

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Каленчиц Т.И.¹, Кабак С.Л.¹, Диденко Н.С.², Глушко И.В.³

ПЕРВИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»

Минздрава России, Реабилитационный центр для детей с пороками сердца, Москва, Россия

³ Учреждение здравоохранения «6-я городская клиническая больница», Минск, Беларусь

Из-за неспецифичности ряда клинических проявлений болезни Аддисона диагностика первичной надпочечниковой недостаточности в стационарах общетерапевтического профиля вызывает определенные сложности. В статье представлен клинический случай диагностики первичной надпочечниковой недостаточности в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и гипогонадизмом как проявление аутоиммунного полигланулярного синдрома. Признаками болезни Аддисона были гиперпигментация кожных покровов и слизистой оболочки полости рта, а также низкий уровень кортизола и повышение концентрации аденокортикотропного гормона, выявленные в сыворотке крови. Антитела к тиреопероксидазе — специфический маркер аутоиммунного поражения щитовидной железы. Положительный результат теста на аутоантитела к стероид-продуцирующим клеткам указывал на функциональную недостаточность яичников.

Ключевые слова: болезнь Аддисона; аутоиммунный полигланулярный синдром; аутоиммунный тиреоидит; недостаточность яичников.

Для цитирования: Каленчиц Т.И., Кабак С.Л., Диденко Н.С., Глушко И.В. Первичная надпочечниковая недостаточность. *Клиническая медицина*. 2024;102(3):264–267. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-3-264-267>

Для корреспонденции: Кабак Сергей Львович — e-mail: kabakmorph@gmail.com

Tamara I. Kalenchits¹, Sergey L. Kabak¹, Natalia S. Didenko², Inessa V. Glushko³

PRIMARY ADRENAL INSUFFICIENCY

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Healthcare of Russia, Rehabilitation Center for Children with Heart Defects, Moscow, Russia

³ 6th City clinical hospital, Minsk, Belarus

Due to the non-specificity of a number of clinical manifestations of Addison's disease, the diagnosis of primary adrenal insufficiency in general therapeutic profile hospitals causes certain difficulties. The article presents a clinical case of diagnosing primary adrenal insufficiency in combination with autoimmune thyroiditis and hypogonadism as a manifestation of autoimmune polyglandular syndrome. Signs of Addison's disease included hyperpigmentation of the skin and mucous membranes of the oral cavity, as well as low cortisol levels and an increase in adrenocorticotrophic hormone (ACTH) concentration, detected in the blood serum. Antibodies to thyroperoxidase — a specific marker of autoimmune thyroid gland damage. A positive result of the test for autoantibodies to steroid-producing cells indicated functional ovarian insufficiency.

Key words: Addison's disease; autoimmune polyglandular syndrome; autoimmune thyroiditis; ovarian insufficiency.

For citation: Kalenchits T.I., Kabak S.L., Didenko N.S., Glushko I.V. Primary adrenal insufficiency. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(3):264–267. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-3-264-267>

For correspondence: Sergey L. Kabak — e-mail: kabakmorph@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship

Received 12.08.2023

Accepted 26.09.2023

В основе клинической картины первичной надпочечниковой недостаточности (болезни Аддисона) лежит хронический дефицит глюкокортикоидов и/или минералокортикоидов, связанный с неспособностью коры надпочечников вырабатывать эти гормоны в достаточном количестве [1]. Общее количество людей, страдающих болезнью Аддисона, колеблется от 4 до 11 случаев на 100 000 населения [2]. Чаше всего надпочечниковая недостаточность встречается у женщин в возрасте от 30 до 50 лет.

В настоящее время в Европе у взрослого населения аутоиммунный адреналит (аутоиммунная деструкция коры надпочечников) считается самой распространенной причиной болезни Аддисона, на которую приходится 75–96% всех случаев [3, 4]. У 10–15% пациентов причинами первичной надпочечниковой недостаточности являются туберкулез и другие инфекционные заболевания, а также злокачественные новообразования: рак легкого, молочной железы или толстой кишки [1]. Другие редкие причины, например билатеральная адреналэк-

томя либо кровоизлияния в надпочечник при сепсисе (синдром Уотерхауза–Фридериксена), регистрируются только в 5% случаев.

