

П.Н.Любченко, Е.Б.Широкова, Л.Е.Гуревич, Т.Г.Кабанова

## Осложнение силикотуберкулеза амилоидозом внутренних органов

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, Москва

P.N.Lyubchenko, E.B.Shirokova, L.E.Gurevich, T.G.Kabanova

## Visceral amyloidosis as a complication of silicotuberculosis

Наиболее частым осложнением силикоза является туберкулез. Клиника силикотуберкулеза отличается от туберкулеза менее выраженными симптомами интоксикации, олигобациллярностью, редким кровохарканием. Чаще всего наблюдается очаговый туберкулез на фоне силикоза, протекающий бессимптомно или со слабо выраженной симптоматикой.

Фиброзно-кавернозная форма туберкулеза осложняет далеко зашедшие узловые формы силикоза, которые в настоящее время встречаются крайне редко. Присоединение туберкулеза к силикозу оказывает неблагоприятное влияние на течение последнего и способствует его прогрессированию. Сообщения об осложнении силикотуберкулеза амилоидозом в литературе нами обнаружены не были. В обзорах Л.В.Козловской [1], R.H.Falk et al. [2], И.А.Саркисовой [3] нет указаний на профессионально обусловленные заболевания легких как причину амилоидоза. В многолетней практической работе подобное сочетание нам также не встречалось.

Амилоид – сложный гликопротеид, состоящий из фибриллярных и глобулярных белков и полисахаридов. Амилоидные фибриллы имеют специфическую  $\beta$ -складчатую конфигурацию. Амилоид обладает характерным свойством конгофилии и двойного лучепреломления в поляризованном свете, что отличает его от других фибриллярных белков. В зависимости от специфичности основного белка амилоида выделяют несколько форм амилоидоза [3]: А (амилоидный А-протеин), L (легкие цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин),  $\beta_2M$  ( $\beta_2$ -микроглобулин), В (В-протеин), JAPP (островковый амилоидный полипептид).

АА, AL, ATTR и диализный  $A\beta_2M$ -амилоидоз относятся к системным формам. В РФ наиболее распространены первичный AL- и вторичный АА-амилоидоз [3], которые развиваются вследствие хронического воспаления. Церебральный амилоидоз ( $A\beta$ ) рассматривается как основа церебральной деменции Альцгеймера. В МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского (Москва) наблюдали AL-амилоидоз у больного системной склеродермией [4].

Патогенез вторичного амилоидоза довольно тщательно изучен, однако остаются невыявленными условия, способствующие агрегации белков-предшественников в фибриллы амилоида, избирательность преимущественного поражения почек и др. [3].

Поражение почек амилоидозом определяет прогноз основного заболевания. Проявлением амилоидоза почек является нефротический синдром с протеинурией, гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией, отеками, постепенным развитием почечной недостаточности [5].

В связи с большой редкостью осложнения профессионального заболевания легких системным амилоидозом приводим наше наблюдение.

Больной В., 1936 г. рождения, впервые был обследован в отделении профпатологии МОНИКИ в 1993 г. С 1952 г. по 1992 г. (40 лет) работал на камнеобрабатывающем комбинате резчиком по камню, шлифовщиком, с 1972 г. – мастером. В 1992 г. оформил пенсию по льготному стажу, в 1994 г. прекратил работу. В анамнезе гипертоническая болезнь с 27 лет. В 1980–1990 гг. (более ранние сведения не сохранились) концентрация кварцесодержащей пыли на рабочем месте камнерезчика составляла 250–208 мг/м<sup>3</sup>, на рабочем месте шлифовщика – 15–25 мг/м<sup>3</sup> (содержание свободной двуокиси кремния в пыли – 6,8–8,8 %).

Из других профессиональных вредностей отмечался повышенный уровень шума и локальной вибрации. В 1991 г. при флюорографии грудной клетки во время периодического медостмотра выявлено усиление бронхолегочного рисунка и расширение корней легких.

В 1993 г. при обследовании в отделении профпатологии на рентгенограммах легких обнаружены множественные узелковые тени размерами до 3 мм, местами с тенденцией к слиянию (рис. 1).

Нарушения биомеханики дыхания не выявлены. Клинический анализ крови без особенностей, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 13 мм/ч. В моче белок отсутствовал. Мочевина и креатинин в крови в норме. Были установлены силикоз I-II степени (3q/3q) и гипертоническая болезнь II степени. Была определена 25%-ная утрата трудоспособности вследствие профзаболевания.



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки при первом обследовании в 1993 г.: легочный рисунок усилен, деформирован, множественные узелковые тени

При госпитализации в 1994 г., 1995 г., 1996 г. прогрессирование силикотического процесса не отмечалось, симптомов присоединения туберкулеза не было, однако СОЭ была повышена до 27–30–38 мм/ч. В моче белок не определялся.

