



Центральный несахарный диабет вследствие нейрогипофизита в периоде реконвалесценции после перенесенной COVID-19: представление клинического случая и обзор литературы

Старостина Е. А., Драчук Е. С., Пржиялковская Е. Г., Платонова Н. М., Трошина Е. А.

ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ.

В настоящее время имеется значительное количество исследований, посвященных влиянию SARS-CoV-2 на органы эндокринной системы. Однако данные, относящиеся к патологическим изменениям гипоталамо-гипофизарной системы в контексте COVID-19, остаются ограниченными. Гипофизит – общее понятие, охватывающее разнообразные воспалительные заболевания, поражающие гипофиз и приводящие к структурным изменениям в гипоталамо-гипофизарной оси и различным уровням гормональной недостаточности в передней и/или задней доле гипофиза.

В данной работе представлен клинический случай развития центрального несахарного диабета вследствие нейрогипофизита, проявившегося через два месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19). Наша работа способствует расширению знаний о редком, но потенциально возможном последствии новой коронавирусной инфекции, что имеет важное значение в свете высокой распространенности инфекции COVID-19.

Ключевые слова: Гипофизит; нейрогипофизит, SARS-CoV-2; COVID-19; центральный несахарный диабет

Для цитирования: Старостина Е. А., Драчук Е. С., Пржиялковская Е. Г., Платонова Н. М., Трошина Е. А. Центральный несахарный диабет вследствие нейрогипофизита в периоде реконвалесценции после перенесенной COVID-19: представление клинического случая и обзор литературы. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 82–88. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-31

Developing central diabetes insipidus following neurohypophysitis during the convalescent period after recovering from covid-19: presentation of a clinical case and literature review

Evgenia A. Starostina, Elizaveta S. Drachuk, Elena G. Przhiyalkovskaya, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology research centre.

Currently, there is a substantial body of research dedicated to exploring the impact of SARS-CoV-2 on the endocrine system. However, information regarding pathological changes in the hypothalamo-pituitary system in the context of COVID-19 remains limited. Hypophysitis is a general term encompassing various inflammatory conditions affecting the pituitary gland, leading to structural alterations in the hypothalamo-pituitary axis and various levels of hormonal deficiencies in the anterior and/or posterior pituitary.

This paper presents a clinical case of central diabetes insipidus resulting from neurohypophysitis, manifested two months after recovering from the novel coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19). Our study contributes to expanding knowledge about a rare but potentially consequential outcome of the novel coronavirus infection, which holds significance given the global prevalence of COVID-19. The unexpected consequences of SARS-CoV-2 infection contribute to maintaining caution among medical professionals and stimulate interest in scientific research.

Key words: Hypophysitis; neurohypophysitis; SARS-CoV-2; COVID-19; central diabetes insipidus

For citation: Evgenia A. Starostina, Elizaveta S. Drachuk, Elena G. Przhiyalkovskaya, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina. Developing central diabetes insipidus following neurohypophysitis during the convalescent period after recovering from covid-19: presentation of a clinical case and literature review. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 82–88. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-31

Актуальность

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 оказала существенное влияние на мировое здравоохранение и представляет серьезное испытание для современной медицинской науки. Очевидно, что последствия перенесенной инфекции остаются заметными и после выздоровления. Согласно последним медицинским данным, ежедневно появляется растущее количество доказательств экстралегочных проявлений COVID-19 и потенциальных осложнений перенесенного инфекционного заболевания, включая нейроэндокринные нарушения. Случаи развития гипофизита вследствие COVID-19 – редкого воспалительного заболевания гипофиза, характеризующегося неопухолевой инфильтрацией ткани гипофиза и нарушением его функций – представляют собой уникальное явление, привлекающее особое внимание научного сообщества [1].

Уникальность каждого клинического случая, посвященного развитию гипофизита в периоде реконвалесценции после перенесенной инфекции, заключается в его вкладе в более глубокое понимание отдаленных последствий новой коронавирусной инфекции. Кроме того, следует отметить практическую значимость данных публикаций для медицинских специалистов, работающих с пациентами, перенесшими COVID-19. Раннее выявление гипофизита может значительно повысить качество жизни пациентов и снизить вероятность развития потенциальных осложнений.

Гипофизит: клиническая картина, классификация, диагностика и предполагаемый патогенез развития гипофизита в периоде реконвалесценции после перенесенной инфекции COVID-19.

