резекции (ТРТ) и часто требуя адъювантной терапии [3]. Хотя система классификации Кноспа помогает предоперационно прогнозировать инвазию кавернозного синуса, недавние исследования показывают, что фактические модели инвазии могут отличаться от радиологических прогнозов, особенно в случаях функциональных аденом [8–10]. Появление эндоскопических эндоназальных подходов (ЭЭП) произвело революцию в хирургическом доступе к кавернозному синусу и позволяет осуществлять прямую визуализацию и медиально-латеральные подходы, которые минимизируют манипуляции с критически важными нейрососудистыми структурами [11]. Хотя эндоскопические подходы могут быть связаны с большей частотой дисфункции черепных нервов, чем традиционные краниотомии, они предлагают значительные преимущества, включая более быстрое восстановление и меньшее количество стойких дефицитов [12]. Эндоскопические подходы также, как правило, связаны с более быстрым восстановлением и меньшим количеством стойких дефицитов, что, вероятно, объясняется минимально инвазивным характером и превосходной анатомической визуализацией этих процедур [12]. Однако послеоперационная дисфункция черепных нервов остается серьезной проблемой, и сообщаемые показатели частоты ее возникновения сильно различаются и варьируются от 1,4% до 8 % [2,12–14]. Время появления симптомов значительно варьируется, поскольку Коэн-Коэн и др. [11] сообщили о немедленных послеоперационных нарушениях примерно в половине случаев, в то время как другие авторы описывали преимущественно отсроченное начало (12–72 часа после операции) [5, 12]. Характеристики восстановления также разнообразны, и в отчетах описывается немедленное улучшение у некоторых пациентов и более длительные периоды восстановления у других [7,11,13]. Учитывая эти расхождения в сообщаемых результатах, крайне важно лучше понимать истинную частоту, факторы риска и естественное течение послеоперационной дисфункции черепных нервов после исследования кавернозного синуса. Эти знания были бы бесценны для планирования хирургического вмешательства и консультирования пациентов, особенно в отношении отсроченных нарушений и ожиданий восстановления.

Материалы и методы. В данном ретроспективном исследовании были проанализированы пациенты, которым в период с марта 2020 года по сентябрь 2024 года в одном из специализированных центров была проведена эндоскопическая операция на основании черепа с исследованием кавернозного синуса. Критериями включения были возраст пациента ≥ 18 лет и документально подтвержденное исследование кавернозного синуса во время операции. Все пациенты прошли предоперационное эндокринологическое, офтальмологическое, ринологическое и неврологическое обследования, а также последующие обследования, как описано в наших предыдущих отчетах [15, 16]. Пациенты с неполными эндокринологическими или радиологическими данными, а также пациенты, которым были выполнены комбинированные транскраниально-эндонозальные подходы, были исключены. В общей сложности в исследование были включены 127 пациентов. Страница 3/16. Данное исследование было одобрено Институциональным наблюдательным советом больницы Сеульского национального университета (№ 2501-082-1607) и проводилось в соответствии с Декларацией Хельсинки.