С 1996 г. по 2000 г. пациент не обращался в кабинет профпатологии МОНКИ. Согласно выписке из амбулаторной карты в январе 1998 г. лечился в стационаре по месту жительства с диагнозом гипертонической болезни II степени, силикоза I-II степени. Повышение СОЭ до 60–67 мм/ч (при выписке – 37 мм/ч) осталось необъясненным.

С осени 1998 г. состояние больного ухудшилось, появилась субфебрильная температура, общая слабость, усилился сухой кашель. При обследовании в областном противотуберкулезном диспансере (консультация проф. А.В. Власова) установлен диагноз: силикотуберкулез, силикоз III степени, очаговый туберкулез верхней доли правого легкого в фазе рассасывания. Микобактерии туберкулеза (МБТ) в мокроте не обнаруживались при повторных (6–8 раз) исследованиях различными методами (методом флотации, люминесцентной микроскопии, посевом мокроты). В течение 5 месяцев проводилось лечение противотуберкулезными препаратами (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид). При повторной консультации в областном противотуберкулезном диспансере в августе 1999 г. отмечалась положительная динамика в виде частичного рассасывания очаговых изменений в правом легком. Рекомендовано продолжить основной курс лечения.

В 2000 г. пациент был обследован в клинике профпатологии МОНКИ. Рентгенологически в легких определялись поля затемнения с обеих сторон (рис. 2). В мокроте МБТ не обнаружены. Уровень СОЭ составил 25 мм/ч. В моче белка нет. Следующие 7 лет в кабинет профпатологии МОНКИ больной не обращался.

20 октября 2007 г. пациент поступил в отделение хирургии сосудов МОНКИ по экстренным показаниям с жалобами на наличие пульсирующего образования в левой половине шеи, общую слабость, отсутствие мочеиспускания в последние сутки. Заболел 7 сентября 2007 г.: после вскрытия периостита верхней челюсти, возникшего после удаления зуба, отметил повышение температуры до 38 °С, припухлость левой половины лица. Был госпитализирован в хирургическое отделение ЦРБ с диагнозом подчелюстной аденофлегмоны. Проведено вскрытие гнояника, при ревизии обнаружено пульсирующее образование в левой половине шеи, в связи с чем больной был направлен к ангиохирургу МОНКИ с подозрением на аневризму левой общей сонной артерии. В МОНКИ при дуплексном сканировании и цветном картировании брахиоцефальных артерий выявлена ложная (арразионная) аневризма левой общей сонной артерии. При поступлении в отделение хирургии сосудов 2 октября 2007 г. состояние тяжелое, одышка в покое (24 мин<sup>-1</sup>), кожные покровы бледно-серые. Температура тела нормальная. В легких жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы. Пульс – 90 мин<sup>-1</sup>, артериальное давление – 140 / 80 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены. Язык сухой. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает на 2 см из-под реберной дуги. Селезенка не прощупывается.

В проекции левой общей сонной артерии пальпируется плотное эластическое пульсирующее образование 6 × 5 см, безболез-



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в 2000 г.: на фоне вышеуказанных изменений видны обширные поля затемнения

ненное. В подчелюстной области слева имеется послеоперационная рана с гнойным отделяемым. Пульсация артерий нижних конечностей определяется на всех уровнях. Анурия. 3 октября 2007 г. введен катетер в мочевой пузырь, мочи нет. 4 октября больной переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). По результатам анализов обнаружены гипоксемия (рО<sub>2</sub> – 36–42 мм рт. ст., SaO<sub>2</sub> – 72–76 %), азотемия (креатинин – 868 мкм/л, мочевины – 33,9 мкм/л), анемия (95 г/л), гипопроteinемия (59–63 г/л), гипоальбуминемия (23–25 г/л), СОЭ – 38 мм/ч. В посеве крови роста микроорганизмов нет. На рентгенограмме легких 4 октября 2007 г., сделанной в положении лежа, при ИВЛ наблюдается неравномерная инфильтрация верхних долей обоих легких. На серии ЭКГ заметны признаки субэндокардиальной ишемии миокарда левого желудочка.