Определение, клиническая картина и классификация гипофизитов

Гипофизит – это общий термин, охватывающий широкий спектр воспалительных заболеваний, поражающих гипофиз. Распространенность данной патологии составляет приблизительно 1 новый случай на 7–9 миллионов населения в год [1]. Воспалительные процессы могут затрагивать переднюю или заднюю долю гипофиза, а также поражать всю железу – пан-гипофизит [1]. Гипофизит, с этиологической точки зрения, подразделяется на две основные категории: первичный и вторичный. Первичный гипофизит включает аутоиммунные и другие воспалительные/инфильтративные формы, характеризующиеся изолированным поражением гипофиза неизвестной этиологии. Вторичный гипофизит развивается в ответ на системные заболевания, инфекционные и опухолевые процессы хиазмально-селлярной области, а также может быть индуцирован приемом лекарственных препаратов [2]. Гистологическая классификация включает лимфоцитарный (наиболее распространенная

форма гипофизитов), ксантоматозный, гранулематозный, некротизирующий гипофизит, IgG-4-ассоциированный, а также смешанные формы [3] Rathke's cleft cyst, germinoma and pituitary adenomas [4] granulomatous, IgG4 related and xanthomatous. We aim to present our patients with hypophysitis and compare clinical, laboratory and radiological features. Subjects and methods: We retrospectively reviewed our database of 1.293 patients diagnosed with pituitary diseases between 2010 and 2017. Twelve patients with hypophysitis were identified. Demographical data, clinical features, endocrinological dysfunction, imaging findings, treatment courses and follow-up periods were evaluated. Results: The frequency of hypophysitis was found 0.93% in all cases of the pituitary disease. Twelve patients (nine females and three males).

Классические симптомы гипофизита включают проявления, связанные с недостаточностью гормонов гипофиза. Симптомы, связанные с потерей функции передней и/или задней доли гипофиза, зависят от этиологии и степени повреждения гипофиза. При лимфоцитарном гипофизите воспалительный процесс преимущественно поражает кортикотрофы, затем гонадотрофы и тиреотрофы [5]. Головные боли наблюдаются приблизительно у половины пациентов с первичным гипофизитом, в то время как нарушения зрения вследствие вторичного гипофизита возникают у 10–30% пациентов [6] and it is often evaluated in a small case series. This study aimed to describe the diagnosis and treatment of primary LYH in a larger cohort. Design: A retrospective study of the diagnosis and treatment of primary LYH was conducted at Peking Union Medical College Hospital from 1999 to 2016. Patients: Fifty patients (28 histologically diagnosed and 22 clinically-diagnosed).

Предполагаемый патогенез развития гипофизита в периоде реконвалесценции после перенесенной инфекции COVID-19

Патогенез развития гипофизита проявляет себя в индивидуальной специфичности в каждом конкретном случае. В данной статье мы акцентируем внимание на анализе потенциальных механизмов развития гипофизита в контексте инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Рецепторы вирусов представляют собой важнейшие элементы, влияющие на патофизиологию инфекционных заболеваний. Гликопротеин S (спайк) на поверхности вируса SARS-CoV-2 выступает в качестве ключевого фактора, играющего важную роль в процессе проникновения вируса в клетки организма человека. Спайк-гликопротеин обладает способностью взаимодействовать с рецепторами, присутствующими на поверхности клеток организма, при этом ключевым игроком в патогенезе репликации коронавирусов является ангиотензин-превращающий фермент 2 типа (АПФ2) [7]. Для проникновения SARS-CoV-2 требуется праймирование S-белка клеточными протеазами, например, клеточной сериновой протеазой, что влечет

за собой расщепление S-белка и делает возможным слияние вирусной и клеточной мембран [8].

Связывание S-белка SARS-CoV-2 с АПФ2 инициирует сложные молекулярные дисрегуляции в ренин-ангиотензин-альдостерон и калликреин-кининовой системах. АПФ2 играет важную роль в уравнивании ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, которая является ключевым регулятором объема циркулирующей крови, системного сосудистого сопротивления, электролитного и кислотно-основного баланса, а также реабсорбции натрия [9]. Биологическая функция АПФ2 заключается в конверсии ангиотензина II в ангиотензин 1–7. В случае подавления активности АПФ2 во время COVID-19 происходит уменьшение способности АПФ2 к гидролизу ангиотензина II, что влечет за собой повышение концентрации ангиотензина II и его взаимодействие с рецептором ангиотензина типа 1. Что, в свою очередь, вызывает вазоконстрикцию и активацию окислительного стресса. [10]. Нарастающее содержание ангиотензина II вызывает дисфункцию эндотелия посредством активации циклооксигеназы-2, которая вовлечена в синтез вазоактивных простагландинов и активных форм кислорода [11]. Кроме того, накопление ангиотензина II стимулирует активацию других воспалительных механизмов, включая транскрипцию провоспалительных цитокинов [12].

