

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.129.13>**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НАДПОЧЕЧНИКОВ**

Научная статья

**Амирова З.Р.<sup>1</sup>, Карпов М.Е.<sup>2</sup>\*, Зуева А.В.<sup>3</sup>, Исниязова М.Б.<sup>4</sup>**<sup>1, 2, 3, 4</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (darksilencer384[at]gmail.com)

**Аннотация**

В данной статье представлен обзор иностранной литературы по одной из наиболее редких форм внелегочного туберкулеза – туберкулеза надпочечников. В настоящее время, благодаря развитию фтизиатрической службы, данная локализация туберкулеза считается казуистичной, хотя в 1920-30-х гг. поражение надпочечников микобактериями туберкулеза было одной из главных этиологических причин хронической надпочечниковой недостаточности. В статье представлены особенности клинической, инструментальной и лабораторной диагностики поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при туберкулезе, особое внимание уделено визуализирующим методам диагностики и особенностям дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, при которых возможно вовлечение надпочечников в патологический процесс.

**Ключевые слова:** фтизиатрия, туберкулез, надпочечники, диагностика.**SPECIFICS OF THE CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ADRENAL TUBERCULOSIS**

Research article

**Amirova Z.R.<sup>1</sup>, Karpov M.Y.<sup>2</sup>\*, Zueva A.V.<sup>3</sup>, Isniyazova M.B.<sup>4</sup>**<sup>1, 2, 3, 4</sup> Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

\* Corresponding author (darksilencer384[at]gmail.com)

**Abstract**

This article presents a review of the foreign literature on one of the rarest forms of extrapulmonary tuberculosis: adrenal tuberculosis. Nowadays, due to the advancement of phthisiatric service, this localization of tuberculosis is considered to be casuistic, although in 1920-30s the adrenal affection with *Mycobacterium tuberculosis* was one of the main etiological causes of chronic adrenal insufficiency. The article presents the specifics of clinical, instrumental and laboratory diagnostics of the hypothalamic-pituitary-adrenal system lesions in tuberculosis; special attention is paid to imaging diagnostic methods and the specifics of differential diagnostics with other diseases, in which the adrenal glands may be involved in the pathological process.

**Keywords:** phthisiology, tuberculosis, adrenal glands, diagnosis.**Введение**

Большинство случаев первичной туберкулезной инфекции клинически, бактериологически и рентгенологически не проявляются. Эта первичная инфекция у 5-10% больных приводит к активному заболеванию после латентного периода в течение большого количества времени после контаминации микобактериями. Наиболее частым первичным очагом активного туберкулеза у взрослых являются верхние доли легких. Патологический процесс включает в себя формирование гранулем, содержащих эпителиоидные клетки, гигантские клетки Лангерганса, окруженные лимфоцитами, с центром казеозного некроза и различной степенью фиброза с прогрессирующей утратой функции органа [1]. Томас Аддисон в 1855 году впервые описал поражение надпочечников с исходом в хроническую надпочечниковую недостаточность, вызванное инфекцией *Mycobacterium tuberculosis*, поражающей оба надпочечника. В его статье у 6 из 11 пациентов было туберкулезное поражение надпочечников [2]. Еще в 1930 гг. туберкулез был одной из самых распространенных причин болезни Аддисона: его удельный вес составлял до 70% среди всех этиологических факторов. В дальнейшем, благодаря развитию фтизиатрии, уже к 1960 годам этот показатель снизился до 31%, а в 1970 составил 17%. В настоящее время в связи с хорошим развитием фтизиатрической службы, появлением новых высокоэффективных противотуберкулезных препаратов, ранним выявлением больных туберкулезное поражение надпочечников – скорее казуистический случай, главным же этиологическим фактором болезни Аддисона во всем мире считается аутоиммунный адреналит, составляющий 75-96% всех случаев хронической надпочечниковой недостаточности [3].

