

# **ПОРАЖЕНИЯ БЕРИЛЛИЕМ**

Бериллий (лат. Beryllium) Be, химический элемент II группы Периодической системы Менделеева, атомный номер 4, атомная масса 9,0122; легкий светло-серый металл. Имеет один стабильный изотоп Be9. Открыт только в 1798 г. в виде окиси BeO, выделенной из минерала берилла Л. Вокленом.



Металлический бериллий впервые получили в 1828 г. Ф. Велер и А. Бюсси независимо друг от друга. Так как некоторые соли бериллия сладкого вкуса, его вначале называли «глициний» (от греч. Glykys – «сладкий») или «глиций». Название Glicinium (знак GI) употребляется (наряду с бериллием) только во Франции. Бериллий — редкий элемент, среднее содержание его в земной коре 10–4 %, по массе он – типичный литофильный элемент, характерный для кислых, субщелочных и щелочных магм.

Известно около 40 минералов бериллия. Его главный минерал – берилл, а также разновидности берилла – изумруд, аквамарин и гелиодор – были известны человечеству еще в глубокой древности как прекрасные драгоценные камни. Собственно говоря, французский ученый Волкелен и назвал химический элемент по имени минерала, который он исследовал.



В архивах Екатеринбургской гранильной фабрики сохранилась записка командира Якова Коковина, подробно описывающая историю первой находки изумрудов и открытия знаменитого месторождения:

*«Первое открытие изумрудов в 1831 году 23-го генваря месяца лично мною (исправляющим должность командира Екатеринбургской гранильной фабрики, Горнощитского мраморного завода и главным мастером работ по оным производящихся Коковиным) сделанное. Повод к этому следующий: крестьяне Белоярской волости отыскивали смолистые сосновые пни, самосушник и валежник для извлечения смолы. Один из них нашел между корнями вывороченного ветром дерева несколько небольших кристаллов и обломков зеленого камня, которые и само место показал двоим своим товарищам. Все они копались в корнях и под конями и нашли еще несколько кусочков из коих по цветнее взяли с собой в деревню, а потом привозили для продажи в Екатеринбург...*

*Между тем я был извещен от надсмотрщика моего о случае найдення оных камней, с наименованием зеленоватых аквамаринов, который через несколько дней доставил мне маленький кусочек того камня. Внимательные сравнения допустили меня мыслить, что доставленный мне кусочек есть изумруд».*

Наибольшее практическое значение имеет берилл, перспективны и частично используются фенакит, гельвин, хризоберилл, бертрандит. Применение бериллия началось в 1940-х гг., хотя его ценные свойства как компонента сплавов были обнаружены еще ранее, а замечательные ядерные – в начале 30-х гг. XX в.

Бериллий – в 3 раза легче алюминия, обладает высокой прочностью, теплоемкостью и жаростойкостью, высокими антикоррозионными свойствами, устойчив к воздействию радиации, добавляется к сплавам других металлов.

в авиации, космонавтике... обуславливают использование в производстве огнеупорной керамики, тиглей.

**Бериллий** и его сплавы широко используются. Благодаря лёгкости, стойкости в отношении разрушения и «изнашивания» в виде сплавов применяется в космической и авиационной технике, ракетостроении (системы ориентации кораблей и спутников), приборостроении, электронной и станко-инструментальной промышленности, для изготовления неискрящихся резцов. Высокая температура плавления бериллия и его оксидов, высокая теплопроводность, высокая плотность, высокое сопротивление позволяют применять их при конструкции механизмов, развивающих высокие скорости, а также изготовлении тиглей и специальной керамики. Бериллий используется в атомной технике, производстве рентгеновских трубок, радиоламп, изготовлении флюоресцирующих составов. Бериллий применяется в атомной промышленности (отражатели ядерных реакторов, замедлители и источник нейтронов).

Пыль и пары бериллия очень опасны и чреватые поражением легких и развитием системных осложнений. Риск, связанный с использованием этого металла, был известен еще со 2-ой Мировой войны. Бериллий использовался в люминисцентных лампах, а внезапный разрыв этих трубок способен нанести эпизодический, но ощутимый вред. Использование бериллия в люминисцентной промышленности было прекращено прежде всего именно из-за бериллиоза. В настоящее время наибольшему риску подвергаются работающие в сфере добычи этого металла, изготовления плавок и инструментария.