Геномная изменчивость АПФ2 может оказывать влияние на взаимодействие этого рецептора с S-белком SARS-CoV-2, что в свою очередь может объяснить разнообразие клинических проявлений COVID-19 [13]. Высокая экспрессия АПФ2 на альвеолярных клетках легких и эпителиальных клетках тонкого кишечника подтверждает известные пути передачи вируса и отражает основное патогенное воздействие COVID-19 на дыхательную и желудочно-кишечную системы. Обнаружение АПФ2 в других тканях организма объясняет поражение различных органов-мишеней и сопутствующие плеiotропные проявления [14]. Экспрессия мРНК АПФ2 также была обнаружена в клетках гипоталамуса и гипофиза [15] 2020, the World Health Organization (WHO). Кроме того, в тканях гипофиза у пациентов, скончавшихся от COVID-19, было обнаружено наличие SARS-CoV [16]. Попадая в ткани нейрона, взаимодействие вируса с рецепторами АПФ2 может инициировать процесс циклического отпочкования вируса, что сопровождается повреждением и воспалением гипофиза. [17]»ISSN:»1948–7193»,»PMID:»32167747»,»abstract:»The recent outbreak of coronavirus infectious disease 2019 (COVID-19).

Таким образом, свойства вируса, вызывающие гипопизит у инфицированных, могут быть объяснены воздействием на ткани гипоталамуса и гипофиза, обусловленным высокой экспрессией рецепторов АПФ2. Тем не менее, теоретически воздействие SARS-CoV-2 на гипоталамо-гипофизарную ось может иметь косвенный характер через индукцию воспалительного

процесса и высвобождение провоспалительных цитокинов. Однако точный механизм этого воздействия остается неясным. Еще более важно отметить, что на данный момент не существует убедительных доказательств существования прямого механизма повреждения гипофиза SARS-CoV-2.

Диагностика и лечение

Всем пациентам при подозрении на гипопизит различной этиологии рекомендуется проводить первоначальное тестирование функции гипофиза, включающее определение уровня утреннего кортизола сыворотки крови, тиреотропного гормона, свободного тироксина, пролактина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола у женщин репродуктивного возраста, или уровень тестостерона у мужчин, инсулиноподобного фактора роста 1, а также осмоляльность плазмы или мочи, уровень натрия в сыворотке крови при подозрении на центральный несахарный диабет. Гипонатриемия может возникать при надпочечниковой недостаточности, тяжелом гипотиреозе и синдроме неадекватной секреции антидиуретического гормона, в то время как гипернатриемия может быть симптомом некомпенсированного несахарного диабета.

Инструментальным методом диагностики гипопизитов является проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с применением контрастного усиления. В 30% случаев визуализируется утолщение ножки гипофиза на снимках МРТ, в то время как у 80% пациентов можно наблюдать легкое или умеренное диффузное увеличение размеров железы [18]. Поглощение контрастного препарата обычно характеризуется высокой интенсивностью и однородностью, и лишь в редких случаях может иметь гетерогенный характер. Увеличенный гипофиз напоминает макроаденому примерно у половины пациентов с первичным гипопизитом. Другие признаки гипопизита могут включать потерю сигнала задней доли гипофиза, вызванную истощением гранул вазопрессина при нейрогипопизите [18]. На поздних стадиях заболевания гипопизит может выглядеть атрофичным, а на снимках МРТ может визуализироваться «пустое седло» [19].

Иногда стереотаксическая биопсия гипофиза может потребоваться для окончательной установки диагноза. Однако, это малоинвазивное хирургическое вмешательство выполняется только в небольшом количестве случаев, поскольку подробного сбора анамнеза, оценки клинической картины и стандартного лабораторно-инструментального обследования обычно достаточно [20].

Первый подтвержденный случай развития лимфоцитарного гипопизита после перенесенной COVID-19 был опубликован в мае 2022 года [21]. Лимфоцитарный гипопизит представляет собой редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся разруше-