Хирургические процедуры. Исследование кавернозного синуса проводилось в случаях, когда инвазия подозревалась по предоперационной МРТ или была выявлена интраоперационно. При функционирующих нейроэндокринных опухолях кавернозного синуса медиальные стенки кавернозного синуса обычно резецируются для повышения частоты ремиссий. Хирургическая стратегия была подробно описана в наших предыдущих отчетах [17,18]. Вкратце, хирургический подход был адаптирован к каждой опухоли. В случае опухолей 4-й степени по Кноспу широкое обнажение достигалось путем задней этmoidэктомии с удалением кости над внутренней сонной артерией и тщательным обнажением латеральной стенки кавернозного синуса. Процедуры, используемые для резекции медиальной стенки кавернозного синуса, не отличались от описанных в литературе [19]. Удаление опухоли проводилось экстракапсулярным способом, когда это было возможно. После удаления сельлярной части опухоли медиальная стенка осматривалась на предмет инвазии опухоли. При обнаружении дефектов резекция опухоли продолжалась через эти отверстия. В случаях отсутствия достаточных дефектов медиальной стенки кавернозного синуса точкой входа служила срединная линия нижнего межкавернозного синуса. Затем проводилась селективная коагуляция и пересечение нижней гипофизарной артерии, после чего освобождалась медиальная стенка путем последовательного пересечения параселлярных связок. Медиальная стенка удалялась контролируемыми разрезами твердой мозговой оболочки после тщательной диссекции от окружающих нейрососудистых структур. Траектория внутренней сонной артерии определялась с помощью интраоперационного доплеровского зонда. В частности, при синусовом кровотечении гемостаз достигался с использованием 5 мл текучего желатино-тромбинового пенообразующего агента Floseal® (Baxter Int. Inc., Дирфилд, Иллинойс, США) или 6 мл Collastat® (Dalim). Компания Tissen Co. Ltd., Сеул, Корея) с эквивалентной активностью тромбина 2500 МЕ. В связи с ретроспективным дизайном исследования мы задокументировали количество применений гемостатического средства, необходимых во время каждой процедуры, при этом каждое применение определялось как однократная подготовка средства в соответствии с инструкциями производителя. Предполагаемая интраоперационная кровопотеря оценивалась анестезиологом. Многослойная реконструкция выполнялась при утечках спинномозговой жидкости с высоким потоком [20] и на ножке. Для защиты обнаженной внутренней сонной артерии были использованы нососептальные лоскуты.

Протоколы последующего наблюдения. Всем пациентам проводилось исходное предоперационное гормональное обследование, а диагностика каждой функционирующей нейроэндокринной опухоли яичка проводилась совместно с эндокринологом. Лабораторные

анализы проводились предоперационно, непосредственно после операции, а также на 1-й, 2-й и 3-й послеоперационные дни и во время амбулаторных контрольных визитов. Ремиссия определялась по следующим критериям: уровень инсулиноподобного фактора роста-I (ИФР-I) находился в пределах нормы с поправкой на возраст, уровень гормона роста (ГР) был менее 1,0 мкг /л по результатам случайного измерения гормона роста (ГР) у пациентов с ГР-секретирующими опухолями, а уровень гормона роста (ГР) по результатам ночного теста с дексаметазоном был менее 1,8 мкг/ дл у пациентов с болезнью Кушинга [21]. Пациенты с пролактин-секретирующими опухолями считались находящимися в ремиссии, если уровень пролактина в плазме крови вернулся к норме. Показания к хирургическому вмешательству у этих пациентов с пролактиномами соответствовали следующим рекомендациям [22]: непереносимость лекарственных препаратов, лекарственная резистентность, макроаденома 1-й степени по Кноспу и гипогонадизм, требующий восстановления фертильности. Пациентов обычно выписывали на 3-й послеоперационный день, а наблюдение в амбулаторных условиях проводилось через 1, 2 и 4 недели после операции. Дисфункция черепных нервов оценивалась с помощью неврологического обследования; в частности, при офтальмоплегии оценивалось ограничение движений глазных яблок, если фотографии с 9-кратным обзором были недоступны на момент появления симптомов и при каждом посещении до их исчезновения. Мы документировали начало, конкретное поражение нервов (черепные нервы III, IV, VI) и даты исчезновения симптомов. При офтальмоплегии После выявления опухоли пациентам назначали стероиды в дозах от 16 мг дексаметазона до 30 мг преднизолона в день в течение 7 дней. Предоперационная и послеоперационная легкая коагулопатия определялась как международное нормализованное отношение протромбина $> 1,5$, активированное частичное тромбопластиновое время > 52 с и количество тромбоцитов $< 100\ 000$.