**Потенциально опасные производства:** горнорудная, горнодобывающая, производство стройматериалов, машиностроение (литье, шлифовка, полировка), металлургия, станко-, приборо-, авиа-, ракетостроение и др.

**Потенциально опасные профессии:** шлифовщики, полировщики, наждачники, заточники, сталевары, стерженщики, заливщики, дробеструйщики, обрубщики и др.

**ПДК** бериллия в воздухе рабочей зоны составляет 0,001 мг/м<sup>3</sup>.

В производственных условиях человек подвергается воздействию *растворимых и трудно растворимых* соединений бериллия, существенно различающихся по своим токсикологическим свойствам. Острое отравление вызывают растворимые его соединения (фторбериллиат аммония, галогенпроизводные, нитраты, ацетат, сульфат). Малорастворимые соединения (оксид, гидроксид бериллия) и металлический бериллий вызывают пневмокониоз (бериллиоз).

**Пути поступления в организм.** Основное поступление - *ингаляционным* путем. Через *неповрежденную кожу* проникает в малом количестве - 0,1 % находящегося на коже бериллия. Растворимые соединения бериллия повышают проницаемость кожи и поступление большого количества бериллия. При *пероральном* поступлении в кишечнике (в щелочной среде) образуются труднорастворимые соединения бериллия, плохо резорбируемые слизистой оболочкой кишечника. Проникает через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры. При попадании в организм беременной большого количества бериллия возможно его проникновение *в плаценту и плод*, а от кормящей матери с *грудным молоком* - к ребенку.



Выведение из организма. Из организма бериллий выводится кишечником и в меньшей степени почками.

*Депонирование.* При ингаляционном пути поступления растворимых соединений большая часть бериллия остается в легких и трахеобронхиальных лимфатических узлах, меньшая часть распределяется в костях, печени, селезёнке, лимфоузлах, почках.

При вдыхании *трудно растворимых* соединений бериллий стойко депонируется в основном в легких и при спектральном анализе органов умерших людей, работавших ранее, но давно прекративших контакт с бериллием, он обнаруживается в легких и других органах.

При прекращении контакта с бериллием периодически в течение всей жизни наблюдается выделение его с мочой (растворимые соединения) или циркуляция в крови. Бериллий определяется в биологических субстратах как практически здоровых людей, работавших в контакте с металлом или его соединениями, так и у лиц, перенесших интоксикацию его соединениями, у больных бериллиозом и у лиц, проживавших в местах добычи угля с повышенным содержанием бериллия.

Наличие бериллия в биологических субстратах без клинических проявлений рассматривается как *НОСИТЕЛЬСТВО* бериллия.

Воздействие производственной пыли нередко сочетается с воздействием вибрации, токсических и раздражающих веществ, неблагоприятных факторов микро- и макроклимата, с вынужденной неудобной рабочей позой, физическим перенапряжением, повышенным вниманием, нервно-эмоциональным перенапряжением, что ускоряет развитие патологического процесса и обуславливает полиморфизм клинической картины.

Все бериллия соединения обладают общетоксическим, аллергическим, канцерогенным действием, а растворимые – ещё и раздражающим. Растворимые соединения в высоких концентрациях оказывают преимущественно раздражающий и общетоксический эффекты, растворимые соединения в низких концентрациях и малорастворимые соединения оказывают преимущественно аллергическое действие.

Высокая биологическая активность и токсичность бериллия обусловлены его химической активностью и проникающей способностью. Ион  $Be_2^+$  способен проникать в клетки всех тканей, оказывая повреждающее действие на все структурные образования клетки.

Токсическое влияние бериллия связано с нарушением обменных процессов. Бериллий, будучи активнее ионов других металлов, вступает с ними в *конкурентные взаимоотношения* в различных ферментных системах. Вытесняя магний, марганец, кальций и другие микроэлементы, необходимые для деятельности многих жизненно важных ферментов, бериллий тормозит деятельность одних и повышает активность других обменных процессов. Угнетаются энолаза, ЛДГ, ЩФ. Бериллий активно взаимодействует с *фосфорорганическими группами* биологически активных компонентов клетки - фосфолипидами, фосфорными группами нуклеиновых кислот, АТФ, что может быть одним из определяющих моментов при проникновении его через мембраны клеток и органелл, а также для развития патологического процесса в организме. При ингаляции бериллия наблюдается усиление синтеза и расщепление белков легочной ткани.