нием передней доли гипофиза в результате лимфоцитарной инфильтрации. Наиболее часто встречается среди женщин на поздних сроках беременности и в послеродовом периоде. Тем не менее, недавно был представлен случай постковидного лимфоцитарного гипофизита у 18-летней женщины, госпитализированной по каналу скорой медицинской помощи с острой головной болью и головокружением после перенесенной COVID-19. COVID-19 был диагностирован за три недели до возникновения текущей на момент госпитализации клинической симптоматики. МРТ головного мозга с контрастным усилением показало диффузное увеличение размеров гипофиза с однородным накоплением контрастного препарата. Анализ спинномозговой жидкости не выявил наличия плеоцитоза. Дополнительное обследование спинномозговой жидкости не выявило антител к арбовирусному энцефалиту, вирусу простого герпеса, энтеровирусу, боррелиозу (болезни Лайма) и олигоклональных антител [21]. Воспалительные маркеры оставались в пределах нормы. В ходе гормонального обследования не было получено данных, свидетельствующих о развитии гипопитуитаризма. Дополнительное исследование на наличие первичных иммунологических нарушений показало отрицательные результаты (ревматоидный фактор, антитиреоидные, антинуклеарные, антимитохондриальные и антинейтрофильные антитела были в пределах референсных значений) [21]. Учитывая клиническую картину и результаты проведенного обследования, диагностирован лимфоцитарный гипофизит, инициирована терапия метилпреднизолоном внутривенно по 250 мг каждые 6 часов. Значительное улучшение клинических симптомов наблюдалось на третий день болезни с существенным уменьшением интенсивности головной боли. Далее пациентка была переведена на пероральные формы преднизолона в дозе 40 мг в день с рекомендациями о постепенном снижении дозы препарата. Повторная МРТ на пятый день заболевания показала полное разрешение первоначальных изменений [21].

Лечение гипофизита требует индивидуального подхода, учитывая этиологию и степень тяжести основного заболевания. Глюкокортикостероиды (ГКС) часто применяются для терапии первичного гипофизита в активной фазе заболевания. Тем не менее, часто наблюдается спонтанное разрешение воспалительного процесса в гипофизе, с последующим восстановлением его функции. У 46% пациентов с первичным гипофизитом, которым были назначены ГКС в острой фазе болезни, отмечалось только радиологическое улучшение, в то время как у трети наблюдалось восстановление функции гипофиза, преимущественно связанное с восстановлением секреции вазопрессина и адренокортикотропного гормона (АКТГ) [22]. В связи с отсутствием проведенных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) остается неясным, способствует

ли применение ГКС лучшему восстановлению функции гипофиза по сравнению с динамическим наблюдением. Ввиду широкого спектра побочных эффектов ГКС, принимая решение о лечении легких случаев первичного гипофизита, необходимо тщательно оценить риски и преимущества. Ввиду редкости данного состояния и отсутствия РКИ, конкретная дозировка, длительность терапии и даже показания для назначения ГКС остаются предметом дискуссий. В серии случаев, включающей 39 пациентов, применение пульс-терапии ГКС с последующим переводом на пероральные формы преднизолона, привело к восстановлению функции гипофиза у 86% пациентов, в сравнении с 43% пациентов из группы контроля ($P = 0,0007$) [23].

Кроме того, клиницисты должны оставаться внимательными к новым симптомам, поражающим другие органы, поскольку системные заболевания, такие как саркоидоз, IgG4-ассоциированные заболевания могут проявиться на более поздних этапах заболевания [24]. Иммуносупрессию ритуксимабом, азатиоприном или метотрексатом можно рассматривать в случаях, резистентных к ГКС [25]. Нейрохирургическое лечение может быть использовано для декомпрессии перекреста зрительных нервов и лечения ГКС-резистентных случаев, а также для подтверждения диагноза, когда требуется дополнительная ясность [5]. В случаях резистентного к лечению и рецидивирующего лимфоцитарного гипофизита, радиохирurgia может рассматриваться как альтернативный метод для контроля объема гипофиза и прекращения иммуносупрессивной терапии [26].

При динамическом наблюдении также необходимо регулярно оценивать функцию гипофиза. В случае установления стойкого гипопитуитаризма, заместительная терапия должна быть назначена по жизненным показаниям в соответствии с видом дисфункции гипофиза.

Описание клинического случая развития центрального несахарного диабета в исходе нейрогипофизита после перенесенной COVID-19

В сентябре 2023 года, 77-летняя пациентка была госпитализирована в отделение нейроэндокринологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» МЗ РФ с подозрением на несахарный диабет. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на выраженную сухость в полости рта, сухость, слезоточивость и покраснение глаз, чрезмерную жажду и учащенное мочеиспускание.

Из анамнеза известно, что указанные жалобы появились в феврале 2023 года, примерно через два месяца после перенесенной COVID-19 инфекции. COVID-19 протекал в легкой форме с максимальным повышением температуры до $37,5^{\circ}\text{C}$. Во время острого периода инфекционного заболевания назначалось симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами; применение специфической противовирусной или биологической терапии

для лечения COVID-19 не потребовалось.

При поступлении в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» МЗ РФ объем выпитой жидкости составлял 5–6 литров в сутки, суточный диурез – 6–7 литров. По результатам лабораторных исследований по месту жительства выявлено снижение осмоляльности мочи до 66 мОсм/кг, относительной плотности мочи до 1001 г/мл, натрий 140 ммоль/л, гликированный гемоглобин 6,1%.

