



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-151-160

УДК 616.45-008.64-07-085

EDN: ZBHOGQ



П.С. Саможенова¹, Е.Е. Губернаторова¹, Т.В. Адашева¹,
Е.И. Горулева^{2,3}, Е.Г. Лобанова⁴

¹ — ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, кафедра терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

² — Больница Центросоюза Российской Федерации, Москва, Россия

³ — Медицинский институт «Реавиз», кафедра внутренних болезней, Москва, Россия

⁴ — ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, кафедра фармакологии, Москва, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

P.S. Samozhenova¹, E.E. Gubernatorova¹, T.V. Adasheva¹,
E.I. Goruleva^{2,3}, E.G. Lobanova⁴

¹ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, department of Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

² — Hospital of the Centrosoyuz of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ — Reaviz Medical Institute, department of Internal Medicine, Moscow, Russia

⁴ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, department of pharmacology, Moscow, Russia

Clinical Case of Primary Adrenal Insufficiency: Diagnostic Difficulties, Therapeutic Tactics

Резюме

Туберкулезное поражение надпочечников — редкая причина первичной надпочечниковой недостаточности (ПНН), характеризующаяся недостаточной выработкой глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов. Неспецифическая симптоматика ПНН затрудняет своевременную диагностику и лечение, что нередко приводит к жизнеугрожающему состоянию — аддисоническому кризу. В данной статье представлено клиническое наблюдение пациентки 67 лет. В течение 8 месяцев пациентка отмечала постепенное нарастание общей слабости, снижение аппетита. При обращении в клинику по месту жительства в июне 2022 г. был установлен диагноз «синдром раздраженного кишечника». Состояние при госпитализации в терапевтическом отделении в октябре 2022 г.: выраженная общая слабость, появление боли в животе, мышечные боли, тошнота, рвота. Учитывая вышеперечисленные симптомы, был заподозрен аддисонический криз. Не дожидаясь результатов диагностического поиска, пациентке было назначено введение гидрокортизона 100 мг внутривенно струйно 4 раза за сутки. По результатам исследований, у пациентки была подтверждена первичная надпочечниковая недостаточность, вызванная туберкулезным процессом. Пациентке была назначена заместительная гормональная терапия, проведена беседа о принципах самостоятельной коррекции гормональной терапии и рекомендована консультация врачом-фтизиатром для решения вопроса об иницировании противотуберкулезной терапии. На фоне терапии (межлекарственного взаимодействия) и диагностических процедур (бронхоскопия) и при отсутствии коррекции заместительной гормональной терапии у пациентки развился аддисонический криз. После купирования острого состояния, пациентка повторно консультирована врачом-эндокринологом: принято решение увеличить дозировку заместительной гормональной терапии на фоне лечения противотуберкулезными препаратами. Представленный клинический случай демонстрирует не только особенности диагностики и подбора заместительной терапии при лечении ПНН, но и необходимость повышения осведомленности врачей различных специальностей об алгоритме и тактике ведения пациентов с признаками аддисонического криза.

Ключевые слова: туберкулез надпочечников, первичная надпочечниковая недостаточность, аддисонический криз, болезнь Аддисона

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Информированное согласие не требуется в силу невозможности идентифицировать пациента

Статья получена 12.11.2024 г.

Одобрена рецензентом 28.11.2024 г.

Принята к публикации 10.02.2025 г.

Для цитирования: Саможенова П.С., Губернаторова Е.Е., Адашева Т.В. и др. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(2): 151-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-151-160. EDN: ZBHOQ

Abstract

Tuberculous adrenal insufficiency is a rare cause of primary adrenal insufficiency (PAI), characterized by insufficient production of glucocorticoids, mineralocorticoids, and androgens. Nonspecific symptoms of PAI complicate timely diagnosis and treatment, which often leads to a life-threatening condition, Addisonian crisis. This article presents a clinical observation of a 67-year-old female patient. For 8 months, the patient noted a gradual increase in general weakness, and decreased appetite. When visiting a local clinic in June 2022, she was diagnosed with irritable bowel syndrome. Condition on admission in the medical ward in October 2022 was manifested as severe general weakness, abdominal pain, muscle pain, nausea, vomiting. Given the above symptoms, Addisonian crisis was suspected. Before the results of diagnostic tests were obtained, the patient was given hydrocortisone 100 mg intravenously by jet stream 4 times per day. Based on the test results, the patient was diagnosed with primary adrenal insufficiency caused by a tuberculosis process. The patient was prescribed hormone replacement therapy, she was advised on the principles of independently adjusting the hormone therapy; a consultation with a TB specialist was also recommended to decide on initiating anti-tuberculosis therapy. The patient developed an Addisonian crisis due to a combination of factors: the treatment (the drug interaction), the impact of diagnostic procedures (bronchoscopy) and due to no correction of the prescribed hormone replacement therapy. After the acute condition was relieved, the patient was re-consulted by the endocrinologist who decided to increase the dosage of hormone replacement therapy and continue the treatment with antitubercular agents. This clinical case has demonstrated the specifics of diagnostics and selection of replacement therapy in the treatment of PNI. It has also shown that doctors of various specialties have to be better informed about the algorithm and tactics of managing patients with symptoms of Addisonian crisis.

Key words: adrenal tuberculosis, primary adrenal insufficiency, Addison crisis, Addison's disease

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Conformity with the principles of ethics

Informed consent is not required due to the impossibility of identifying the patient

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 12.11.2024

Reviewer approved 28.11.2024

Accepted for publication on 10.02.2025

For citation: Samozhenova P.S., Gubernatorova E.E., Adasheva T.V. et al. Clinical Case of Primary Adrenal Insufficiency: Diagnostic Difficulties, Therapeutic Tactics. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(2): 151-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-2-151-160. EDN: ZBHOQ

ПНН — первичная надпочечниковая недостаточность, АКТГ — адренкортикотропный гормон, КРГ — кортикотропин-релизинг-гормон, ДГА-S — дегидроэпиандростеронсульфат, АД — артериальное давление, АТ — антитела, КТ — компьютерная томография, МБТ — микобактерия туберкулеза, СРК — синдром раздраженного кишечника

Введение

Первичная надпочечниковая недостаточность (ПНН) — это редкое эндокринное заболевание с распространенностью 100-140 случаев на миллион населения. В настоящее время наиболее часто в клинической практике встречается аутоиммунное поражение коры надпочечников, тогда как туберкулезное поражение встречается не более чем в 10 % выявленных случаев [1]. Несмотря на то, что после назначения заместительной терапии прогноз значительно улучшается, у 50 % пациентов, в связи с ошибками терапии, остается риск развития острого, опасного для жизни состояния — аддисонического криза [2]. В связи с этим, вопрос ранней диагностики и терапевтической тактики для врачей разного профиля остается актуальным, так как ввиду неспецифических симптомов, ранняя диагностика затруднена, и ошибки в ведении пациентов могут приводить к жизнеугрожающим осложнениям.