Использование кожных тестов показало, что у больных бериллиозом имеет место развитие поздняя положительная гиперсенсibilизация на этот металл, которая объясняет сверхчувствительность в развитии токсикации. Доказано, что Т-лимфоциты чувствительны к бериллию.

Аллергическое действие реализуется через гаптенные свойства бериллия. Предполагается, что этот металл соединяется с протеинами больного и провоцирует против себя иммунную реакцию (образуются антигены и аутоантигены, синтезируются антитела и аутоантитела, запускается механизм сенсибилизации), что позволяет считать бериллиоз аутоиммунным заболеванием.

Канцерогенное действие доказано в эксперименте на животных. При бериллия ингаляционной заправке в эксперименте развивается остеосаркома с метастазированием во внутренние органы (легкие, печень и др.), активизируется пролиферация и метаплазия эпителия органов дыхания с последующим образованием доброкачественных и злокачественных опухолей лёгких (аденома, аденокарцинома, бронхогенный и эпителиальноклеточный рак). В связи с такой поливалентностью действия, в список профессиональных заболеваний рак от воздействия бериллия не включен. У работавших в контакте с бериллием практически не отмечено учащения случаев заболеваний раком легких ( не доказано для высоких концентраций).

**Патогенез бериллиоза** (как пневмокониоза) остается недостаточно ясным.

G.H. Sterner и M. Eisenbid (1951) выдвинули иммунопатологическую концепцию бериллиоза, предположив, что бериллий, являясь гаптеном, вызывает в организме образование бериллийсодержащих антигенов и аутоантигенов, ведущих к сенсibilизации. У больных бериллиозом выявлено увеличение количества В-лимфоцитов на фоне уменьшения числа Т-клеток, нарастание продукции лимфркинов, угнетение бласттрансформации лимфоцитов при действии неспецифического митогена. Отмечена активация синтеза иммуноглобулинов классов А и G, наличие антител к широкому спектру антигенов: ДНК, РНК, тканям легких, печени, селезенки, щитовидной железы, надпочечников. Подтверждено наличие специфической сенсibilизации: в крови у больных выявлены антитела к бериллию, обнаружена специфическая агломерация лейкоцитов, отмечено угнетение реакции бласттрансформации лимфоцитов в присутствии солей бериллия.