В ходе госпитализации в отделении нейроэндокринологии проведена проба с водной депривацией, по результатам которой выявлено снижение осмоляльности мочи до 88 мОсм/кг и плазмы до 301 мОсм/кг. Результаты представлены в таблице 1. В ходе проведения пробы с водной депривацией был зафиксирован эпизод гипертонического криза, сопровождающийся значительным повышением артериального давления до 200/120 мм рт. ст., в результате чего проба была прекращена.

На следующие сутки госпитализации проведена инфузионная проба с гипертоническим (3%) раствором, в ходе которой зафиксирована гипернатриемия до 150 ммоль/л, повышение осмоляльности мочи максимально до 109 мОсм/кг, что подтверждает наличие несахарного диабета у пациентки с полиурией и полидипсией (таблица 2).

С целью дифференциальной диагностики форм несахарного диабета центрального и нефрогенного генеза пациентке проведена проба с 0,1 мг десмопрессина, по результатам которой отмечается прирост осмоляльности мочи в первой порции более 50% (через 2 часа – 246 мОсм/кг, через 4 часа – 343 мОсм/кг), что соответствует центральному генезу (таблица 3).

При гормональном исследовании нарушение функции аденогипофиза. На МРТ гипофиза с кон-

трастным усилением визуализировано утолщение воронки гипофиза максимально до 5 мм в области основания и средней трети (рисунок 1), а также отсутствие типичного сигнала от задней доли гипофиза (рисунок 2). При контрастном усилении аденогипофиз накапливает контрастный препарат интенсивно и неоднородно, отмечается интенсивное накопление контрастного вещества воронкой.

В отделении инициирована постоянная терапия десмопрессином по 0,1 мг три раза в сутки. В результате проводимого лечения отмечается устранение жалоб на интенсивную жажду и нормализация суточного диуреза (1500 мл в сутки).

По результатам госпитализации, учитывая результаты проведенных проб и МР-картины гипофизита, установлен диагноз центрального несахарного диабета вследствие нейрогипофизита после перенесенной COVID-19. Пациентка была выписана под наблюдением эндокринолога по месту жительства с назначением постоянного приема десмопрессина. Рекомендован контроль объема выпитой и выделенной жидкости, регулярный лабораторный мониторинг уровней гормонов гипофиза и кортизола в крови утром каждые 3–6 месяцев с целью отслеживания возможных проявлений других форм гипопитуитаризма вследствие гипофизита, а также динамический контроль МРТ гипофиза с контрастным усилением через 6 месяцев.

Обсуждение

Поскольку описания случаев гипофизитов вследствие COVID-19 еще ограничены и представляют собой изолированные наблюдения, представление точной клинической картины, структурных и гистологических характеристик гипофизитов вследствие SARS-CoV-2, а также определение хронологической

Таблица 1
Протокол теста с водной депривацией

Время	Вес (кг)	Объем мочи (мл)	АД Мм рт. ст.	Самочувствие	Натрий сыворотки крови (ммоль/л)	Osm плазмы (мОсм/кг)	Osm мочи (мОсм/кг)
08:30	63		160/95	Сухость во рту, жажда, слабость	150	307	148
09:30			200/120	Сухость во рту, жажда, слабость, головная боль	-	-	-

Таблица 2
Протокол пробы с гипертоническим раствором

Время	АД/Ps	Самочувствие	Натрий сыворотки крови (ммоль/л)	Osm плазмы (мОсм/кг)	Osm мочи (мОсм/кг)
10:30	-	удовлетворительное	141.4	292	88
11:00	-	Сухость во рту, жажда, слабость, головная боль	150	301	109

Таблица 3
Протокол теста с десмопрессином.

Время	АД/Ps	Самочувствие	Osm мочи (мОсм/кг)
13:35 (через 2 часа после приема)	-	удовлетворительное	246
15:35 (через 4 часа после приема)	-	удовлетворительное	343

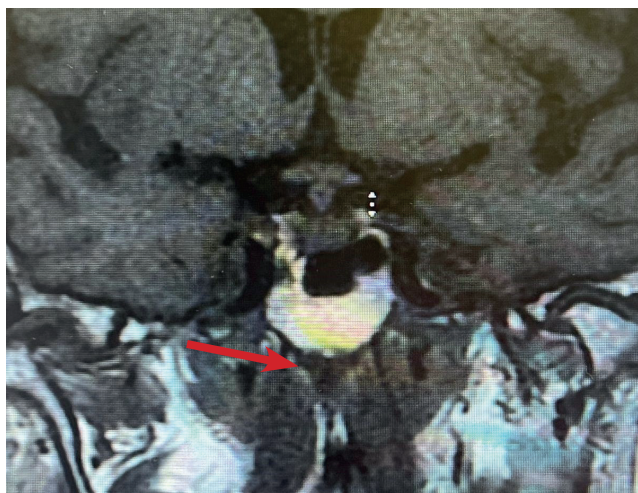


Рисунок 1. МРТ гипофиза с контрастным усилением, T1-ВИ, пост-контрастный корональный срез (стрелками обозначено утолщение воронки гипофиза)