Этиология и патогенез

В основе патогенеза недостаточности выработки гормонов коры надпочечника лежат нарушения функционирования на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (Рис. 1).

Надпочечниковую недостаточность, развившуюся в результате поражения коры надпочечника называют первичной. Если же патологический процесс развивается в гипофизе, то такое клиническое состояние называют вторичной надпочечниковой недостаточностью. Также выделяют третичную надпочечниковую недостаточность, подразумеваемую при этом изменения функционирования гипоталамуса. Часто вторичная и третичная надпочечниковая недостаточность имеют общие клинические проявления. Надпочечниковая недостаточность может быть врожденной или приобретенной (Таб. 1).

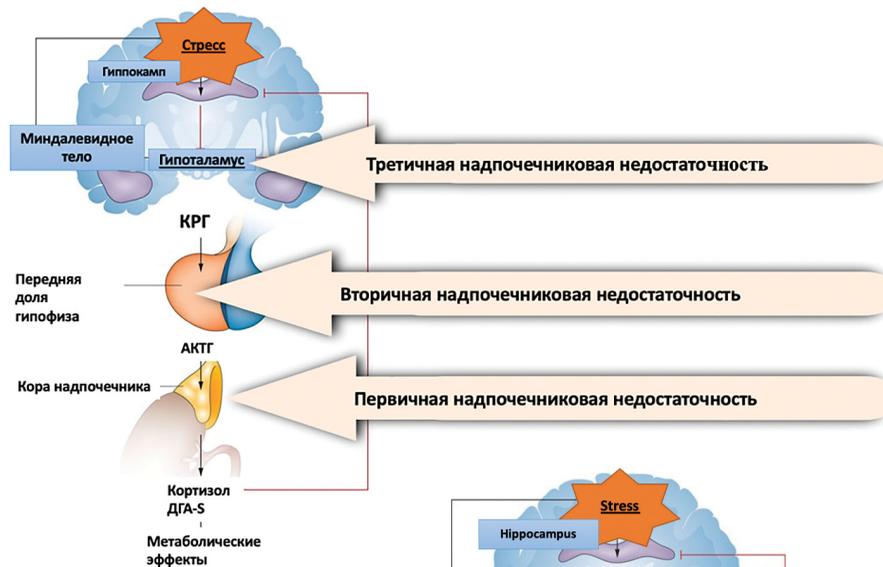


Рисунок 1. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось и виды надпочечниковой недостаточности в зависимости от уровня поражения

Примечания:

АКТГ — аденокортикотропный гормон, КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон, ДГА-S — дегидроэпандростеронсульфат (Адаптировано из Papadopoulos, A. S., & Cleare, A. J. (2011). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(1), 22–32. doi: 10.1038/nrendo.2011.153) [3]

Figure 1. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and types of adrenal insufficiency according to the level of lesion

Note: ACTH — adrenocorticotropic hormone, CRH — corticotropin-releasing hormone, DHA-S — dehydroepiandrosterone sulfate (Adapted from Papadopoulos, A. S., & Cleare, A. J. (2011). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(1), 22–32. doi: 10.1038/nrendo.2011.153) [3]

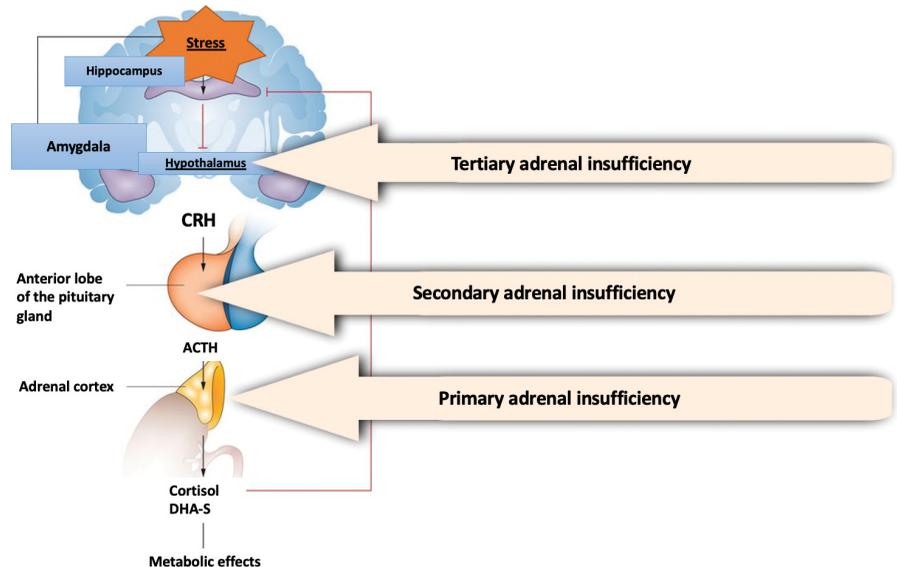


Таблица 1. Причины развития первичной надпочечниковой недостаточности

Причины развития ПНН	
Врожденные	Приобретенные
<ul style="list-style-type: none"> • Врожденная дисфункция коры надпочечников (самая частая причина ПНН у детей – 80%) • Врожденная нечувствительность к аденокортикотропному гормону (изолированный дефицит глюкокортикоидов) • Врожденная гипоплазия надпочечников • Аденолейкодистрофия • Митохондриальные болезни • Болезнь Волмана 	<ul style="list-style-type: none"> • Аутоиммунное поражение надпочечников • Повреждение ткани надпочечников: <ul style="list-style-type: none"> □ Инфекции □ Метастазы □ Кровоизлияние • Медикаментозные причины (рифампицин, кетоконазол, противоопухолевые препараты, некоторые ингибиторы ароматазы, ингибиторы протеинкиназы, диагностические препараты, препараты для общей анестезии) • Тотальная адrenaлэктомия • Односторонняя адrenaлэктомия с атрофией контралатерального надпочечника • Инfiltrативные заболевания (гемохроматоз, амилоидоз, саркоидоз)

Примечания: ПНН — первичная надпочечниковая недостаточность. Адаптировано из клинических рекомендаций ассоциации эндокринологов «Первичная надпочечниковая недостаточность» 2021 г. [1].