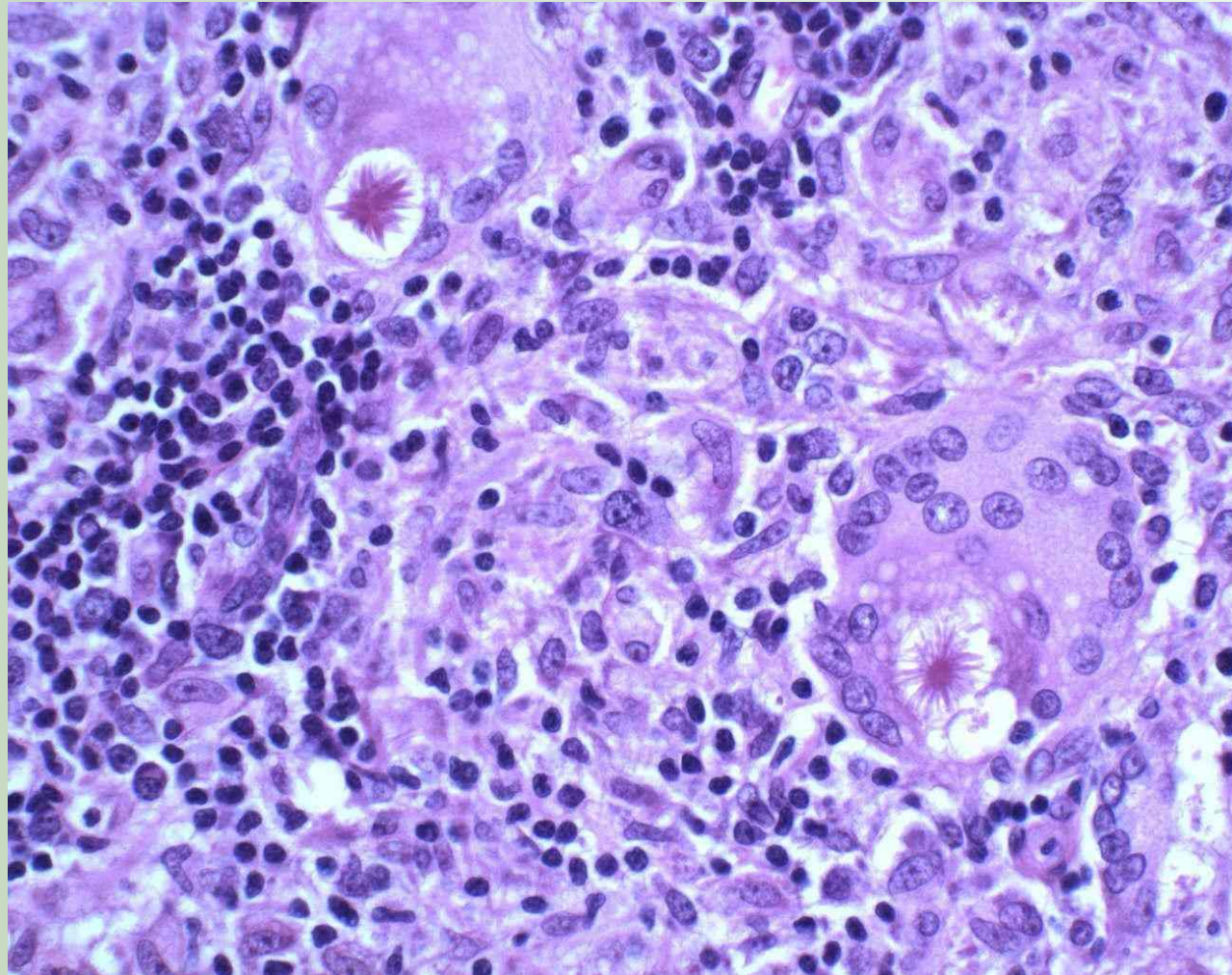
Однотипные реакции могут наблюдаться и у практически здоровых людей, работающих в контакте с бериллием. По-видимому, реакция иммунной системы на воздействие бериллия у здоровых людей носит защитный характер и направлена на выведение антигена из организма. При длительном контакте с бериллием следует ожидать развитие толерантности как компенсаторной реакции с повышенным напряжением иммунной системы.

Предполагается, что переход состояния толерантности в болезнь может произойти вследствие неполноценности супрессорной функции иммунной системы. Именно с угнетением функции супрессоров связывают возможность развития бериллиоза не только в период работы в контакте с бериллием, но и спустя много лет после прекращения работы с ним, нередко связанного с какой-либо стрессовой ситуацией.

**Патологическая анатомия.** Хронический бериллиоз часто называют «гранулематозный бериллиоз», потому что он характеризуется развитием мелких гранулем, напоминающих туберкулезные или саркоидозные. Развитие болезни обусловлено формированием клеточного гранулематоза, что характерно для иммунопатологического состояния. Гранулемы возникают как местная ответная реакция на внедрение бериллия в легкие, другие органы и лежат в основе системного заболевания – бериллиоза или, проявляясь локально, в подкожной клетчатке при порезе кожи.

При бериллиозе по всей ткани легких рассеяны беловато-серые узелки различной величины, локализующиеся в основном в нижних отделах. Множественные гранулемы различной величины и различного строения выявляются в межальвеолярных перегородках, альвеолах, стенках бронхиол и мелких бронхов. На ранних стадиях развития гранулемы состоят преимущественно из клеточных элементов: гистиоцитов, лимфоидных и плазматических клеток с включением гигантских клеток Лангханса по периферии.

Иногда в гранулемах можно наблюдать включение отдельных или множественных так называемых конхоидальных или улиткообразных телец диаметром от 6 до 10 мкм, располагающихся в гигантских многоядерных клетках. Они дают слабо положительную реакцию на железо и голубоватое свечение при ультрафиолетовом облучении.





В гранулемах, а иногда внутри гигантских клеток выявляются три типа включений:

- **игольчатые кристаллические включения (спикулы)** от 3 до 10 нм в длину, обладающие двойным лучепреломлением в поляризованном свете и состоящие из карбоната кальция;
- **тельца Шаумана**, пластинчатые концентрические включения, которые могут достигать 50 нм в своем наибольшем диаметре, состоящие из последовательных слоев протеинов, кальция и железа, окруженного маленькими кристаллами с двойным лучепреломлением;
- **звездчатые ацидофильные остероидные тельца**, которые, как правило, встречаются внутри гигантских клеток. Описанные включения не являются специфическими для бериллиоза и в равной степени наблюдаются при саркоидозе и других повреждениях легких. В центре гранулем может наблюдаться некроз, что является свидетельством менее благоприятного течения заболевания.