Рисунок 2. МРТ гипофиза с контрастным усилением, T1-ВИ, пост-контрастный сагиттальный срез (стрелками обозначено отсутствие типичного сигнала от нейрогипофиза)

последовательности развития этого состояния в настоящее время затруднительно. Каждый опубликованный случай развития гипофизита после инфицирования вирусом SARS-CoV-2 является уникальным, проявляется разнообразными клиническими симптомами и имеет разное время начала проявлений после перенесенной вирусной инфекции.

В феврале 2021 года Abu Baker Sheikh и его коллеги представили клинический случай, в котором описано развитие острой надпочечниковой недостаточности на 12-й день болезни COVID-19. Пациентка предъявляла жалобы на эпизоды головокружения, сопровождающиеся тошнотой и рвотой. При медицинском осмотре было выявлено снижение АД до 80/70 мм рт. ст. Параллельно с этими симптомами, характерными для гипокортицизма, наблюдалось увеличение суточного диуреза до 6 литров. Последующее лабораторное и инструментальное обследование подтвердило развитие вторичной надпочечниковой недостаточности и центрального несахарного диабета (снижение уровня кортизола крови утром до 1,1 мкг/дл, натрия 139 мг/дл и калия 3,4 мг/дл, осмоляльность мочи 302 мОсм/кг и сыворотки 298 мОсм/кг) [27]. P. L. Nonglait и соавт. представили случай развития пангипопитуитаризма вследствие пангипофизита у 27-летнего мужчины, развившейся через 2 недели после установления диагноза COVID-19. Гормональное обследование подтвердило нарушение функций аденогипофиза и нейрогипофиза, а МРТ головного мозга показала диффузное увеличение гипофиза и утолщение его ножки с однородным контрастным усилением [28].

Исследователями из Италии был описан случай изолированного развития нейрогипофизита с последующим развитием центрального несахарного диабета у 60-летней женщины. Полиурия до 6 литров в сутки и полидипсия проявились через 2 месяца после перенесенной вирусной инфекции. По данным

биохимического исследования выявлена гипернатриемия до 152 ммоль/л, снижение осмоляльности сыворотки крови и мочи до 300 мОсм/кг и 177 мОсм/кг соответственно. На МРТ с контрастным усилением визуализировано диффузное увеличение гипофиза с отсутствием сигнала от задней доли гипофиза на T1-снимках [29]. Подобная клиническая картина и последовательность хронологических событий в данном случае соответствуют описанным нами ранее, что подчеркивает важность публикации таких клинических наблюдений в целях сбора статистических данных и их дополнительного анализа для углубленного изучения особенностей гипофизита после инфекции COVID-19.

Таким образом, клинические проявления последствий перенесенной COVID-19 представляют собой широкий спектр сложных и разнообразных симптомов. При наблюдении за пациентами, перенесшими данную вирусную инфекцию, необходимо сохранять бдительность в отношении возможных эндокринных нарушений, включая гипофизиты. В настоящее время механизмы, лежащие в основе воздействия SARS-CoV-2 на организм, еще не полностью выяснены и описаны, что затрудняет установление четкой причинно-следственной связи между COVID-19 и дебютом многих заболеваний в отсроченном периоде. Представленный нами клинический случай способствует расширению понимания редкого, но потенциального осложнения коронавирусной инфекции.

Заключение

В нашей работе представлен клинический случай развития редкого эндокринного нарушения в периоде реконвалесценции новой коронавирусной инфекции. Сложные и не полностью изученные патофизиологические механизмы воздействия SARS-CoV-2 затрудняют установление четкой корреляции между

инфекцией и развитием гипопизита, что подчеркивает актуальность проведения дальнейших исследований в этой области. Анализ клинических случаев играет значительную роль в разработке более точных методов своевременной диагностики и определения алгорит-

мовакоро. Публикации, в которых исследуются неожиданные последствия перенесенной SARS-CoV-2, способствуют поддержанию настороженности среди медицинского персонала и стимулируют интерес к научным исследованиям.