Приобретенная первичная надпочечниковая недостаточность чаще обусловлена аутоиммунным процессом, на втором месте среди наиболее распространенных причин приобретенной ПНН инфекционный процесс, главным образом, туберкулез [1, 2].

Клиническая картина

Клинические проявления первичной надпочечниковой недостаточности обусловлены снижением уровня глюкокортикоидов и минералокортикоидов. В начале развития патологического процесса клиническая картина стерта, что может отсрочить своевременную диагностику. *Неспецифическими* симптомами являются: снижение массы тела, нарастающая общая слабость, костно-мышечные боли, абдоминальный дискомфорт, тревога, депрессия. *Специфическим* и патогномичным симптомом ПНН является наличие гиперпигментаций кожи и слизистых за счет повышенной продукции биологического предшественника

Table 1. Causes of primary adrenal insufficiency

Causes of primary adrenal insufficiency	
<p>Congenital causes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Congenital adrenal cortex dysfunction (the most common cause of primary adrenal insufficiency in children, 80%) • Congenital insensitivity to adrenocorticotrophic hormone (isolated glucocorticoid deficiency) • Congenital adrenal hypoplasia • Adrenoleukodystrophy • Mitochondrial diseases • Vollmann's disease 	<p>Acquired causes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmune damage to the adrenal glands • Damage to adrenal tissue: <ul style="list-style-type: none"> □ Infections □ Metastasis □ Hemorrhage • Medical causes (rifampicin, ketoconazole, anticancer drugs, certain aromatase inhibitors, protein kinase inhibitors, diagnostic drugs, general anesthesia drugs) • Total adrenalectomy • Unilateral adrenalectomy with contralateral adrenal atrophy • Infiltrative diseases (hemochromatosis, amyloidosis, sarcoidosis)

Notes: PAI — primary adrenal insufficiency. Adapted from the clinical guidelines of the endocrinology association "Primary adrenal insufficiency" 2021 [1].

меланоцитстимулирующих гормонов — проопиомеланокортина. Гиперпигментации особенно четко заметны в естественных складках кожи, местах трения одеждой, в области послеоперационных рубцов. Проопиомеланокортин также является предшественником липотропных гормонов, которые способствуют усилению липолиза подкожной жировой клетчатки, что является дополнительным фактором снижением массы тела [1].

Клиническими проявлениями *аддисонического криза* являются: выраженная общая слабость, гипотония, тошнота, рвота, боль в животе и мышцах.

Алгоритм диагностики

Алгоритм диагностики ПНН представлен на рисунке 2.

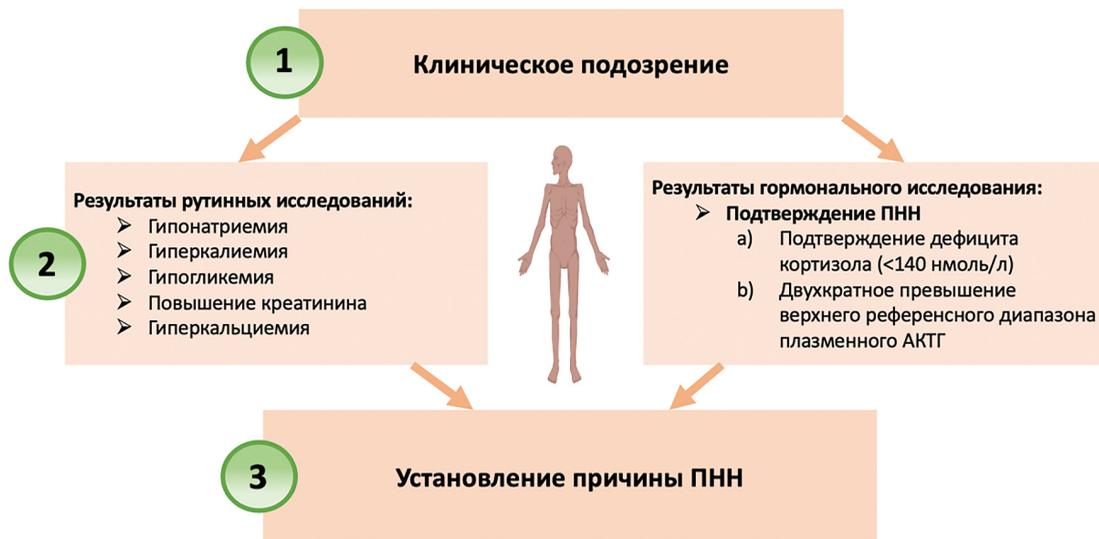


Рисунок 2. Алгоритм диагностики ПНН. Адаптировано из клинических рекомендаций ассоциации эндокринологов «Первичная надпочечниковая недостаточность» 2021 г. [1].