Клинические проявления надпочечниковой недостаточности имеют плеiotропный и неспецифический характер [5]. Многие из них, такие как мышечная слабость, повышенная утомляемость, анорексия и потеря веса, совпадают с симптомами продолжительного вирусного заболевания или с менее серьезными саморазрешающимися состояниями. В этой связи только примерно у 30% женщин и 50% мужчин болезнь Аддисона диагностируется в первые 6 мес. после появления симптомов, а у 20% пациентов на это уходит более 5 лет [6].

Риски неблагоприятных исходов при первичной надпочечниковой недостаточности связаны развитием с адреналового криза, который может провоцироваться различными формами физиологического стресса, любой инфекцией, медицинскими/стоматологическими процедурами или физической травмой. Без адекватной заместительной гормональной терапии почти все пациенты с болезнью Аддисона умирают в течение первых 5 лет после постановки диагноза [7].

Цель работы — продемонстрировать особенности клинических проявлений первичной аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, а также обсудить, какие результаты лабораторного и инструментального обследования позволяют верифицировать диагноз в условиях терапевтического стационара.

Клинический случай

Пациентка Т., 64 года, находилась на стационарном лечении в кардиологическом отделении 6-й городской клинической больницы г. Минска с 12.04.2023 по 19.05.2023. Диагноз при поступлении: ишемическая болезнь сердца (ИБС): кардиосклероз. Артериальная гипертензия (АГ) 1, риск 4, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) функциональный класс (ФК) 2, Н 1. Сахарный диа-

бет (СД) 2-го типа, состояние клинко-метаболической компенсации. Со слов пациентки, в течение месяца она ощущала слабость, отсутствие аппетита, периодически возникающие тошноту и головокружение, что послужило причиной госпитализации. Внимания на изменение цвета кожных покровов не обращала. В январе 2023 г. прооперирована по поводу желчекаменной болезни. СД 2-го типа впервые был диагностирован в 2016 г. Проводимая таблетированная сахароснижающая терапия в январе 2023 г. была отменена в связи с нормогликемией. В 2018 г. выставлен диагноз «первичный гипотиреоз» и назначен левотироксин натрия по 100 мкг/сут. В 2021 г. перенесла коронавирусную инфекцию.

При поступлении в стационар кожные покровы пациентки были чистыми, желтушного оттенка; температура тела 36,3 °С; пульс 80 уд/мин; артериальное давление 80/60 мм рт. ст.; дыхание везикулярное, хрипы отсутствуют; SpO₂ 98%. Отмечено пониженное питание пациентки — с февраля 2023 г. она похудела примерно на 20 кг. Результаты лабораторных исследований представлены в таблице.

Гликемический профиль: 3,3–3,86–4,46–5,24 ммоль/л (референсные значения 3,5–5,5 ммоль/л).

При мультиспиральной томографии брюшной полости объемной или структурной патологии надпочечников не выявлено. С помощью магниторезонансной томографии головного мозга структурная патология гипофиза не диагностирована.

Через месяц пребывания в стационаре при осмотре пациентки эндокринологом были отмечены «бронзовый» оттенок кожи, пигментация рубцов на передней стенке живота, оставшихся после лапаротомии. Слизистая оболочка полости рта имела оттенок «кофе с молоком». Щитовидная железа пальпаторно не определялась. С учетом результатов лабораторно-инструментальных исследований поставлен диагноз: первичный гипотиреоз, медикаментозная компенсация на фоне приема 100 мкг лево-

Результаты лабораторных исследований
Results of laboratory tests

Показатель Indicator	Результат Result	Диапазон референсных значений Reference range
Кортизол (12.05.2023), мкг/дл Cortisol (12.05.2023), mcg/dL	4,4	3,7–19,4
Кортизол (16.05.2023), нмоль/л Cortisol (16.05.2023), nmol/L	153	171–536*
Адренокортикотропный гормон (АКТГ), пг/мл Adrenocorticotrophic hormone (ACTH), pg/mL	> 2000	7,2–63,3
Тироксин свободный (Т4), пмоль/л Free thyroxine (T4), pmol/L	13,58	9–19,05
Тиреотропный гормон (ТТГ), мМЕ/мл Thyroid-stimulating hormone (TSH), mIU/mL	3,422	0,36–4,94
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	3,16–5,53	3,9–6,4
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/L	116–139	130–150
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/L	4,9–8,1	3–5,4
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	117–156	120–150
Эозинофилы, % Eosinophils, %	0–7	1–5

*Коэффициент перерасчета: мкг/дл × 27,586 = нмоль/л.
Conversion factor: mcg/dL × 27.586 = nmol/L.