Литература/References

1. P. Caturegli, C. Newschaffer, A. Olivi, M. G. Pomper, P. C. Burger, and N. R. Rose, "Autoimmune Hypophysitis," *Endocr. Rev.*, vol. 26, no. 5, pp. 599–614, Aug. 2005, doi: 10.1210/er.2004-0011.
2. S. Gubbi, F. Hannah-Shmouni, C. A. Stratakis, and C. A. Koch, "Primary hypophysitis and other autoimmune disorders of the sellar and suprasellar regions," *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, vol. 19, no. 4, pp. 335–347, Dec. 2018, doi: 10.1007/s11154-018-9480-1.
3. J. S. Gopal-Kothandapani, V. Bagga, S. B. Wharton, D. J. Connolly, S. Sinha, and P. J. Dimitri, "Xanthogranulomatous hypophysitis: a rare and often mistaken pituitary lesion," *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Reports*, vol. 2015, no. January, Jan. 2015, doi: 10.1530/EDM-14-0089.
4. N. N. Imga, A. E. Yildirim, O. O. Baser, and D. Berker, "Clinical and hormonal characteristics of patients with different types of hypophysitis: a single-center experience," *Arch. Endocrinol. Metab.*, vol. 63, no. 1, pp. 47–52, Feb. 2019, doi: 10.20945/2359-3997000000102.
5. F. Amereller, A.-M. Küppers, K. Schilbach, J. Schopohl, and S. Störmann, "Clinical Characteristics of Primary Hypophysitis – A Single-Centre Series of 60 Cases," *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, vol. 129, no. 03, pp. 234–240, Mar. 2021, doi: 10.1055/a-1163-7304.
6. S. Wang et al., "Primary lymphocytic hypophysitis: Clinical characteristics and treatment of 50 cases in a single centre in China over 18 years," *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 87, no. 2, pp. 177–184, Aug. 2017, doi: 10.1111/cen.13354.
7. K. Tanonaka and T. Marunouchi, "Angiotensin-converting enzyme 2," *Folia Pharmacol. Jpn.*, vol. 147, no. 2, pp. 120–121, 2016, doi: 10.1254/fpj.147.120.
8. A. C. Walls, Y. Park, M. A. Tortorici, A. Wall, A. T. McGuire, and D. Veeler, "Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein," *Cell*, vol. 181, no. 2, pp. 281–292.e6, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
9. I. Glowacka et al., "Differential Downregulation of ACE2 by the Spike Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus and Human Coronavirus NL63," *J. Virol.*, vol. 84, no. 2, pp. 1198–1205, Jan. 2010, doi: 10.1128/JVI.01248-09.
10. Y. Imai et al., "Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure," *Nature*, vol. 436, no. 7047, pp. 112–116, Jul. 2005, doi: 10.1038/nature03712.
11. W. J. Welch, "Angiotensin II-Dependent Superoxide," *Hypertension*, vol. 52, no. 1, pp. 51–56, Jul. 2008, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090472.
12. C. Marchesi, P. Paradis, and E. L. Schiffrin, "Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation," *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 29, no. 7, pp. 367–374, Jul. 2008, doi: 10.1016/j.tips.2008.05.003.
13. I. Hamming, W. Timens, M. Bultuis, A. Lely, G. Navis, and H. van Goor, "Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis," *J. Pathol.*, vol. 203, no. 2, pp. 631–637, Jun. 2004, doi: 10.1002/path.1570.
14. N. Chen et al., "Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study," *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 507–513, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
15. T. Han, J. Kang, G. Li, J. Ge, and J. Gu, "Analysis of 2019-nCoV receptor ACE2 expression in different tissues and its significance study," *Ann. Transl. Med.*, vol. 8, no. 17, pp. 1077–1077, Sep. 2020, doi: 10.21037/atm-20-4281.
16. Y. Ding et al., "Organ distribution of severe acute respiratory syndrome(SARS) associated coronavirus(SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways," *J. Pathol.*, vol. 203, no. 2, pp. 622–630, Jun. 2004, doi: 10.1002/path.1560.
17. A. M. Baig, A. Khaleeq, U. Ali, and H. Syeda, "Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms," *ACS Chem. Neurosci.*, vol. 11, no. 7, pp. 995–998, Apr. 2020, doi: 10.1021/acschemneuro.0c00122.
18. A. Gutenberg, J. Larsen, I. Lupi, V. Rohde, and P. Caturegli, "A Radiologic Score to Distinguish Autoimmune Hypophysitis from Nonsecreting Pituitary Adenoma Preoperatively," *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 30, no. 9, pp. 1766–1772, Oct. 2009, doi: 10.3174/ajnr.A1714.
19. Z. Karaca, F. Tanrıverdi, K. Unluhizarci, F. Kelestimur, and H. Donmez, "Empty Sella may be the Final Outcome in Lymphocytic Hypophysitis," *Endocr. Res.*, vol. 34, no. 1–2, pp. 10–17, Jan. 2009, doi: 10.1080/07435800902841306.
20. S. Catford, Y. Y. Wang, and R. Wong, "Pituitary stalk lesions: systematic review and clinical guidance," *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 85, no. 4, pp. 507–521, Oct. 2016, doi: 10.1111/cen.13058.
21. M. Joshi, S. Gunawardena, A. Goenka, E. Ey, and G. Kumar, "Post COVID-19 Lymphocytic Hypophysitis: A Rare Presentation," *Child Neurol. Open*, vol. 9, p. 2329048X2211030, Jan. 2022, doi: 10.1177/2329048X221103051.
22. J. Honegger et al., "Treatment of Primary Hypophysitis in Germany," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, no. 9, pp. 3460–3469, Sep. 2015, doi: 10.1210/jc.2015-2146.
23. B. Krishnappa et al., "Early Pulse Glucocorticoid Therapy and Improved Hormonal Outcomes in Primary Hypophysitis," *Neuroendocrinology*, vol. 112, no. 2, pp. 186–195, 2022, doi: 10.1159/000516006.
24. G. A. Kaltsas et al., "Hypothalamo-Pituitary Abnormalities in Adult Patients with Langerhans Cell Histiocytosis: Clinical, Endocrinological, and Radiological Features and Response to Treatment," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, no. 4, pp. 1370–1376, Apr. 2000, doi: 10.1210/jcem.85.4.6501.
25. C. Xu, A. Ricciuti, P. Caturegli, C. D. Keene, and A. Y. Kargi, "Autoimmune lymphocytic hypophysitis in association with autoimmune eye disease and sequential treatment with infliximab and rituximab," *Pituitary*, vol. 18, no. 4, pp. 441–447, Aug. 2015, doi: 10.1007/s11102-014-0592-7.
26. S. Pekic et al., "Lymphocytic Hypophysitis Successfully Treated with Stereotactic Radiosurgery: Case Report and Review of the Literature," *J. Neurol. Surg. Part A Cent. Eur. Neurosurg.*, vol. 79, no. 01, pp. 077–085, Jan. 2018, doi: 10.1055/s-0037-1604079.
27. A. B. Sheikh, M. A. Javadi, A. A. E. Sheikh, and R. Shekhar, "Central adrenal insufficiency and diabetes insipidus as potential endocrine manifestations of covid-19 infection: A case report," *Pan Afr. Med. J.*, vol. 38, 2021, doi: 10.11604/pamj.2021.38.222.28243.
28. P. Nonglail, R. Naik, and N. Raizada, "Hypophysitis after COVID-19 Infection," *Indian J. Endocrinol. Metab.*, vol. 25, no. 3, p. 255, 2021, doi: 10.4103/ijem.ijem_329_21.
29. R. A. Misgar, A. Rasool, A. I. Wani, and M. I. Bashir, "Central diabetes insipidus (Infundibuloneuro hypophysitis): A late complication of COVID-19 infection," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 44, no. 12, pp. 2855–2856, Dec. 2021, doi: 10.1007/s40618-021-01627-z.