Примечания: ПНН — первичная надпочечниковая недостаточность, АКТГ — adrenocorticotrophic hormone

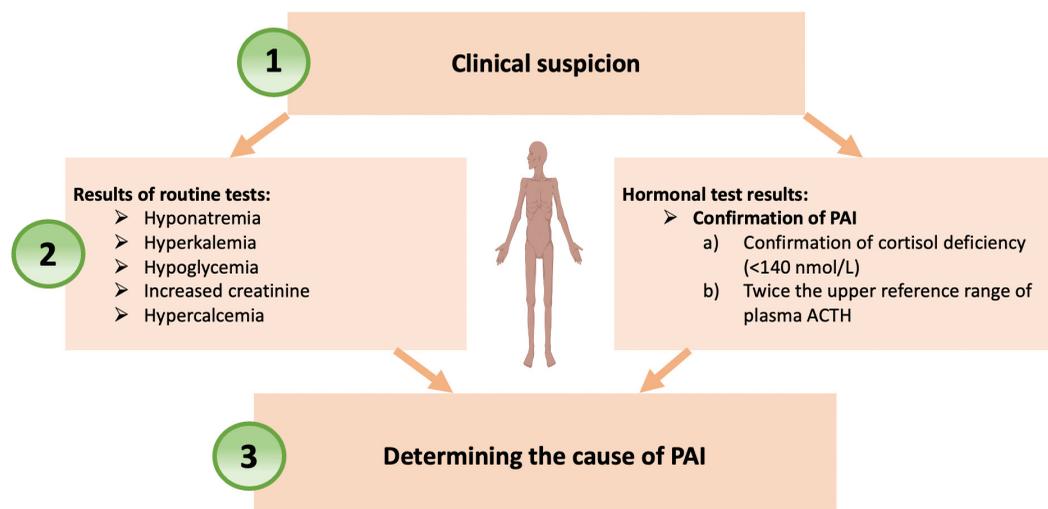


Figure 2. Algorithm for diagnosing PAI. Adapted from the clinical guidelines of the endocrinology association "Primary adrenal insufficiency" 2021 [1].

Note: PAI — primary adrenal insufficiency, ACTH — adrenocorticotrophic hormone

Тактика ведения

Купирование аддисонического криза. Надпочечниковая недостаточность является жизнеугрожающим состоянием. **При подозрении на аддисонический криз, необходимо незамедлительно начать заместительную терапию, не дожидаясь результатов лабораторных исследований** [1]. Согласно клиническим рекомендациям, пациентам с признаками аддисонического криза необходимо обеспечить введение гидрокортизона или преднизолона в эквивалентных дозах. При отсутствии возможности использования гидрокортизона и преднизолона, допустимо рассмотреть применение дексаметазона. (Режим дозирования указан в клинических рекомендациях РФ 2021: «Первичная надпочечниковая недостаточность») [1].

Заместительная терапия. После купирования острого состояния, необходимо подобрать пациенту дальнейшее долгосрочное лечение.

Заместительная терапия ПНН имеет несколько принципов:

1. Особенности заместительной терапии. Режим дозирования заместительной терапии отражает особенности выработки гормонов коры надпочечника у здорового человека. Известно, что кортизол наиболее активно вырабатывается в утренние часы, тогда как альдостерон имеет ультрадианный, т.е. пульсирующий ритм выработки, в соответствии с чем осуществляется подбор дозировки. Соответственно, для компенсации глюкокортикоидного компонента гидрокортизон вводится утром от половины до двух третей общей суточной дозы, и одна треть во второй половине дня, имитируя физиологическую выработку гормона. Что касается компенсации минералокортикоидного компонента, его целью является предотвращение гипонатремии и дегидратации. Для этого назначается флудрокортизон с подбором дозировки в зависимости от цифр артериального давления.

2. Оценка эффективности заместительной терапии. Так как не существует объективных показателей для оценки адекватности заместительной терапии, интернистам остается ориентироваться на клинические проявления. Критериями эффективности заместительной терапии являются:

- нормализация цифр артериального давления
- улучшение общего состояния и эмоционального фона
- появление аппетита, выравнивание тона кожи

О передозировке в свою очередь могут свидетельствовать:

- появление отеков
- быстрое увеличение массы тела
- остеопения

3. Обучение пациента принципам коррекции дозы заместительной терапии. Не менее важным аспектом лечения является обучение как пациента, так и родственников при первичном и последующих визитах. Диагноз ПНН требует понимания того, что заместительная терапия назначается пожизненно и в различных ситуациях пациент будет нуждаться в коррекции

дозы. Любое событие, сопровождаемое выработкой гормонов стресса, должно быть медикаментозно компенсировано. Пациентам рекомендовано иметь при себе гидрокортизон в инъекционной форме для купирования аддисонического криза, брелок, памятку и любые другие доступные атрибуты, которые могут способствовать своевременному оказанию медицинской помощи [1]. Коррекция дозировки требуется в следующих ситуациях: лихорадка, гастроэнтерит или травма, хирургическое лечение (малое или большое вмешательство), аддисонический криз. (Режим дозирования указан в клинических рекомендациях РФ 2021: «Первичная надпочечниковая недостаточность») [1].

Клиническое наблюдение

Пациентка 67 лет, поступила в терапевтическое отделение Больницы Центросоюза РФ (г. Москва) 04.10.2022 с жалобами на выраженную общую слабость, тошноту, снижение массы тела на 35 кг за 7 месяцев, боли в подвздошных областях, бессонницу.

Анамнез заболевания: жалобы на слабость пациентка стала отмечать с марта 2022 года. Цифры артериального давления (АД) составляли 150/90 мм рт.ст., вес — 86 кг. Антигипертензивную терапию не получала. В июне того же года отмечалось прогрессирование общей слабости, снижение АД до 100/60 мм рт.ст. и уменьшение массы тела при неизменном образе жизни до 71 кг. Также появились жалобы на тошноту и рвоту, в связи с чем обратилась за медицинской помощью в больницу по месту жительства, где был установлен диагноз: *синдром раздраженного кишечника*. С октября 2022 года — ухудшение общего состояния, АД — 80/40 мм рт.ст., появились жалобы на боли в подвздошных областях, бессонницу, отсутствие аппетита, тошноту, после чего была госпитализирована в терапевтическое отделение Больницы Центросоюза РФ для дальнейшей диагностики и лечения (Рис. 3).