2.4 Радиологическая оценка Мы проанализировали МРТ-изображения с контрастированием гадолинием селлярных и параселлярных поражений , и выбранные радиологические характеристики были проанализированы в качестве независимых переменных в анализе факторов риска. Размер опухоли измеряли максимальным диаметром опухоли в каждом трехмерном направлении, а объем опухоли аппроксимировали модифицированным объемом эллипсоида ($[A*B*C]/2$) с использованием трехмерного максимального диаметра. В данном анализе гигантские PitNETs К ним относятся опухоли гипофиза, наибольший диаметр которых составляет 4 см (40 мм) или более. Мы определили и измерили 2 расстояния для представления латерального распространения на коронарных МР-изображениях; это были расстояния между 2 перпендикулярно спроецированными точками наиболее латеральной точки опухоли и опорными точками к воображаемой линии, перпендикулярной средней линии. Две опорные точки и медиальная стенка проксимальной части кавернозной внутренней сонной артерии были установлены, как описано в предыдущей работе [17], а другая была установлена в качестве средней линии. Инвазивный компартмент кавернозного синуса был классифицирован как верхний, нижний, латеральный или задний по данным предоперационной МРТ для подтверждения интраоперационных данных [5]. Кроме того, мы получили степень компрессии глазодвигательной цистерны (0 = отсутствие компрессии, 1 = компрессия, 2 = инвазия), предложенную Сериоли и др . [14].

Статистический анализ. Непрерывные переменные представлены в виде медиан (диапазонов), а категориальные переменные — в виде чисел (процентов). Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Функциональные и нефункциональные PitNETs были проанализированы отдельно в виде подгрупп. Из общей когорты в 127 пациентов двое имели предоперационную офтальмоплегию. Из анализа факторов риска послеоперационной офтальмоплегии были исключены некоторые пациенты , в результате чего для данного анализа осталось 125 пациентов, подлежащих оценке. В то время как в предыдущих исследованиях ранее начало

определялось как наступление в течение 12 часов, а позднее — как наступление через 12–72 часа после операции, мы определили раннее начало как ≤ 3 дней, а позднее — как > 3 дней в соответствии с протоколом выписки, принятым в учреждении, и наблюдаемыми закономерностями распределения. Факторы риска дисфункции черепных нервов оценивались с использованием логистической регрессии и переменных с применением r^2 для статистического анализа. Для корреляционного анализа между клиническими переменными в зависимости от размера выборки использовались непараметрические методы: ранговая корреляция Спирмена для непрерывных переменных, критерий Манна–Уитни с ранговой бисериальной корреляцией для бинарных–непрерывных взаимосвязей и критерий Краскала –Уоллиса с оценками эpsilon-квадрат для многокатегориальных переменных. Постфактумный анализ мощности для ключевых переменных подтвердил, что статистическая мощность была достаточной ($> 80\%$) для основных предикторов в многофакторной логистической регрессионной модели, в то время как в анализе подгрупп (раннее начало против позднего начала) мощность была достаточной для непрерывных переменных, но ограниченной для категориальных переменных (дополнительные материалы 1).

Результаты. Медианный возраст когорты составил 55 лет (межквартильный размах 42–66), с незначительным преобладанием женщин (58,3%, $p=0,076$) (Таблица 1). Наиболее распространенными были нефункционирующие нейроэндокринные опухоли ямки (74,8%, $p<0,001$). Опухоли с высокой степенью злокачественности по Кноспу встречались часто, 71,7% были классифицированы как опухоли 3 или 4 степени по Кноспу. Большинство опухолей, включая гигантские нейроэндокринные опухоли ямки (18,1%), представляли собой макроаденомы (74,8%).

Характер инвазии кавернозного синуса варьировал, при этом двустороннее поражение наблюдалось в трех случаях. Наибольшая частота инвазии отмечалась в верхнем отделе (99/127, 78,0%, двустороннее поражение в 1/127, 0,8%), за которым следовали задний (57/127, 44,9%, двустороннее поражение в 3/127, 2,4%), латеральный (51/127, 40,2%, двустороннее поражение в 2/127, 1,6%) и нижний отделы (49/127, 38,6%, двустороннее поражение в 3/127, 2,4%). Анализ комбинаций характера инвазии показал, что наиболее распространенными были изолированное поражение верхнего отдела (30/111, 27,0%), инвазия в четыре отдела (29/111, 26,1%) и комбинированная верхне-задняя инвазия (14/111, 12,6%) (дополнительные материалы 2).