Со временем клеточные элементы замещаются коллагеновыми волокнами. В поздних стадиях гранулема имеет строение склеротического узелка. В связи с ремиттирующим течением при бериллиозе у больного одновременно могут выявляться как клеточные, так и склеротические узелки.

Наблюдается слияние гранулем, образующих более крупные участки склероза. В альвеолярных перегородках отмечается слабо или умеренно выраженный пролиферативный процесс в виде размножения гистиоцитарных элементов, инфильтрации лимфоидными клетками, плазматическими клетками, немногочисленными мононуклеарами. Там же имеются скопления ретикулиновых и коллагеновых волокон. Встречаются участки ателектазов. Бифуркационные, бронхопульмональные, паратрахеальные лимфатические узлы увеличены, могут быть спаяны в крупные конгломераты, уплотнены. Легочные лимфатические узлы и внутрилегочная лимфоидная ткань могут быть также поражены гранулематозным процессом.

Кровеносные и лимфатические пути могут облитерироваться вследствие воспалительного процесса в стенках сосудов. Находящиеся в других органах гранулемы имеют описанное выше строение и проходят те же стадии развития. Отличительной особенностью бериллиевых гранулем является отсутствие в них некротического процесса. При длительном течении заболевания в легочных узелках происходит отложение солей кальция.

Органы мишени – диффузно поражаются оба лёгких (гранулематозный альвеолит, бронхиолит), вовлекается плевра, затем соединительная и интерстициальная ткань в других органах. Гранулёмы находят в печени, селезёнке, почках, иногда в скелетных мышцах, миокарде, костном мозге, в коже, подкожной клетчатке, конъюнктиве глаза.

Большая часть гранулем находится в лёгких, гранулематозный альвеолит ведёт к утолщению альвеолярной перегородки, нарушению её диффузионной способности и появлению дыхательной недостаточности.

## **ПОРАЖЕНИЯ БЕРИЛЛИЕМ**

**Острые отравления бериллием.** При воздействии высоких концентраций *растворимых соединений* (солей хлористоводородной, серной, фтористоводородной и других кислот) возникают различной степени выраженности острые и подострые интоксикации, проявляющиеся поражением слизистой оболочки глаз, дыхательных путей, кожи. При работе с высокими концентрациями аэрозоля конденсации (при плавке металла) возможно развитие литейной лихорадки.

В отличие от этого *трудно растворимые соединения* (металлический бериллий, его оксид и гидроксид) могут вызывать развитие **хронического заболевания – бериллиоза** (пневмокониоза), характеризующегося гранулематозным процессом в легких, а иногда и в других органах. Термин «бериллиоз» применяют для обозначения как острых, так и хронических форм поражения бериллием.

# ОСТРЫЙ БЕРИЛЛИОЗ

Наблюдается редко, возникает, в основном, как следствие аварийных ситуаций. Варианты проявления отравления. При остром бериллиозе гранулем нет.

1. **Бериллиевая (литейная) лихорадка**, представляет из себя остро протекающий гиперчувствительный пневмонит с повышением температуры, кашлем. Длительность заболевания 24 часа – 2-3 недели. Фиксируются повышенные концентрации бериллия в биосредах: крови, моче.

2. **Острый назофарингит** – раздражение, отёк, гиперемия слизистой; можно наблюдать кровоизлияния, изъязвления, выделения; температура тела обычно нормальная. Длительность заболевания 1-7 дней.

3. **Острый трахеобронхит**. Имеется латентный период от нескольких часов до 1-2 суток. Клиника неспецифическая – сухой кашель, одышка при физической нагрузке, боль за грудиной; температура нормальная или субфебрильная. При объективном обследовании отмечается гиперемия слизистой оболочки верхних дыхательных путей. В легких выслушиваются сухие свистящие хрипы, на рентгенограмме определяется усиление бронхососудистого рисунка.

В ОАК незначительный лейкоцитоз, повышение СОЭ. Длительность заболевания от 2 дней до 2-3 недель.