Отношения и деятельность: нет.

*Старостина Е. А. — врач-эндокринолог, ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, ORCID 0000-0003-2283-8958

Драчук Е. С. — клиническийординатор ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, ORCID 0009-0004-4524-3142

Пржиялковская Е. Г. — к.м.н., заведующая отделением нейроэндокринологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, ORCID 0000-0001-9119-2447

Платонова Н. М. — д.м.н., Заведующая отделом терапевтической эндокринологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, ORCID 0000-0001-6388-1544

Трошина Е. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Заместитель директора ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ - Директор Института клинической эндокринологии. ORCID 0000-0002-8520-8702

*Автор, ответственный за переписку: colpakova.ev@mail.ru

Рукопись получена 10.11.2023 Рецензия получена 08.12.2023 Принята к публикации 18.12.2023

Relationships and Activities: none.

*Evgenia A. Starostina — MD, Endocrinologist, State Research Center Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-2283-8958,

Elizaveta S. Drachuk — MD, resident, State Research Center Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0009-0004-4524-3142,

Elena G. Przhialkovskaya — MD, PhD, Head of the Department of Neuroendocrinology, State Research Center of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation ORCID 0000-0001-9119-2447,

Nadezhda M. Platonova — MD, PhD, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, State Scientific Center Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID 0000-0001-6388-1544,

Ekaterina A. Troshina — MD, PhD, Professor, corresponding member RAS, Deputy Director of the State Scientific Center of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of the Russian Federation - Director of the Institute of Clinical Endocrinology. ORCID 0000-0002-8520-8702.

*Corresponding author: colpakova.ev@mail.ru

Received: 10.11.2023 Revision Received: 08.12.2023 Accepted: 18.12.2023