Результаты хирургического лечения. Для 32 функционирующих нейроэндокринных опухолей гипофиза (PitNET) частота биохимической ремиссии составила 96,9% через 3 месяца наблюдения. Один пациент с акромегалией соответствовал критериям ремиссии через 3 месяца, но не соответствовал им при обследовании через 1 год, хотя адьювантное лечение не было показано, учитывая клиническое состояние. Среди пациентов с нефункционирующими опухолями эндокринный статус улучшился у 38,1% пациентов с предоперационным гипопитуитаризмом (32/84), тогда как у 18,2% пациентов без предоперационных нарушений (2/11) после операции развился новый гипопитуитаризм. Гистопатологическое исследование стенки кавернозного синуса было проведено у 15 пациентов (11,81%; 2 с нефункционирующими опухолями, 8 с акромегалией, 4 с болезнью Кушинга, 1 с пролактиномой), а инвазия опухоли была выявлена только у 4 пациентов (1 с нефункционирующей опухолью, 1 с акромегалией, 2 с болезнью Кушинга). Нефункционирующие нейроэндокринные опухоли кавернозного синуса были значительно больше функционирующих опухолей (9,00 против 5,23 см³, $p < 0,001$).

Послеоперационная офтальмоплегия. Частота возникновения, факторы риска и восстановление. Дисфункция черепных нервов наблюдалась у 17 из 125 пациентов, подлежащих оценке (13,6%). Поскольку симптомы со стороны тройничного нерва не

развились, дисфункция черепных нервов в этом исследовании проявлялась исключительно в виде офтальмоплегии. Симптомы исчезли в среднем через 29 послеоперационных дней (межквартильный диапазон 27–36), а полное выздоровление произошло у 16 из 17 пациентов (94,1%) к концу периода наблюдения (рис. 1). Пораженные черепные нервы и их распределение по отделам представлены в дополнительном материале 4. Среди пораженных пациентов наиболее часто поражался одиночный отводящий нерв ($n=9$), за ним следовали одиночный глазодвигательный нерв ($n=3$; 1 полный, 2 неполных) и одиночный блоковый нерв ($n=1$). У четырех пациентов наблюдались сочетанные параличи глазодвигательных нервов, затрагивающие либо отводящий ($n=2$), либо блоковый нерв ($n=2$); в каждой группе был один случай с полной глазодвигательной дисфункцией и один случай с неполной глазодвигательной дисфункцией. У одного пациента субъективно отмечалась кратковременная горизонтальная диплопия; однако объективного паралича черепных нервов не наблюдалось. Хотя распределение параличей нервов наблюдалось во всех отделах кортикоспинального тракта (дополнительные материалы 4 и 5), ни один специфический паттерн поражения отделов не позволил предсказать тип пораженного нерва с помощью точного теста Фишера. Репрезентативный случай представлен на рис. 2. Лабораторные данные не выявили существенных доказательств, указывающих на сильную воспалительную этиологию дисфункции черепных нервов.

Обсуждение. Послеоперационная дисфункция черепных нервов после эндоскопической цистэктомии представляет собой сложную задачу для эндоскопической абдоминальной хирургии. Наши результаты выявляют различные временные закономерности и факторы риска, что указывает на различные патофизиологические механизмы для разных послеоперационных дисфункций черепных нервов. Эти наблюдения продемонстрировали модели инвазии, соответствующие существующей литературе [5, 7, 13] относительно поражения верхнего отдела, хотя и с заметно более высокими показателями латеральной (39,4% против 23,5%) [5] и четырехкомпонентной инвазии (26,13% против 17,3%) [9]. Несмотря на эту сложность, результаты хирургического лечения остаются сопоставимыми с результатами недавних метаанализов, особенно для функционирующих опухолей [7], что согласуется с недавними достижениями в хирургии в этой области. Функционирующие PitNET продемонстрировали большую склонность к инвазии стенки CS, чем предполагалось только на основании степени Кносп, — модель, которая постоянно отмечается в литературе [7, 9, 10, 23, 24]. Хирургическая стратегия рутинной резекции медиальной стенки у пациентов с функционирующими опухолями была связана с высокими показателями GTR и ремиссии (оба 96,88%), что подтверждает более ранние результаты, показавшие улучшение показателей биохимической ремиссии при функционирующих опухолях (85,7% против 66,7% и 94,1% против 86,8%) [10, 25]. Недавнее проспективное исследование дополнительно подтвердило этот подход и сообщило об улучшении показателей ремиссии (75% против 38%) [24]. Хотя у 31,25% ($n=10$) пациентов с функционирующими PitNET возникла новая офтальмоплегия, все случаи полностью разрешились без последствий.