Анамнез жизни: является гражданкой Туркменистана, образование — высшее, семейное положение — вдова. Аллергические реакции — отрицает. Семейный анамнез: брат умер от туберкулеза легких в 2014 г. Известно, что до 2014 года работала репетитором для глухонемых детей и регулярно проходила диспансеризацию, по результатам которой флюорография — без клинически значимых особенностей.

При первичном осмотре: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Температура тела 36,7°C. Самостоятельно передвигается только в пределах кровати. При осмотре кожных покровов отмечаются области гиперпигментации в естественных складках тела (Рис. 4а), тургор резко снижен. Со стороны видимых слизистых — точечные гиперпигментации на языке (Рис. 4б). Отсутствие оволосения в области подмышечных впадин и на лобке. Подкожно-жировая клетчатка слабо выражена (рост 165 см, вес 53 кг ИМТ=19.5). Частота дыхания 18 в минуту. Перкуторно над паренхимой легких ясный легочный звук, при аускультации дыхание везикулярное, единичные сухие хрипы в межлопаточном пространстве. Ритм сердца правильный,

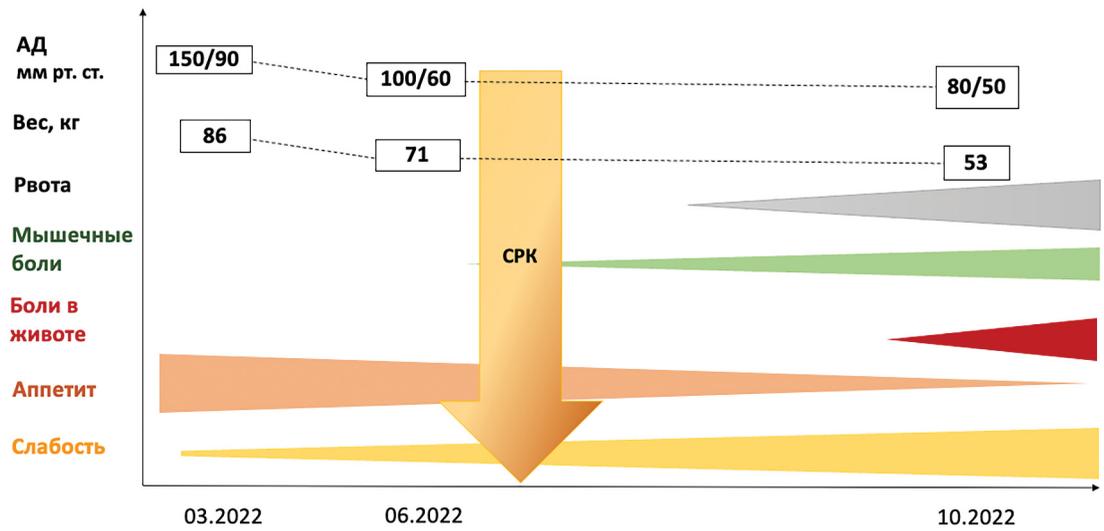


Рисунок 3. Анамнез заболевания пациентки

Примечания: АД — артериальное давление, СРК — синдром раздраженного кишечника

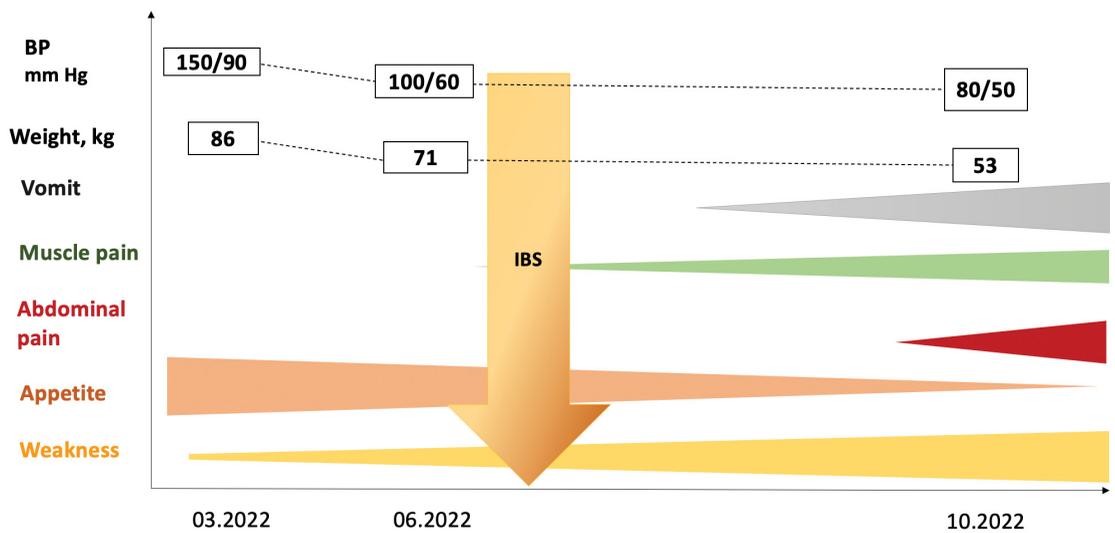


Figure 3. Patient's medical history

Note: BP — blood pressure, IBS — irritable bowel syndrome



Рисунок 4а. Зоны гиперпигментации в естественных складках тела

Figure 4a. Hyperpigmentation zones in natural body folds



Рисунок 4б. Зоны гиперпигментации на языке

Figure 4b. Hyperpigmentation zones on the tongue

тоны, приглушены, шумы не выслушиваются. Пульсация на *a. radialis*, *a. dorsalis pedis* симметрична, удовлетворительного наполнения. Пульс 100 уд/мин, ритмичный, АД 80/50 мм рт. ст. (D=S). При пальпации живот мягкий, чувствительный в подвздошных областях. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Стул со склонностью к запорам. Область почек визуально не изменена. Пальпация в проекции мочевого пузыря безболезненная. Симптом поколачивания в поясничной области отрицательный с обеих сторон. Неврологический статус: речь не изменена, память сохранена, ориентирована в месте времени и пространстве, адекватна, контактна.

Данные результатов обследования:

ЭКГ 05.10.2022 г.: Ритм синусовый, правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 69 уд в мин, электрическая ось сердца (ЭОС) — вертикальное положение.