**Основная часть**

Туберкулез может первично поражать оба надпочечника при гематогенном или лимфогенном распространении возбудителя, а также быть частью диссеминированного туберкулеза. Оба состояния могут проявляться первичной надпочечниковой недостаточностью (болезнь Аддисона). Нарушения функционирования ферментов метаболизма стероидных гормонов, связанные с противотуберкулезной терапией, также могут приводить к дисфункции надпочечников. Длительная терапия глюкокортикостероидами, применяемая при лечении некоторых форм туберкулезной инфекции, может приводить к угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и приводить к вторичной надпочечниковой недостаточности. Наконец, важно помнить, что поражение гипофиза при

туберкулезе центральной нервной системы может иногда приводить к изолированному дефициту кортикотропина с формированием ХНН [1].

Варианты нарушения функции надпочечников при туберкулезной инфекции, связанные как с первичным поражением надпочечников, так и со вторичным нарушением их функции вследствие различных причин приведены ниже [4]:

1. Хроническое туберкулезное поражение надпочечников с клиническими проявлениями первичной надпочечниковой недостаточности, клинически манифестирующее спустя годы после первичной контаминации. Патологически эти пациенты имеют небольшие атрофические фиброзные железы с кальцификацией или без нее.

2. Изолированное поражение надпочечников на ранних стадиях заболевания, обычно в течение 2 лет после первичной инфекции. Патологически эти пациенты чаще всего имеют двустороннее увеличение надпочечников из-за массивного фиброзирования, вторичного по отношению к образованию гранулем в надпочечниках. «Мягкое» увеличение можно увидеть у пациентов с обширными гранулемами в надпочечниках со слабо выраженным процессом фиброза. Также, у пациентов с изолированным туберкулезом надпочечников могут быть железы нормального размера с гранулематозным воспалением, выявляемым при микроскопическом исследовании.

3. Вторичная надпочечниковая недостаточность при диссеминированном туберкулезе вследствие интоксикации, требующая длительной заместительной терапии.

4. Вторичная надпочечниковая недостаточность при туберкулезном поражении гипофиза или гипоталамуса.

5. Субклинический дефицит стероидов по причине индукции ферментов метаболизма ГКС, связанный с противотуберкулезной терапией.

Классическое проявление болезни Аддисона включает жалобы на недомогание, усталость, отсутствие аппетита, похудание, тошноту, рвоту, боли в мышцах и суставах, тягу к соленой пище. Объективно отмечается гиперпигментация кожи, связанная с активацией рецепторов меланокортина I (MC1R) высоким уровнем АКТГ [5]. Дефицит минералокортикоидов приводит к постуральной гипотензии, гипонатриемии, гиперкалиемии. Проба Манту обычно резко положительна, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) повышена [1], [5].

Лабораторная диагностика основывается на определении базального уровня кортизола и АКТГ между 8 и 9 часами утра. Утренние концентрации кортизола в плазме менее 83 нмоль/л (3 мкг/дл) указывают на надпочечниковую недостаточность, концентрации более 525 нмоль/л (19 мкг/дл) исключают болезнь Аддисона. Пациентам, чей уровень кортизола обнаружен в диапазоне от 83 до 525 нмоль/л (3- 19 мкг/дл) проводят тест со стимуляцией АКТГ для топической диагностики поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы – при отсутствии ответа на стимуляцию АКТГ диагностируется первичная надпочечниковая недостаточность [5], [6].

Компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) являются полезными неинвазивными методами диагностики туберкулеза надпочечников. КТ в случае подозрения на поражение надпочечников считается методом выбора и должна включать как бесконтрастные, так и контрастно-усиленные методы. Вовлечение надпочечников обычно двустороннее (около 90% по данным имеющихся исследований), что связано с одинаковой восприимчивостью обоих надпочечников к микобактериям, распространяющимся гематогенно или лимфогенно [6], [7].

Результаты визуализирующих методов исследования варьируют в зависимости от течения заболевания и времени постановки диагноза с момента первичного поражения желез [6], [7]:

Ранняя стадия: в первые два года КТ показывает некальцифицированные увеличенные надпочечники с участками просветления, отражающими казеозный некроз, и периферическим ободком контрастирующей паренхимы. Контуры надпочечников в основном сохранены.