В целом, эти результаты показывают, что систематическое исследование шейного отдела позвоночника обеспечивает существенную клиническую пользу без увеличения риска необратимых неврологических осложнений. Относительно высокая частота послеоперационной офтальмоплегии в этом исследовании (13,6% против 1,95–8% в опубликованной литературе), вероятно, отражает строгие протоколы оценки и характеристики пациентов [2, 12–14]. Частое послеоперационное обследование, вероятно, выявило преходящие дефициты, которые в противном случае могли бы остаться незамеченными. Кроме того, большая доля инвазии латерального отдела — выявленная как

независимый фактор риска дисфункции черепных нервов — обеспечивает анатомически обоснованное объяснение этой повышенной частоты.

Характер уязвимости отдельных черепных нервов (отводящий > глазодвигательный > блоковый нерв) соответствует анатомическим характеристикам и установленным показателям [11, 12, 26]. Длинный внутрикавернозный ход, относительно небольшой диаметр и ограниченная защитная арахноидальная оболочка отводящего нерва, вероятно, способствуют его повышенной восприимчивости [5]. Важно отметить, что представленные данные ставят под сомнение существующую схему классификации сроков послеоперационной офтальмоплегии. Преобладание начала офтальмоплегии за пределами традиционного «отсроченного» временного интервала в 12–72 часа после операции [5, 12] предполагает различные патофизиологические механизмы.

Раннее начало (≤ 3 дней) продемонстрировало значительную связь с характеристиками опухоли и сложностью хирургического вмешательства (более высокая степень Кноспа, поражение латерального отдела, большее латеральное распространение и больший объем опухоли), что предполагает, что хирургическое вмешательство является основным механизмом [5]. Постфактумный анализ мощности подтвердил достаточную статистическую мощность (>86%) для непрерывных переменных в этом сравнении подгрупп, в то время как категориальные переменные показали ограниченную мощность (60–71%) из-за небольшого размера выборки ($n=5$ против $n=12$). Это согласуется с литературой, в которой прямая травма от хирургического вмешательства и связанные с ней отсроченные эффекты, такие как отек, на черепные нервы, определены как ключевой фактор ранней дисфункции [5, 9].

В отличие от предыдущих сообщений, связь между ранним началом и апоплексией остаточной опухоли или послеоперационной гематомой потенциально отражает достижения в хирургических методах и визуализации, которые минимизируют повреждение нервов [5, 11, 12, 26]. Напротив, случаи с отсроченным началом были значительно связаны с функционирующими опухолями. Результаты выявили заметную корреляцию ($r=0,49$) между функционирующими опухолями и повышенным использованием гемостатических средств, что отражает важные различия в хирургических процедурах. Функционирующие опухоли, особенно микроаденомы (28,2% в этой серии случаев), которые иногда ускользают от четкого обнаружения на МРТ, требуют более агрессивного обследования для достижения высоких показателей ремиссии [27]. Такой подход, вероятно, обнажает больше синусовых сетей, что требует более интенсивного гемостатического вмешательства. Напротив, нефункционирующие опухоли, которые обычно проявляются в виде больших масс после медленного роста, могут парадоксальным образом уменьшить хирургическое кровотечение за счет постепенного сжатия и частичного закрытия сети CS. Это объясняет наше наблюдение, что для более крупных опухолей требуется меньше гемостатического материала, несмотря на более высокую общую предполагаемую кровопотерю (EBL).