3 октября 2007 г. в связи с признаками желудочного кровотечения (рвота "кофейной гущей") проведена экстренная эзофагогастродуоденоскопия. В желудке определяется жидкость с множе-

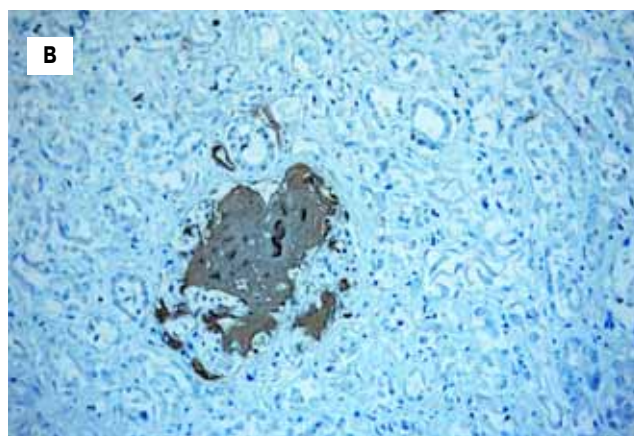
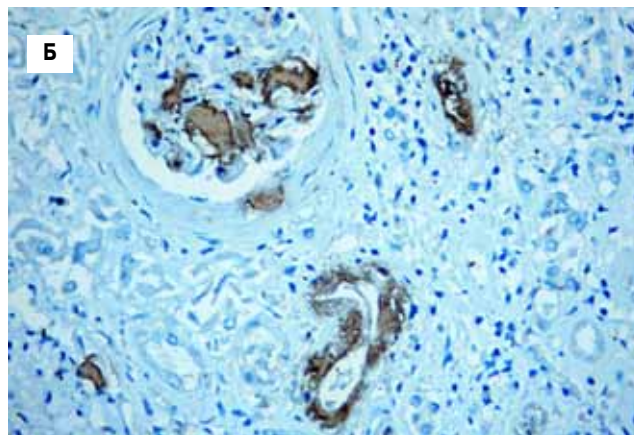
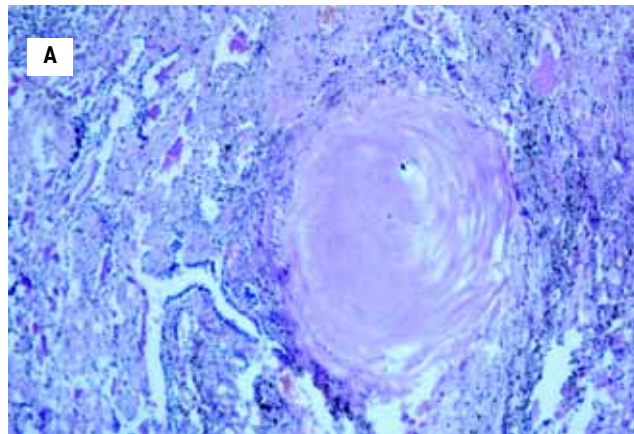


Рис. 3. А – силикотический узелок в легком; окраска гематоксилином и эозином; × 125. Б, В – амилоид А в почечных клубочках и стенках сосудов почек; реакция с антителами к амилоиду А; × 250 и × 125

ственными сгустками крови, на большой кривизне, по передней и задней стенке в нижней трети, в антральном отделе множественные плоские язвы от 0,3 до 0,6 см в диаметре с наложением гемосидерина. В луковице двенадцатиперстной кишки обнаруживаются сгустки крови. Проведен эндоскопический гемостаз. Заключение: состоявшееся кровотечение, обусловленное эрозивно-язвенным процессом в желудке, нельзя исключить язвенный процесс в луковице двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, в клинической картине преобладали дыхательная недостаточность, почечная недостаточность, эрозивно-язвенное поражение желудка с кровотечением, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Проводилось лечение ингаляциями кислорода, ИВЛ, гемофильтрацией для выведения азотистых шлаков, переливанием эритроцитной массы 1 раз 500 мл и плазмы, противовоспалительными препаратами (цефтриаксон), ангиопротекторами (дицинон), кардиометаболическими (милдронат), витаминами группы В. Однако состояние пациента прогрессивно ухудшалось, с 7 октября 2007 г. он находился без сознания. Несмотря на 3 сеанса гемофильтрации, уровень креатинина оставался высоким (920 мкм/л), нарастал отек лица и шеи, продолжалась анурия, усиливались признаки сердечной недостаточности с падением давления до 85 / 40 мм рт. ст., в связи с чем назначен дофамин со скоростью введения сначала 5 мкг/кг/мин, затем 10 и 15 мкг/кг/мин.

При нарастающей дыхательной, сердечной и почечной недостаточности 11 октября 2007 г., на 7-е сутки пребывания в отделении, больной скончался.

Проведено патологоанатомическое исследование трупа. При этом обращало на себя внимание состояние лимфатических узлов в грудной клетке: размером до 1,5 см, каменистой плотности, черного цвета на разрезе; для сравнения: в брюшной полости лимфоузлы серо-синюшного цвета, эластичные. Бронхиальные стенки утолщены, режутся с трудом.

В средостении выражен спаечный процесс, обнаружены плевральные сращения в задне-нижних отделах легких. Легкие полностью заполняли плевральные полости, поверхность на протяжении нижних долей резко деформирована, с глубокими западениями. Центральные отделы обоих легких плотной консистенции, на разрезе черного цвета, просветы бронхов сближены; подобным образом изменены и нижние доли, поражение верхних долей менее выражено.