Общий анализ крови от 05.10.2022: гематокрит — 36,6% (35-47), гемоглобин — 12,9 г/дл (11,7-16,1), эритроциты — 4,60 млн/мкл (3,8-5,2), тромбоциты — 309 тыс/мкл (150-400), лейкоциты — 4,5 тыс/мкл (4,5 — 11), СОЭ — 14 мм/ч (<30), калий — 4,7 ммоль/л (3,5-5,1), креатинин 48 ммоль/л (49-50), глюкоза — 3,7 ммоль/л (4,1-6,0), альбумин — 36,8 г/л (37,5-50,1).

Общий анализ мочи от 05.10.2022 — цвет — светло-желтый, прозрачность — неполная, удельный вес 1,020, рН- 5,0, белок — 0,0, кетоновые тела — 0,0, лейкоциты — 0,0, соли — 0,0, бактерии — 0,0, слизь — +.

Биохимический анализ крови 05.10.2013: аспартатаминотрансфераза — 35 Ед/л (<31), глюкоза — 3,7 ммоль/л (4,1-6,0), натрий — 120 ммоль/л (136 — 145), хлор — 88 ммоль/л (101 — 110), креатинкиназа — 1211 Ед/л (<167).

В первую очередь, обращает на себя внимание критически низкий уровень натрия, что само по себе является жизнеугрожающим состоянием. Учитывая наличие у пациентки выраженного астенического синдрома, абдоминального синдрома, гиперпигментации кожных покровов и слизистых оболочек, гипогликемии, гипонатриемии, гипохлоремии, гипотонии *был заподозрен аддисонический криз*. Высокий уровень креатинкиназы свидетельствует об активном миолизе у пациентки, что обуславливает жалобы на мышечные боли.

Согласно клиническим рекомендациям [1], пациентке был назначен гидрокортизон 100 мг в/в струйно 4 раза в сутки, не дожидаясь результатов лабораторных исследований на уровень кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ).

Результаты гормонального исследования от 05.10.2022: дегидроэпандростеронсульфат (ДЭА — SO₄) < 0,08 мкмоль/л (0,8 — 4,9), кортизол < 27,6 нмоль/л (кровь взята до 10 часов, референсы: 101,2 — 535,7), АКТГ — 769,0 пг/мл (<46), Ренин (плазма) — 121,1 мкМЕд/мл (4,4-46,1), альдостерон — 15,0 пг/мл (25,2-392).

Уровень АКТГ плазмы крови превышает верхний референсный диапазон более чем в 16 раз (!), уровень кортизола менее 140 нмоль/л, что, в свою очередь, является критерием постановки диагноза первичной надпочечниковой недостаточности. В свою очередь,

повышение ренина является компенсаторным в ответ на низкий уровень альдостерона, согласно принципам работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

После купирования острого состояния, в качестве заместительной терапии назначены: гидрокортизон 10 мг утром, 5 мг в обед, 5 мг вечером, флудрокортизон 25 — 50 мг утром, с коррекцией дозы под контролем самочувствия.

После установки диагноза ПНН следует продолжить диагностический поиск с целью выявления причины поражения коры надпочечников [1]. Согласно алгоритму диагностики ПНН, в первую очередь необходимо исключить аутоиммунный генез надпочечниковой недостаточности. Для этого был взят анализ на антитела (АТ) к стероидпродуцирующим клеткам надпочечника.

Исследование на АТ к 21-гидроксилазе: результат <1:10 (референсные значения <1:10). Таким образом анализ на АТ к 21-гидроксилазе отрицательный.

После исключения аутоиммунного генеза надпочечниковой недостаточности, была проведена компьютерная томография (КТ) надпочечников (Рис 5а).

Компьютерная томография надпочечников. Надпочечники: положение обычное, оба надпочечника диффузно утолщены до 14 мм, структура их неоднородна за счет многочисленных кальцинатов. Окружающая клетчатка не изменена. Почки: положение и форма обычные, в размерах не увеличены. Контуры четкие, неровные. Структура паренхимы однородная. Чашечно-лоханочная система не расширена. Конкрементов не выявлено. Паранефральная клетчатка не изменена. Нижняя полая вена дифференцируется, не изменена. Аорта с обызвествленными стенками. Забрюшинные лимфоузлы не изменены. Костно-деструктивных изменений поясничного отдела позвоночника, видимых отделов костей таза и бедренных костей не выявлено.

Заключение: КТ-признаки обызвествленных образований надпочечников.

Принимая во внимание КТ-картину обызвествленных образований надпочечников, а также учитывая семейный анамнез пациентки было принято решение продолжить диагностический поиск туберкулеза. По данным научной литературы известно, что увеличенные в размере надпочечники чаще свидетельствуют об активно протекающем инфекционном процессе, тогда как незначительные атрофические изменения и видимые кальцинаты коры надпочечников говорят о том, что процесс хронический и, вероятнее всего, неактивный [4].

Компьютерная томография органов грудной клетки (Рис. 5б).

При КТ-исследовании органов грудной клетки в S2 правого легкого визуализируются очаговоподобные тяжистые уплотнения, прилегающие к костальной плевре, окружающая легочная ткань не изменена. В S1 левого легкого единичный очаг с размытыми ровными контурами. Апикальные спайки справа и слева. Легочный рисунок прослеживается, не деформирован. Просвет трахеи, главных и сегментарных бронхов прослеживается, не изменён. В плевральных

полостях выпота и свободного газа нет. Органы средостения и мягкие ткани — без клинически значимых особенностей.

Заключение: КТ-признаки очаговых изменений в верхних долях обоих легких, дифференцировать между очаговой формой туберкулеза и поствоспалительными очагами.



Рисунок 5а. Компьютерная томография (КТ) надпочечников

Стрелками обозначены многочисленные кальцинаты надпочечников

Figure 5a. Computed tomography (CT) of the adrenal glands

Arrows indicate multiple adrenal calcifications



Рисунок 5б. Компьютерная томография органов грудной клетки

Цветом выделен единственный очаг с размытыми ровными контурами верхушечного сегмента левого легкого

Figure 5b. Computed tomography of the chest organs
A single focus with blurred smooth contours of the apical segment of the left lung is highlighted in color

Для исключения туберкулезного процесса, пациентке были проведены проба Манту, диаскинтест и анализ мокроты на микобактерию туберкулеза (МБТ).