тироксина натрия в сутки. Первичная надпочечниковая недостаточность. Аутоиммунный полигланулярный синдром (АПГС)?

Лечение: левотироксин натрия, дексаметазон, преднизолон, гидрокортизона ацетат, триметазидина дигидрохлорид, нифуроксазид.

Поле выписки из стационара пациентка продолжила лечение в амбулаторных условиях. Через месяц был проведен серологический анализ крови на присутствие антител (АТ) к стероидопродуцирующим клеткам (СПК) надпочечника (АТ к СПК надпочечника: суммарные IgG + A + M) и антител к тиреопероксидазе (антиТПО). Титр АТ к СПК надпочечника составил 1:80 (референсные значения < 1:10); уровень антиТПО — 114,82 (референсные значения 0–5,61 МЕ/мл).

Обсуждение

Классическим признаком болезни Аддисона является гиперпигментация кожных покровов и слизистой оболочки полости рта [8]. Атрофия коры надпочечников по механизму обратной связи ведет к увеличению продукции проопиомеланокортина — прогормона, который расщепляется на АКТГ и альфа-меланоцитостимулирующий гормон, стимулирующие синтез меланина эпидермальными меланоцитами за счет взаимодействия с меланокортин-1-рецепторами [9, 10]. Повышенная продукция меланина сопровождается гиперпигментацией кожи. В описанном клиническом случае зафиксирован уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ), значительно превышающий референсные значения. Примечательно, что изменение цвета кожи обычно появляется в течение от месяца до года раньше других симптомов болезни [11].

У пациентки дважды за время пребывания на стационарном лечении был зафиксирован уровень кортизола ниже референсных значений. Считается, что концентрация этого гормона в сыворотке крови менее чем 5 мкг/дл является специфическим тестом для диагностики первичной надпочечниковой недостаточности [12].

Гипонатриемия, легкая анемия и эозинофилия, согласно К.И. Alexandraki и соавт. [5], являются специфическими признаками болезни Аддисона. Кроме того, уровень сахара крови натошак, не превышающий референсные значения, и нормальный гликемический профиль у пациентки с СД 2-го типа также могут быть следствием надпочечниковой недостаточности [13].

Клинические симптомы болезни Аддисона появляются постепенно и включают хроническую утомляемость, потерю аппетита, общую слабость, артериальную гипотензию и похудание [14]. Все эти симптомы имели место в описанном клиническом случае. По всей видимости, обострение болезни (развитие надпочечникового криза) явилось следствием стрессовой ситуацией — полостной операции, выполненной в январе 2023 г. Известно, что обычно признаки гипокортицизма фактически не появляются до тех пор, пока не будет разрушено по крайней мере 90% железистой ткани [11, 14].

В 2018 г. у пациентки был диагностирован гипотиреоз и назначено лечение левотироксином натрия. В ре-

зультате во время ее пребывания в стационаре уровень гормонов щитовидной железы (свободный Т4 и ТТГ) фиксировался в пределах референсных значений. Однако нужно иметь в виду, что низкий уровень кортизола в сочетании с ограниченными резервами его продукции при введении экзогенного левотироксина натрия может провоцировать острый первичный адреналовый криз, так как гормон щитовидной железы играет важную роль в клиренсе этого глюкокортикоидного гормона коры надпочечника [15, 16]. Лечение левотироксином натрия увеличивает клиренс кортизола, усугубляя надпочечниковую недостаточность, и способствует развитию надпочечникового криза.