Учитывая наличие гнойного процесса на шее, произведена окраска на амилоид А. Результаты гистологического изучения представлены на рис. 3. Хрящи бронхов оссифицированы, имеются участки активного кровотока. Бронхи деформированы. В легких массивные поля склероза, представленного соединительно-ткаными пучками без упорядоченного их расположения и силикотическими типичными узелками с концентрическим или вихревым расположением пучков.

В узелках имеются отложения кальция и дисперсные отложения масс черного цвета. В воздушных участках — очаговые кровоизлияния, участки сливной фибринозно-гнойной пневмонии с явлениями распада и скоплениями палочковидных бактерий. Плёвра утолщена, склерозирована.

В почках — дистрофические и некротические изменения эпителия извитых канальцев, интерстициальный фиброз, в клубочках и стенках интрамуральных артерий — отложения амилоида. В селезенке наблюдается амилоидоз сосудов, отложения амилоида в зонах лимфоидных фолликулов. Выявлена острая язва желудка, дном которой является подслизистый слой, в дне определяется псевдомицелий дрожжеподобного гриба, в сосудах подслизистого слоя — отложения амилоида. Отложения амилоида также обнаруживаются в сосудах поджелудочной железы. В надпочечниках — диффузные отложения амилоида с исчезновением клеток пучковой зоны коркового слоя, в сосудах окружающей жировой клетчатки — отложения амилоида.

Окончательный основной диагноз: флегмона шеи слева, аррозийная аневризма левой общей сонной артерии. Фоновое заболевание: силикоз III степени (А/А, q/q 3/3, t/t, cl, pcc), леченый силикотуберкулез. Осложнения: вторичный амилоидоз почек, надпочечников, селезенки, поджелудочной железы, желудка. Гипоксический отек головного мозга, трахеостомия проведена 8 октября 2007 г. Нижне-долевая фибринозно-гнойная пневмония. Острые эрозии и язвы желудка с эпизодом кровотечения. Со-

путствующие заболевания: камни желчного пузыря, диффузный кардиосклероз, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

## Заключение

Таким образом, у больного с силикозом, осложнившимся в постконтактном периоде очаговым туберкулезом, отмечалось прогрессирование силикоза от I-II степени до III степени и присоединение АА-амилоидоза внутренних органов с преимущественным поражением почек, развитием острой почечной недостаточности, явившейся, наряду с дыхательной, причиной смерти.

Нам представляется, что именно силикоз, силикотуберкулез явились причиной развития системного амилоидоза. Гнойный процесс в подчелюстной области в течение одного месяца вряд ли привел к отложению амилоида в сосудах почти всех внутренних органов, но мог сыграть роль в декомпенсации процесса и развитии острой почечной недостаточности. О более раннем начале амилоидоза у пациента может свидетельствовать повышение СОЭ, начиная с 1996—1998 гг.

Особенностью данного случая является редкое осложнение профессионального легочного заболевания системным амилоидозом. Обращает внимание, что в легких не наблюдалось отложения амилоида. *Y.D. Gillmore et al.* [6] описывают поражение респираторного тракта амилоидозом. В легких могут быть диффузные, но чаще узловые изменения с склонностью к образованию полостей или кальцинатов. Случай легочного амилоидоза с образованием полостей в обоих легких описали в 1980 г. *J.F. Cordier et al.* [7].

Другой особенностью приведенного случая является отсутствие медиастинита при локализации гнойного процесса в области шеи, возможно, вследствие выраженного спаечного процесса в средостении и плевральных сращений в задне-нижних отделах легких, что помешало опущению гноя в средостение.

## Литература

1. Козловская Л.В. Амилоидоз. Тер. арх. 1998; 6: 62—70.
2. Falk R.H., Comenzo R.L., Skinner M. The systemic Amyloidoses. N. Engl. J. Med. 1997; 337 (13): 898—909.
3. Саркисова И.А. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА-амилоидоза. (Обзор литературы). Нефрология и диализ 2006; 8 (1): 15—26.
4. Любченко П.Н., Дмитрук Л.И., Прокопенко Е.Н., Уренков С.Б. Случай осложнения системной склеродермии АЛ-амилоидозом. Клини. мед. 2007; 11: 68—70.
5. Мухин Н.А. Клинические проблемы амилоидоза почек. Клини. мед. 1983; 10: 12—17.
6. Gillmore J.D., Hawkins P.N. Amyloidosis and the respiratory tract. Thorax 1999; 54 (5): 444—451.
7. Cordier J.F., Kalb J.C., Pidoux A. et al. Pulmonary amyloidosis. Report of a case with 14 year followup (author's transl). Rev. Fr. Mal. Respir. 1980; 8 (4): 287—296.

Поступила 14.03.08

© Коллектив авторов, 2008

УДК [616.24-002.5-06:616.24-003.6]-06