Поздняя стадия: по мере прогрессирования заболевания надпочечники сначала нормализуются в размерах, затем уменьшаются, появляются очаги кальцификации с неровными краями. Кальцификаты лучше визуализируются на КТ без контраста. Они могут быть диффузными, очаговыми или точечными. Подобные данные визуализации отражают длительный вялотекущий процесс, что свойственно туберкулезным гранулемам.

При визуализации пораженных туберкулезом надпочечников с помощью МРТ обнаруживаются следующие патологические изменения: туберкулезная гранулема, казеозный некроз, фиброз, рубцы и кальцификация. При выявлении в очагах туберкулезной гранулемы и казеозно-некротических изменений пораженные надпочечники визуализируются как гиподенсивные или изоденсивные образования на T1 и гиперденсивные на T2-взвешенных изображениях. Надпочечники с наличием казеозного некроза в центральной области дают гиперденсивный сигнал с периферии железы. По мере нарастания массы фиброзной и кальцифицированной ткани ранее увеличенные надпочечники уменьшаются или нормализуются в размере. На МРТ данный феномен отображается как специфический гипо- или изоденсивный сигнал в центре пораженной железы на T2-взвешенном изображении. При полном замещении очагов фиброзной тканью и/или кальцификации железы атрофируются. Железы будут демонстрировать низкую интенсивность сигнала на всех МРТ-сканах и не будут иметь увеличения сигнала на T1-взвешенных изображениях даже с контрастным усилением [6], [7].

Это имеет важное клиническое значение: наличие казеозного некроза и гранулемы (гиперденсивный сигнал на T2-ВИ) указывает на активный туберкулез, а образование фиброза и кальцификации (гиподенсивный сигнал на T2-ВИ) указывает на поражение в стадии покоя [6], [7].

При обнаружении образования в надпочечниках во время проведения визуализирующих методов исследования бывает необходимо провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями [8]:

- Аутоиммунный адреналит. - обнаружение атрофированных надпочечников при визуализации вызывают подозрение на данное заболевание. Выявление антител к надпочечникам в плазме значительно облегчает постановку соответствующего диагноза.

- Метастазы в надпочечники - в большинстве случаев обнаруживаются в обеих железах, но редко вызывают надпочечниковую недостаточность, поскольку остаточная кора способна поддерживать функцию надпочечников. При дальнейшем диагностическом поиске можно увидеть первичное злокачественное новообразование или другие регионарные метастатические поражения.

- Неходжжкинская лимфома - поражает надпочечники чаще, чем болезнь Ходжкина. Кроме того, немногие из неходжжкинских лимфом поражают железы с двух сторон, и примерно две трети неходжжкинских лимфом приводят к надпочечниковой недостаточности. Общие характеристики МРТ неспецифичны и могут имитировать туберкулез надпочечников. Преимуществом МР-сканирования является его способность записывать изображения на нескольких уровнях плоскости, что позволяет выявить экстраадrenalную инфильтрацию тканей лимфомой.

- Гиперплазия надпочечников - обнаруживается как двустороннее диффузное или очаговое увеличение надпочечников, но сохраняющее форму железы. При туберкулезе на МРТ визуализируется более низкая (кальцификация и фиброзный рубец) или более высокая (казеозный некроз тканей и воспалительная гранулема) интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях по сравнению с гиперплазией. При проведении лабораторной диагностики выявление гиперкортицизма исключает туберкулезную этиологию образования.

- Феохромоцитомы - данной опухоли характерен специфический яркий сигнал на T2-взвешенном изображении, отсутствие «периферического ободка» на T1-ВИ, что позволяет отличить его от туберкулеза без помощи лабораторных исследований. При возникновении сомнений лабораторное исследование метанефринов в плазме или моче позволяет легко отличить феохромоцитому от туберкулеза.

Лечение активного туберкулеза надпочечников аналогично схеме, применяемой при внелегочном туберкулезе, с использованием комбинированной противотуберкулезной терапии. При назначении препаратов стоит учитывать их влияние на метаболизм стероидных гормонов [1].