При поражении глубоких отделов дыхательных путей развиваются **бронхоbronхиолит и токсическая пневмония**. Развивается сразу после отравления или на фоне трахеобронхита.

В клинической картине различают периоды:

- 1) скрытый, продолжительностью 3–6 ч;
- 2) период выраженных клинических, общей продолжительностью от 6–8 ч. Он характеризуется бурным началом. Больные жалуются на одышку, затрудненное дыхание, кашель со скудной мокротой, неопределенные боли в грудной клетке, чувством стеснения в груди. Появляется озноб, высокая лихорадка (до 39–40 °С). В легких выслушивается большое количество разнокалиберных средних и мелкопузырчатых влажных хрипов.

Далее появляется выраженная одышкой, мучительный кашлем, приступы удушья, обильным потоотделением, общей слабостью, повышением температуры тела. Присутствуют сухие и мелкопузырчатые влажные хрипы, по мере вовлечения в патологический процесс альвеол присоединяется крепитация, цианоз, тахикардия (следствие возникающей дыхательной недостаточности), возможно увеличение печени.

В течение нескольких недель больные могут погибнуть от легочной недостаточности. В менее тяжелых случаях наблюдается полное излечение.

3) период разрешения, характеризующийся быстрым падением температуры до нормальных величин, проливным потом, улучшением самочувствия. Острое отравление, протекающее по типу бронхиолита и бериллиевой пневмонии, продолжается 2–3 месяца (при течении по типу асептического воспаления выздоровлении происходит  $\frac{1}{3}$  3–4 нед., при присоединении инфекции – через 6–8 недель). Затем клинические проявления бронхиолита проходят, самочувствие больных улучшается, гематологические сдвиги, температура и рентгенологическая картина нормализуются.

Возможен также промежуточный, или бессимптомный, период продолжительностью от 2 до 18 дней. У больного вполне удовлетворительное самочувствие, и он не предъявляет никаких жалоб.



Возможны рецидивы, и тогда течение заболевания приобретает как бы волнообразный характер. Вновь быстро нарастают явления раздражения дыхательных путей, температура тела повышается до 38–39°C, появляется мучительный, приступообразный коклюшеподобный кашель с отделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты, нередко с примесью крови. Такие вспышки-рецидивы обуславливают затяжной характер заболевания.

Микроскопически такая пневмония носит характер «острой химической пневмонии». Резко выражен отек, стенка альвеол инфильтрирована полинуклеарными нейтрофилами, в составе экссудата примесь эритроцитов и фибрина. Через несколько дней в экссудате появляются макрофаги и лимфоциты. Затем происходит внутриальвеолярная организация экссудата (карнификация) и параллельно развивается межальвеолярный фиброз.

**Рентгенологическая картина легких характеризуется значительным своеобразием.**

В **I стадии** тяжелой интоксикации, которая обычно длится 5—7 дней, отмечаются расширение корней, усиление и размытость лёгочного рисунка («перибронхиальная вуаль»), эмфизематозность легочных полей, низкое стояние куполов диафрагмы и малая ее подвижность. Иногда можно видеть большое количество мелкоочаговых образований в виде интенсивных гомогенных затемнений, нерезко очерченных и, как правило, сливающихся друг с другом. Может развиваться токсический отёк лёгких (на рентгенограмме – «снежная буря»).

Во **II стадии**, продолжающейся от 5–7 дней до 6–7 недель, количество очаговых образований значительно снижается, рисунок легкого имеет мелкопетлистый характер. Постепенно при значительном улучшении общего состояния рентгенологическая картина возвращается к норме.

В крови несколько повышено количество эритроцитов, заметны нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, относительная лимфоцитопения, иногда эозинофилия, СОЭ повышена.

Возможно развитие острого интерстициального миокардита. Отмечаются увеличение размеров сердечной тупости, приглушение тонов сердца, тахикардия, нередко гипотония; на ЭКГ – снижение вольтажа и инверсия зубца Т в стандартных и грудных отведениях. Нередки также изменения печени по типу диффузного деструктивного процесса.

Таким образом, исход острых отравлений, протекающих в виде распространения бронхиолита либо токсического пневмонита, может быть различным:

1) выздоровление с полной нормализацией рентгенологической картины;

2) развитие интерстициального пневмосклероза с уплотнением межуточной ткани легких, эмфиземой лёгких, развитием дыхательной недостаточность, формированием лёгочного сердца.