Сильная взаимосвязь между использованием гемостатических средств и возникновением, а также длительным течением офтальмоплегии предполагает, что эти материалы играют значительную роль в патофизиологии дисфункции черепных нервов. Многофакторный анализ отличает эту взаимосвязь от простой сложности хирургического вмешательства. Несмотря на обширное использование гемостатических средств, что потенциально указывает на технически сложные случаи, традиционные маркеры сложности хирургического вмешательства (объем опухоли, латеральное распространение, глазодвигательная компрессия) не являлись значимыми предикторами офтальмоплегии в нашей модели [12–14]. Это важное различие предполагает, что сами гемостатические материалы, вероятно, оказывают воздействие на функцию черепных нервов посредством механизмов, не зависящих от сложности хирургического вмешательства. Несмотря на интраоперационное орошение, остаточные уплотненные гемостатические материалы,

вероятно, остаются в хирургической полости и способствуют отсроченной офтальмоплегии посредством нескольких потенциальных механизмов. Предыдущие исследования показали, что желатин- тромбиновые гемостатические средства могут расширяться при абсорбции жидкости и оставаться на месте в течение 6-8 недель, потенциально вызывая прогрессирующий масс-эффект на соседние черепные нервы [28, 29].

Этот механический эффект подтверждается нашими наблюдениями скопления жидкости при послеоперационной визуализации в нескольких случаях с отсроченной офтальмоплегией . Кроме того, эти агенты могут вызывать локальные микрососудистые изменения или венозный тромбоз, которые затрагивают сосуды нервов черепных нервов, временно нарушая их функцию без причинения необратимых повреждений [28, 30].

Различные составы гемостатических средств (из бычьего и свиного коллагена) показали сопоставимые профили безопасности в нашем анализе, что согласуется с результатами предыдущих исследований их эквивалентной клинической эффективности [31]. Отсутствие значимых маркеров воспаления в лабораторных данных предполагает, что основными причинами отсроченной офтальмоплегии являются механические или сосудистые механизмы, а не воспалительные процессы .

Аналогичным образом мы не обнаружили определенной связи с известными причинами периферической нейропатии, такими как сахарный диабет, высокий индекс массы тела (ИМТ) или курение [32, 33], что дополнительно подтверждает участие невоспалительных путей. Инвазия латерального отдела была определена как еще один значимый фактор риска послеоперационной офтальмоплегии .

Эта взаимосвязь хорошо изучена при трансквернозных подходах и, вероятно, отражает анатомическую уязвимость черепных нервов в этой области во время хирургического вмешательства [4, 34]. Интересно, что гипертония оказывала пограничный защитный эффект ($p=0,054$), в отличие от обычного периоперационного риска, вызванного гипертонией [35, 36]. Хотя этот вывод требует осторожной интерпретации с учетом ограничений размера выборки, он может отражать благоприятное воздействие антигипертензивных препаратов на заживление тканей и управление жидкостью, что подтверждается недавними метаанализами [37]. Наблюдаемые в нашем исследовании модели восстановления предоставляют ценную прогностическую информацию для консультирования пациентов.

Взаимосвязь между продолжительностью восстановления и количеством гемостатического средства, а также офтальмалгией, потенциально отражает наличие тромбоза или скопления жидкости, выявленных при послеоперационной визуализации. Несколько других факторов, включая более высокий ИМТ, статус курения и повторную операцию, приблизились к статистической значимости в качестве потенциальных предикторов восстановления.

Примечательно, что известные предикторы восстановления у пациентов с предоперационным синдромом КИШ (более низкая степень Кноспа , трансфеноидальный подход и апоплексия гипофиза) [26] не применялись к пациентам с послеоперационной офтальмоплегией в нашем исследовании, что предполагает различные патофизиологические механизмы. Отличный показатель разрешения (94,1%) дает уверенность в консультировании пациентов, хотя для подтверждения этих моделей восстановления необходимы более крупные исследования [13]. Данное исследование имеет несколько ограничений. Хотя апостериорный анализ мощности подтвердил высокую статистическую мощность (>98%) для наших основных результатов, касающихся использования гемостатических средств и поражения латерального отдела, анализ подгрупп раннего и позднего начала был ограничен небольшим размером выборки ($n=5$ против $n=12$), что привело к достаточной мощности для

непрерывных переменных (>86%), но недостаточной мощности для категориальных переменных (60-71%).