Известно, что рифампицин сокращает период полураспада кортизола, индуцируя активность цитохрома CYP3A4, метаболизирующего данный гормон в печени. В японских рекомендациях по лечению надпочечниковой недостаточности рекомендуется увеличивать дозу ГКС в перерасчете на гидрокортизон в два-три раза при одновременном применении с рифампицином [9]. В литературе описаны случаи адренальных кризов на фоне применения рифампицина, что требует особого внимания при назначении данного препарата [10].

### Заключение

В данной статье описаны общие сведения о диагностике туберкулезного поражения надпочечников, особое внимание уделено визуализирующим методам исследования и методам дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, при которых происходит вовлечение надпочечников в патологический процесс. При назначении лекарственной терапии таким пациентам необходимо учитывать особенности взаимодействия противотуберкулезных препаратов со стероидными гормонами во избежание развития или ухудшения симптомов надпочечниковой недостаточности.

В случаях хронического заболевания функция надпочечников вряд ли восстановится из-за массивного разрушения железы. Однако некоторые авторы сообщают о восстановлении функции надпочечников в тех случаях, когда пациенты получают противотуберкулезную терапию на ранних стадиях заболевания [11], [12]. Все вышперечисленное подчеркивает важность своевременной диагностики первичного туберкулеза, являющегося ведущим фактором развития внелегочных форм микобактериальной инфекции.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Conflict of Interest

None declared.

### Рецензия

Ефременко Е.С., Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация  
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.129.13.1>

### Review

Efremenko E.S., Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation  
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.129.13.1>

### Список литературы на английском языке / References in English

- Jacob J.J. Infections in Endocrinology: Tuberculosis / J.J. Jacob, P.A.M. Paul, K.R. Feingold [et al.] // Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com. — 2021.
- Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-Renal Capsules / T. Addison. — London: Samuel Highley, 1855. — 43 p.
- Betterle C. Epidemiology, Pathogenesis, and Diagnosis of Addison's Disease in Adults / C. Betterle, F. Presotto, J. Furmaniak // Journal of Endocrinological Investigation. — 2019. — 42(12). — p. 407-1433.
- Vinnard C. Endocrine and Metabolic Aspects of Tuberculosis / C. Vinnard, E.A. Blumberg // Microbiology Spectrum. — 2017. — 5(1). — p. 19.
- Barthel A. An Update on Addison's Disease / A. Barthel, G. Benker, K. Berens [et al.] // Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal. — 2018. — 127(2-3). — p. 165-175.
- Huang Y.C. Evaluation of Primary Adrenal Insufficiency Secondary to Tuberculous Adrenalitis with Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging: Current Status / Y.C. Huang, Y. L. Tang, X. Zhang [et al.] // World Journal of Radiology. — 2015. — 7(15). — p. 336-342.
- Guo Y.K. Addisons Disease due to Adrenal Tuberculosis: Contrast Enhanced CT Features and Clinical Duration Correlation / Y.K. Guo, Z.G. Yang, Y. Li [et al.] // European Journal of Radiology. — 2007. — 62(1). — p. 126-131.

8. Gupta S. Current Approach for Diagnosis and Treatment of Adrenal Tuberculosis — Our Experience and Review of Literature / S. Gupta, M.A.M. Ansari, A.K. Gupta [et al.] // *Surgery Journal (New York)*. — 2022. — 8 (1). — p. 92-97.
9. Yanase T. Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency Including Adrenal Crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline [Opinion] / T. Yanase, T. Tajima, T. Katabami [et al.] // *Endocrine Journal*. — 2016. — 63(9). — p. 765-784.
10. Denny N. Rifampicin-Induced Adrenal Crisis in a Patient with Tuberculosis: a Therapeutic Challenge / N. Denny, S. Raghunath, P. Bhatia [et al.] // *British Medical Journal Case Reports*. — 2016.
11. Penrice J. Recovery of Adrenocortical Function Following Treatment of Tuberculous Addison's Disease / J. Penrice, S.S. Nussey // *Postgraduate Medical Journal*. — 1992. — 68(797) — p. 204-205.
12. Kelestimur F. Recovery of Adrenocortical Function Following Treatment of Tuberculous Addison's Disease / F. Kelestimur // *Postgraduate Medical Journal* — 1993. — 69(816). — p. 832.