3) переход в хроническую форму, по типу хронический токсический бронхит;

4) смерть на высоте интоксикации или в ближайшие сроки.

Смертность при бериллиевой пневмонии довольно высока. Летальный исход часто наступает на 2–3-й неделе заболевания, однако при крайне тяжелом течении больные умирают в 1-е сутки вследствие паралича дыхательного центра.

## ХРОНИЧЕСКИЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ БРОНХИТ –

вызывается длительным воздействием небольших доз растворимых соединений бериллия.

*Особенностью* течения является выраженный бронхоспастический синдром, обусловленный аллергическими свойствами бериллия. Критерии диагностики заболевания – аналогичны таковым при других профессиональных бронхитах.

**БЕРИЛЛИОЗ** – хроническое заболевание, возникающее в результате воздействия малорастворимых соединений бериллия. Хроническая интоксикация бериллием протекает в виде гиперчувствительного пневмонита.

Существенной **токсикологической особенностью** нерастворимых соединений бериллия является отсутствие корреляции между дозой воздействующего вещества и возможным развитием заболевания. Вероятность развитие заболевания зависит от индивидуальных особенностей организма, у чувствительных лиц заболевание развивается при недлительном воздействии невысоких концентраций вещества. Развитие бериллиоза нередко наблюдается у людей, работавших с металлом или его сплавами, содержание которых в воздушной среде не всегда превышало ПДК.

Лишь у части подвергшихся воздействию бериллия людей (примерно у 2%) развивается бериллиевая болезнь, и это связано, во-первых, с гетерогенностью, а, во-вторых, со сложным взаимодействием металла с генетической конституцией индивидуума.

У людей с такими нарушениями обнаруживается аминокислота Glu69 (глутамин) у гликопротеина клеточной поверхности HLA-DPбета1, участвующего в распознавании антигенов. Glu69 (более детально HLA-DPбета1-Glu69) является генетическим маркером и его локализация в ключевом иммунологическом локусе позволяет предполагать роль иммунного ответа в данном заболевании. У пациентов с хронической болезнью легких, отрицательно заряженный Glu расположен в положении 69 вместо положительно заряженного лизина. Этот Glu может содействовать попаданию бериллия в механизм антигенного распознавания и выработке иммунного ответа. Пока ничего не известно о наследовании HLA-DPбета1-Glu69, однако знание генетического маркера должно помочь в изучении наследуемости и преобладании его при бериллиевой болезни легких, что поможет предотвратить это заболевание в масштабах крупных популяций.

Возникновение болезни возможно как после кратковременного контакта с металлом (от 6 ч до 2 - 3 нед), так и после длительного (в среднем в течение 10-15-20 лет). Развитие бериллиоза у лиц, перенесших острую интоксикацию растворимыми соединениями бериллия, наблюдается редко (до 6,2 % случаев) и в основном при смешанном контакте с растворимыми и труднорастворимыми соединениями. Заболевание может возникнуть и спустя много лет с момента прекращения контакта с токсическим агентом. Период благополучного состояния с момента прекращения контакта с токсическим агентом до момента появления первых клинических признаков может продолжаться от 1 мес. до 20 лет. Бериллиоз имеет тенденцию чаще всего возникать у тех, кто возвращается к своей рискованной профессии, которую они оставили на довольно длительное время. Сегодня заболеваемость бериллиозом среди работающих в контакте с бериллием невелика. Хроническая бериллиевая болезнь развивается у участников таких производств, как керамическое, электроника, приготовление стоматологических смесей, технология производства ядерного оружия, выделения металлов и аэрокосмические исследования.



Заболевания наблюдаются и у лиц, не имевших профессионального контакта с металлом, но работающих в соседних помещениях или соприкасающихся с одеждой рабочих бериллиевых производств, у проживавших на расстоянии 10 км от «бериллий-опасного» предприятия, выделяющего пыль, пары или дым, содержащий этот металл. В США с 1945 по 1988 г. зарегистрировано более 800, в Англии в те же годы - 65, в Германии - 75 случаев бериллиевых поражений.

Заболевания могут наблюдаться у лиц различного возраста - от детского до пожилого. Более высокую заболеваемость бериллиозом отмечают среди женщин.