Выявление высокого титра антител к стероидопродуцирующим клеткам подтверждает аутоиммунное поражение коры надпочечников. Надпочечниковая недостаточность является одним из проявлений аутоиммунного полигланулярного синдрома (АПС) — полиэндокринопатии, которая характеризуется поражением двух и более эндокринных желез, сопровождающимся их гормональной недостаточностью. Чаще всего встречается второй тип аутоиммунного полигланулярного синдрома (АПС-2), или синдром Шмидта [14]. Для этого синдрома характерно наличие по крайней мере двух эндокринных заболеваний, таких как болезнь Аддисона и аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото) [17]. В рассмотренном клиническом случае было выявлено значительное повышение уровня АТ к тиреопероксидазе, которые являются специфическим маркером аутоиммунного поражения щитовидной железы.

Еще одним эндокринным проявлением АПС-2 является первичный гипогонадизм [17]. На недостаточность половых желез указывает высокий титр АТ к СПК надпочечника. По данным литературы, 73% пациентов с преждевременной недостаточностью яичников и болезнью Аддисона имели положительный результат теста на аутоантитела к СПК [18].

Заместительная гормональная терапия в течение месяца после выписки из стационара дала положительные результаты — уменьшились гиперпигментация кожи, хроническая утомляемость и общая слабость, постепенно восстановился аппетит.

Заключение

Из-за неспецифичности ряда клинических симптомов болезни Аддисона без консультации эндокринолога диагностика первичной надпочечниковой недостаточности в стационарах общетерапевтического профиля вызывает определенные сложности. Достоверными клинико-лабораторными признаками болезни являются гиперпигментация кожи, очень высокая концентрация АКТГ и низкий уровень кортизола. Первичная надпочечниковая недостаточность может выступать одним из проявлений аутоиммунного полигланулярного синдрома — полиэндокринопатии, которая характеризуется поражением двух и более эндокринных желез, таких как кора надпочечников, щитовидная и поджелудочная железы, а также гонады. Для подтверждения аутоиммунного характера