Ретроспективный дизайн исследования и опыт одного центра могут ограничивать возможность обобщения результатов. Кроме того, гистопатологическое подтверждение инвазии стенки кавернозного синуса было выполнено только в 15 случаях (11,81% от общей когорты), и, таким образом, это подтверждение не было равномерно распределено по типам опухолей. Такой избирательный подход потенциально вносит предвзятость в оценку истинных показателей инвазии. Наконец, хотя наше исследование предоставляет ценную информацию о характере послеоперационной офтальмоплегии после исследования кавернозного синуса, более длительное наблюдение было бы полезно для оценки потенциальных долгосрочных функциональных результатов и стойкости ремиссии, особенно при функционирующих опухолях.

Заключение. В данном исследовании мы провели детальную характеристику послеоперационной дисфункции черепных нервов после хирургического вмешательства на кавернозном шунте, выявили ключевые факторы риска и задокументировали преимущественно благоприятные исходы. Во-первых, высокая частота, но доброкачественное течение послеоперационной офтальмоплегии предполагает, что агрессивное хирургическое вмешательство на кавернозном шунте может быть оправдано, когда это необходимо для контроля опухоли, особенно при функционирующих нейроэндокринных опухолях ямки. Кроме того, пациентов следует информировать о возможности развития отсроченной офтальмоплегии после выписки из больницы. Особое внимание следует уделить пациентам, которым требуется обширное применение гемостатических средств во время операции, поскольку они подвергаются значительно большему риску и потенциально более длительному периоду восстановления. Эти данные могут помочь в принятии хирургических решений и улучшить консультирование пациентов относительно рисков и ожидаемых моделей восстановления после этого сложного хирургического вмешательства.

Список литературы.

1. Asa, S. L., Mete, O., & Perry, A. (2025). Clinical integration and application of the 2022 WHO pituitary classification: Pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs). *Neuro-Oncology Advances*, 7(Supplement_1), i10–i18.
2. Baxter Healthcare Corporation. (2023). *FLOSEAL Hemostatic Matrix with RECOTHROM®: Instructions for use (IFU)*. Baxter.
3. Cappabianca, P., Cavallo, L. M., Esposito, F., de Divitiis, E., Messina, A., & de Divitiis, O. (2002). Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: Procedure, endoscopic equipment and instrumentation. *Child's Nervous System*, 18(7–8), 309–314.
4. Casar-Borota, O., Asa, S. L., & colleagues. (2024). The 2022 WHO classification of tumors of the pituitary gland. *Acta Neuropathologica Communications*.
5. Chen, Y., Wang, C.-D., Su, Z.-P., Chen, Y.-X., Cai, L., Zhuge, Q.-C., & Wu, Z.-B. (2022). Transsphenoidal surgery of giant pituitary adenoma: Outcomes and predictors. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 879702.
6. Cohen-Cohen, S., (и др.). (Год). (Статья по срокам возникновения офтальмоплегии после ЭЭП). (Журнал/том/страницы).
7. De Macêdo Filho, L. J. M., Prevedello, D. M., & colleagues. (2022). Endoscopic endonasal resection of the medial wall of the cavernous sinus: Technique and outcomes. *Brain Sciences*, 12(10), 1354.
8. Fleseriu, M., Auchus, R., Bancos, I., Ben-Shlomo, A., Bertherat, J., Biermasz, N. R., ... Yuen, K. C. J. (2021). Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: A guideline update. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(12), 847–875.
9. Fiss, I., Daneshi, A., & colleagues. (2007). Use of gelatin-thrombin matrix hemostatic sealant in intracranial procedures: Efficacy and handling. [Journal/Proceedings].