Интерпретация пробы Манту и диаскинтеста: папулы размером до 30x30 мм с подкожными кровоизлияниями и выраженным отеком.

Анализ мокроты на МБТ — отрицательно.

После подтверждения инфицированности микобактерией туберкулеза, пациентка была консультирована врачом-фтизиатром. Установлен диагноз: *Очаговый туберкулез правого легкого в фазе инфильтрации МБТ. МБТ (-). Туберкулез надпочечников. Первичная надпочечниковая недостаточность, медикаментозная компенсация.*

При выписке пациентке была подобрана заместительная терапия в виде гидрокортизона по схеме: 10 мг утром, 5 мг в обед, 5 мг вечером, флудрокортизон 25 мг утром, и даны рекомендации по коррекции дозировки в зависимости от различных жизненных ситуаций и возможном запланированном лечении согласно клиническим рекомендациям (при аддисоническом кризе, лихорадке, сильном эмоциональном стрессе, при малоинвазивных операциях и т.д.). Также была рекомендована госпитализация в туберкулезный стационар в плановом порядке.

24.07.2023 пациентка была госпитализирована в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации для проведения противотуберкулезной терапии (рифампицин 450 мг утром натощак, изониазид 300 мг утром после еды, пиразинамид 1500 мг утром после еды, этамбутол 1200 мг после еды в обед). После проведения бронхоскопии от 02.08.2023 вновь появились жалобы на тошноту, рвоту, общую слабость. В стационаре пациентке был назначен преднизолон в таблетированной форме без значимого терапевтического эффекта, в связи с чем вновь обратилась в Больницу Центросоюза РФ для коррекции заместительной терапии по поводу ПНН и решении вопроса о подборе дозировки при иницировании противотуберкулезной терапии.

Рифампицин — является сильным индуктором системы цитохрома Р450, участвующей в метаболизме адренокортикоидов, приводя к ускоренному глюкокортикоидному метаболизму и снижению глюкокортикоидного эффекта [5,6]. В связи с этим на период противотуберкулезной терапии доза была увеличена.

Состояние при выписке пациентки удовлетворительное, гемодинамика стабильна. Была подобрана заместительная терапия в виде гидрокортизона по схеме: 15 мг утром, 7,5 мг в обед, 7,5 мг вечером; флудрокортизон 50 мг утром. Повторно проведено обучение пациентки по поводу принципов самостоятельной коррекции гормональной терапии. Противотуберкулезная терапия рекомендована в течение 6 месяцев: изониазид 300 мг утром, пиразинамид 1500 мг утром, этамбутол 1200 мг в обед.

Пациентка завершила противотуберкулезную терапию и находится под диспансерным наблюдением у врача-фтизиатра (осмотры не реже 2 раз в год) и врача-эндокринолога (консультации 2 раза в год).

Обсуждение

Диагноз первичной надпочечниковой недостаточности и аддисонический криз часто пропускается врачами из-за неспецифической симптоматики. Такие клинические проявления как снижение массы тела, общая слабость, абдоминальный дискомфорт могут вести клинициста по ложному диагностическому пути, из-за чего пациенты попадают в непрофильные отделения с клинической картиной острого живота, синдрома раздраженного кишечника и др. В описанном клиническом случае пациентка длительное время наблюдалась по месту жительства с диагнозом СРК, и только ухудшение самочувствия и госпитализация с клиникой аддисонического криза привели к верной диагностической гипотезе. Диагноз ПНН был установлен окончательно через 8 месяцев после дебюта клинической симптоматики.

Несмотря на невысокую распространенность туберкулезного поражения, как причины ПНН, клиницистам следует принимать во внимание эпидемиологический анамнез пациента и включать в алгоритм диагностики методы верификации туберкулезного процесса (диаскинтест, проба Манту, КТ ОГК, квантифероновый тест и др.).

Van Haren Noman S, Visser H с соавт. (2018 г.) в своем клиническом наблюдении описали туберкулез надпочечников. При госпитализации пациент жаловался на абдоминальный дискомфорт и потерю веса. Окончательный диагноз был установлен спустя два месяца благодаря результатам компьютерной томографии, демонстрирующим наличие у пациента увеличенных в размере надпочечников. Гормональное исследование, подтверждающее надпочечниковую недостаточность, было выполнено после рентгенологической визуализации. Авторы также обсуждают проблемы диагностики ПНН из-за неспецифических симптомов и особенности одновременного лечения надпочечниковой недостаточности и туберкулеза надпочечников. В описанном случае при инициации противотуберкулезной терапии дозировка гидрокортизона была увеличена в три раза, а дозировка флудрокортизона — вдвое [6]. В нашем клиническом случае также на фоне инициации противотуберкулезной терапии произошла декомпенсация надпочечниковой недостаточности, что потребовало повторной госпитализации в связи с развившимся аддисоническим кризом и дальнейшей коррекцией заместительной терапии.

При подборе дозировки гормональной заместительной терапии важно учитывать наличие сопутствующей патологии. Противотуберкулезные препараты способствуют ускорению метаболизма глюкокортикостероидов, что снижает их концентрацию в крови, в связи чем клиницистам приходится корректировать дозировку эмпирически, ориентируясь на самочувствие пациента и цифры артериального давления [1].