патологического процесса необходимо проведение серологического исследования на присутствие соответствующих аутоантител.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Barthel A., Benker G., Berens K., Diederich S., Manfras B., Gruber M., Kanczkowski W., Kline G., Kamvissi-Lorenz V., S. Beuschlein F., Brennd A., Boehm B.O., Torpy D.J., Bornstein S.R. An Update on Addison's Disease. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2019;127(2–3):165–175. DOI: 10.1055/a-0804-2715
2. Munir S., Quintanilla Rodriguez B.S., Waseem M., Haddad LM. Addison Disease (Nursing). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. URL: [http://Addison Disease \(Nursing\) - StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\) \(Access Date: 25.07.23\)](http://Addison Disease (Nursing) - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov) (Access Date: 25.07.23))
3. Betterle C., Presotto F., Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J. Endocrinol. Invest*. 2019;42(12):1407–1433. DOI: 10.1007/s40618-019-01079-6
4. Клинические рекомендации. Первичная надпочечниковая недостаточность. Российская ассоциация эндокринологов. 2021:8–15. [Clinical recommendations. Primary adrenal insufficiency. Russian Association of Endocrinologists. 2021:8–15. (In Russian)]. URL: [http://kr524_pervichnaya_nadpochechnikovaya_nedostatochnost.pdf \(endocrincentr.ru\) \(Access Date: 25.07.23\)](http://kr524_pervichnaya_nadpochechnikovaya_nedostatochnost.pdf (endocrincentr.ru) (Access Date: 25.07.23))
5. Alexandraki K.I., Sanpawithayakul K., Grossman A. Adrenal insufficiency. 2022 Nov 7. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R., Boyce A., Chrousos G., Corpas E., de Herder W.W., Dhatariya K., Dungan K., Hofland J., Kalra S., Kaltsas G., Kapoor N., Koch C., Kopp P., Korbonits M., Kovacs C.S., Kuohung W., Laferrère B., Levy M., McGee E.A., McLachlan R., New M., Purnell J., Sahay R., Shah A.S., Singer F., Sperling M.A., Stratakis C.A., Trence D.L., Wilson D.P., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. URL: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905309 \(Access Date: 25.07.23\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905309 (Access Date: 25.07.23))
6. Bleicken B., Hahner S., Ventz M., Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am. J. Med. Sci.* 2010;339(6):525–31. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181db6b7a
7. Puar T.H., Stikkelbroeck N.M., Smans L.C., Zelissen P.M., Hermus A.R. Adrenal crisis: still a deadly event in the 21st century. *Am. J. Med.* 2016;129(3):339. e1–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.08.021
8. Ладыгина Д.О., Железнякова А.В., Круглова Л.С. Поражения кожи при заболеваниях эндокринной системы. *Фарматека*. 2021;28(14):15–21. [Ladygina D.O., Zheleznyakova A.V., Kругlova L.S. Skin lesions in diseases of the endocrine system. *Farmateka*. 2021;28(14):15–21. (In Russian)]. DOI: [dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.15-21](https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.15-21)
9. Tong C.V., Ooi X.Y. Addison's disease presenting with hyperpigmentation. *BMJ Case Rep.* 2021;14(8):e245610. DOI: 10.1136/bcr-2021-245610
10. Hirota Y., Matsushita T. Hyperpigmentation as a clue to Addison disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2022;89(9):498–499. DOI: 10.3949/ccjm.89a.21082
11. Sarkar S.B., Sarkar S., Ghosh S., Bandyopadhyay S. Addison's disease. *Contemp. Clin. Dent.* 2012;3(4):484–6. DOI: 10.4103/0976-237X.107450
12. Ulhaq I., Ahmad T., Khoja A., Islam N. Morning cortisol as an alternative to Short Synecthan test for the diagnosis of primary adrenal insufficiency. *Pak. J. Med. Sci.* 2019;35(5):1413–1416. DOI: 10.12669/pjms.35.5.1208
13. Andrioli M., Pecori Giralaldi F., Cavagnini F. Isolated corticotrophin deficiency. *Pituitary* 2006;9(4):289–295. DOI: 10.1007/s11102-006-0408-5
14. Чобитко В.Г., Белова А.П. Поздняя диагностика первичной хронической надпочечниковой недостаточности в рамках аутоиммунного полигланулярного синдрома 2-го типа. Клиническое наблюдение. *Лечащий Врач*. 2023;6(26):90–93. [Chobitko V.G., Belova A.P. Late diagnosis of primary chronic adrenal insufficiency in the framework of autoimmune polyglandular syndrome type 2. Clinical observation. *Lechaschi Vrach*. 2023;6(26):90–93. (In Russian)]. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.013
15. Kang M.S., Sandhu C.S., Singh N., Evans T. Initiation of levothyroxine in a patient with hypothyroidism inducing adrenal crisis requiring VA ECMO: a tale of preventable disaster. *BMJ Case Rep.* 2019;12(8):e230601. DOI: 10.1136/bcr-2019-230601
16. Elshimy G., Chippa V., Jeong J.M. Adrenal Crisis. 2023 Feb 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. URL: [http://Adrenal Crisis-StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\) \(Access Date: 25.07.23\)](http://Adrenal Crisis-StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov) (Access Date: 25.07.23))
17. Singh G., Jialal I. Polyglandular autoimmune syndrome type II. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. URL: [http://Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II - StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\) \(Access Date: 25.07.23\)](http://Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov) (Access Date: 25.07.23))
18. Reato G., Morlin L., Chen S., Furmaniak J., Smith B.R., Masiero S., Albergoni M.P., Cervato S., Zanchetta R., Betterle C. Premature ovarian failure in patients with autoimmune Addison's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(8):E1255–61. DOI: 10.1210/jc.2011-0414

Поступила 12.08.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах

Каленчиц Тамара Ивановна — канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской реабилитации и физиотерапии Белорусского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0000-0003-0387-4937>

Кабак Сергей Львович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой морфологии человека Белорусского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0000-0002-7173-1818>

Диденко Наталья Сергеевна — врач отделения функциональной диагностики Реабилитационного центра для детей с пороками сердца НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

Глушко Инесса Владимировна — заведующая кардиологическим отделением 6-й городской клинической больницы г. Минска

Information about the authors

Tamara I. Kalenchits — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Medical Rehabilitation and Physiotherapy, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-0387-4937>

Sergey L. Kabak — Dr of Sci. (Med.), Professor, Head of the Human Morphology Department, Belarusian State Medical University <https://orcid.org/0000-0002-7173-1818>

Natalia S. Didenko — MD, Department of Functional Diagnostics, A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health

Inessa V. Glushko — MD, Head of the Cardiology Department of the 6th Minsk City Clinical Hospital