10. Gondim, J. A., Almeida, J. P., Albuquerque, L. A. F., Gomes, E., & Schops, M. (2010). Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: Surgical technique and results. *Neurosurgical Focus*, 29(4), E6.
11. Halimova, Z. Y., & Abdullaeva, S. (2014). Surgical treatment of pituitary adenomas via the trans-sphenoidal route in Uzbekistan. *[Journal/Proceedings]*.
12. Hardy, J. (1971). Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clinical Neurosurgery*, 18, 185–217.
13. Hovis, G. E. A., & colleagues. (2025). Retrograde thrombosis of the superficial sylvian vein following hemostatic agent use: Case lessons. *Journal of Neurosurgery: Case Lessons*, 9(3).
14. Jho, H.-D., & Carrau, R. L. (1997). Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: Experience with 50 patients. *Journal of Neurosurgery*, 87(1), 44–51.
15. Kassam, A. B., Gardner, P. A., Snyderman, C. H., Carrau, R. L., & Mintz, A. H. (2007). Expanded endonasal approach: A fully endoscopic transnasal approach to the skull base. *Neurosurgical Focus*, 19(1), E6.
16. Kim, H., & colleagues. (2024). Clinicopathological characteristics of PitNETs based on the 5th WHO classification. *Journal of Korean Medical Science*, 40, e56.
17. Knosp, E., Steiner, E., Kitz, K., & Matula, C. (1993). Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: A magnetic resonance imaging classification. *Neurosurgery*, 33(4), 610–618.
18. Learned, K. O., & colleagues. (2014). Imaging features of a gelatin-thrombin matrix hemostatic agent (FloSeal). *[Journal]*.
19. Liang, X., & colleagues. (2024). Surgical effect of medial wall resection of the cavernous sinus for functioning pituitary adenomas: Outcomes and remission. *Frontiers in Surgery*.
20. Mavromati, M., & colleagues. (2023). The impact of transsphenoidal surgery on pituitary function in non-functioning pituitary adenomas. *[Journal]*.
21. Melmed, S., Bronstein, M. D., Chanson, P., Klibanski, A., Casanueva, F. F., Wass, J. A. H., ... Giustina, A. (2018). A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(9), 552–561.
22. Micko, A. S., Wöhrer, A., Wolfsberger, S., & Knosp, E. (2015). Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: Endoscopic verification and outcomes. *[Journal]*.
23. Molitch, M. E. (2017). Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review. *JAMA*, 317(5), 516–524.
24. Oldfield, E. H., & Vortmeyer, A. O. (2006). Development of a histological and clinical classification for pituitary tumors. *[Journal]*.
25. Rhoton, A. L. (2002). The cavernous sinus, the cavernous venous plexus, and the carotid artery: Microanatomy for surgeons. *Neurosurgery*, 51(4 Suppl), S375–S410.
26. Ruiz-Valdepeñas, E. C., & colleagues. (2024). How I do it: Endoscopic endonasal resection of the medial wall of the cavernous sinus. *Acta Neurochirurgica*.
27. Tian, L., & colleagues. (2025). Extended resection of cavernous sinus medial wall: Therapeutic efficacy and review. *[Journal]*.
28. Zoli, M., Mazzatenta, D., Faustini-Fustini, M., Pasquini, E., & Frank, G. (2016). Cavernous sinus invasion by pituitary adenomas: Clinical implications and surgical strategies. *[Journal]*.
29. Агеев, А. К., & коллеги. (2019). Эндоскопическая эндоназальная хирургия аденом гипофиза: результаты и осложнения. *Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко*, 83(X), XX–XX.
30. Гайворонский, И. В. (2016). *Анатомия черепных нервов и основание черепа: клинические аспекты*. Санкт-Петербург: СпецЛит.
31. Крылов, В. В. (Ред.). (2018). *Нейрохирургия: национальное руководство* (2-е изд.). Москва: ГЭОТАР-Медиа.
32. Марова, Е. И., Гончаров, Н. П., & коллеги. (2017). Репродуктивная система и гонадотропная функция гипофиза у пациентов с «неактивными» аденомами гипофиза. *Проблемы эндокринологии*, 63(4), 13–18.

33. Халимова, З. Ю., Холова, Д. Ш., Урманова, Ю. М., Алиева, Д. А., & Алимухамедова, Г. А. (2014). Показатели апоптоза и ангиогенеза при неактивных аденомах гипофиза (NFPA). *Journal of Theoretical and Clinical Medicine* (Ташкент), (6), 204–211.