Zhao N, Gao Y с соавт. (2021 г.) в своей публикации описывают о результаты аутопсии пациента, погибшего из-за развившегося аддисонического криза. Мужчина 45 лет был госпитализирован из-за травмы пальцев правой руки и кровотечения. На 13-й день госпитали-

зации у пациента резко ухудшилось самочувствие: рвота, артериальное давление 104/70 мм рт. ст., гипогликемия, гипонатриемия (108,2 ммоль/л (!)). По результатам КТ головного мозга был подтвержден отек головного мозга вследствие развившейся гипонатриемии. По результатам гормонального исследования: АКТГ-855,00 пг/мл, кортизол — <1,00 мг/дл. По результатам микроскопического исследования легочной ткани был выявлен казеозный некроз с образованием кальцификации и гранулемы в нижней доле правого легкого. Также микроскопическое исследование показало казеозный некроз с кальцификацией левого надпочечника. У пациента не было типичной гиперпигментации кожных покровов и характерной для ПНН симптоматики. Данный клинический случай иллюстрирует то, что аддисонический криз развился у пациента на фоне острой клинической ситуации, которая требует повышенной продукции глюкокортикостероидов (травма, кровотечение). Симптомы надпочечниковой недостаточности до описания событий, вероятнее всего, были неспецифичными и не привлекали внимания пациента и клиницистов. До поступления в стационар диагноз надпочечниковой недостаточности не был установлен. В представленном нами клиническом случае причиной развития повторного аддисонического криза, вероятнее всего, явилось не только межлекарственное взаимодействие, но и выполнение диагностических процедур (бронхоскопия), которые также могут приводить к декомпенсации.

После подбора заместительной терапии необходимо проводить обучающие беседы с пациентом о принципах подбора заместительной гормональной терапии в зависимости от различных ситуаций, которые физиологически должны сопровождаться подъемом уровня глюкокортикоидов в крови (стресс, лихорадка, малые инвазивные вмешательства, диагностические процедуры и др.) [1]. В разбираемом клиническом случае не были учтены лекарственные взаимодействия заместительной гормональной терапии с противотуберкулезными препаратами, не была скорректирована дозировка препаратов, что привело к аддисоническому кризу [7].

Заключение

Представленное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует трудность своевременной диагностики надпочечниковой недостаточности. На настоящий момент существуют современные методики, которые позволяют достоверно верифицировать диагноз, разработаны схемы и средства медикаментозной терапии. Однако, случаи поступления пациентов в непрофильные стационары в состоянии аддисонического криза свидетельствуют о низкой осведомленности клиницистов. Формирование «быстрого» диагноза все еще остается актуальной задачей для врачей разных специальностей.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Саможенова П.С.: ведение пациента, разработка дизайна публикации, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант, взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации и печати

Губернаторова Е.Е.: ведение пациента, доработка текста, обзор публикаций по теме статьи, утверждение окончательного варианта, предоставление иллюстративного материала

Адашева Т.В.: научное руководство, разработка концепции, сбор данных и обработка материала, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта

Горулева Е.И.: ведение пациента, обзор публикаций по теме статьи, доработка текста, сбор данных и обработка материала

Лобанова Е.Г.: обзор публикаций по теме статьи, доработка текста, сбор данных и обработка материала

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Samozhenova P.S.: patient management, development of the publication design, writing the manuscript text, review of publications on the topic of the article, approval of the final version, taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version, interaction with the editorial board during the preparation of publication and printing

Gubernatorova E.E.: patient management, revision of the text, review of publications on the topic of the article, approval of the final version, provision of illustrative material

Adasheva T.V.: scientific guidance, concept development, data collection and material processing, text preparation and editing, approval of the final version

Goruleva E.I.: patient management, review of publications on the topic of the article, revision of the text, data collection and processing of the material

Lobanova E.G.: review of publications on the topic of the article, revision of the text, data collection and processing of the material

Список литературы / References:

1. Российская Ассоциация Эндокринологов. Клинические рекомендации: Первичная надпочечниковая недостаточность. 2021
Russian Association of Endocrinologist. Clinical practice guidelines: Primary adrenal insufficiency. 2021 [In Russian]
2. Eystein S Husebye, Simon H Pearce, Nils P Krone, et al. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2021; 397: 613–629: DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00136-7
3. Papadopoulos AS, Cleare AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Sep 27;8(1):22-32. doi: 10.1038/nrendo.2011.153.
4. Gupta S, Ansari MAM, Gupta AK, et al. Current Approach for Diagnosis and Treatment of Adrenal Tuberculosis-Our Experience and Review of Literature. *International Surgery Journal*. 2022. 8(1): e92-e97. DOI: 10.1055/s-0042-1743523
5. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». Рифампицин (RIFAMPICIN) описание. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/925> (дата обращения: 20.07.24). Vidal Directory 'Medicines in Russia'. Rifampicin (RIFAMPICIN) description. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/925> (date of the application: 20.07.24). [In Russian]

6. van Haren Noman S, Visser H, Muller AF, et al. Addison's Disease Caused by Tuberculosis: Diagnostic and Therapeutic Difficulties. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2018. 5(8):000911. doi: 10.12890/2018_000911.
7. Zhao N, Gao Y, Ni C, Zhang D, et al. An autopsy case of unexpected death due to Addison's disease caused by adrenal tuberculosis. *European Journal of Medical Research*. 2021 Dec 4;26(1):137. doi: 10.1186/s40001-021-00611-w.

Информация об авторах:

Саможенова Полина Сергеевна  — аспирант кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, e-mail: samozhenowapolina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8170-0863>

Губернаторова Екатерина Евгеньевна — к.м.н., ассистент кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, e-mail: creativeone@list.ru ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-4149-9497>

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, e-mail: adashtv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Горулева Екатерина Игоревна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Медицинского университета «Реавиз», заведующая отделением терапии Больницы Центросоюза РФ, Москва, e-mail: ekaterina.gorulyova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7536-7937>

Лобанова Елена Георгиевна — д.м.н., профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, e-mail: e.g.lobanova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3426-1853>

Authors Information

Polina S. Samozhenova  — Postgraduate student of the Department of Therapy and Preventive Medicine Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation. e-mail: samozhenowapolina@gmail.com ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8170-0863>

Ekaterina E. Gubernatorova — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Therapy and Preventive Medicine Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: creativeone@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-4149-9497>

Tatyana V. Adasheva — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: adashtv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Ekaterina I. Goruleva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine at the Reaviz Medical University, Head of the Therapy Department at the Centrosouz Hospital of the Russian Federation, Moscow, e-mail: ekaterina.gorulyova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7536-7937>

Elena G. Lobanova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian University of Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: e.g.lobanova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3426-1853>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author