Отмечается как бы обратная зависимость между продолжительностью латентного периода и тяжестью клинических проявлений заболевания: у больных с длительным латентным периодом относительно чаще наблюдается более мягкое течение болезни со склонностью к стабилизации. Клинические варианты хронического бериллиоза чрезвычайно разнообразны. Начало болезни может быть постепенным, с малым количеством жалоб, либо тяжелым, быстро прогрессирующим, с яркой клинической симптоматикой.

Начало заболевания может протекать скрыто, иногда с неспецифической симптоматикой, жалобами астенического характера: слабость, повышенная утомляемость, снижение массы тела, плохой аппетит, нередко связанные с перенесенной инфекцией или другой нагрузкой. Заболевание часто сочетается с непереносимостью ряда лекарственных препаратов. Назначение антибиотиков может ухудшить общее состояние больного. Известны случаи, когда первые проявления заболевания совпадали с применением антибиотиков.

В дальнейшем ведущей в клинике становится эмфизема. Присоединяется одышка при обычной ходьбе, а затем и в покое, приступообразный сухой кашель, усиливающийся при небольшой физической нагрузке, боли в грудной клетке различной интенсивности и локализации. Характерно резкое похудание больных в начальной стадии или при обострении болезни с потерей массы тела на 6-12 кг за короткий промежуток времени (3-6 мес.). Иногда наблюдается субфебрилитет. На фоне астенического состояния может наблюдаться резкое ухудшение состояния с подъемом температуры до  $+38-+39^{\circ}$  С и нарастающей одышкой.

Быстро прогрессирующим вариантам хронического бериллиоза чаще присуще острое начало с лихорадкой, при которой температура достигает 39—40 °С, ознобом, тяжелым общим самочувствием, выраженной одышкой и резким похуданием. Больные жалуются на сладковатый вкус во рту, упорную, многократную рвоту, отмечается резкий цианоз. Температура тела обычно падает литически. По мере развития процесса цианоз принимает разлитой характер, своеобразный «чугунный оттенок». Наблюдается лимфаденопатия.

**Объективно:** учащение дыхания в покое, усиливающееся при движении, цианоз, при длительном течении заболевания - деформация концевых фаланг пальцев рук и ног в виде барабанных палочек, и ногтей, приобретающих форму часовых стекол. Часто определяется увеличение периферических лимфатических узлов, чаще локтевых, до размера горошины, мягкой консистенции, подвижных, безболезненных.

**Физикально** определяются коробочный звук и ограничение подвижности легочного края, нередко обусловленное спаечным процессом в плевральной полости.

**Аускультативно** в легких могут прослушиваться влажные или крепитирующие хрипы в нижних отделах, реже рассеянные сухие хрипы и шум трения плевры (появление мелкопузырчатых хрипов в обострении).

Процесс иногда **осложняется** спонтанным пневмотораксом, бактериальной инфекцией. Туберкулез легких относительно редко сопутствует бериллиозу.

Нередко **поражение сердца** – дистрофия из-за гипоксии и гранулёматоза миокарда, определяются глухость сердечных тонов, тахикардия. В выраженных случаях хронический бериллиоз, как правило, осложняется гипертонией малого круга кровообращения с последующим развитием хронического легочного сердца и выраженной правожелудочковой недостаточностью. В генезе легочного сердца наряду с развитием альвеолярно-капиллярного блока большое значение имеет сопутствующая гранулёматозному процессу эмфизема легких.

Заболеванию может *сопутствовать* выраженный суставной и гепатолиенальный синдром, печень (увеличена, болезненна). В отдельных случаях развивается кожная гранулема. Возможно поражение костной ткани с утолщением периоста ребер и длинных трубчатых костей. Нередко отмечаются гиперкальциурия и нефролитиаз.

**ОАК:** повышении гемоглобина, снижение лейкоцитов с одновременной тенденцией к увеличению базофилов.

**ФВД:** нарушение диффузионной способности легких вследствие клеточной инфильтрации межальвеолярных перегородок и развития альвеоларно-капиллярного блока, что проявляется гипоксемией, нарастающей при физической нагрузке. Дефицит насыщения артериальной крови кислородом, увеличение редуцированного гемоглобина являются причиной рано появляющегося цианоза при бериллиозе. На начальных стадиях заболевания вентиляционные показатели, отражающие состояние вентиляционных возможностей, обычно близки к нормальным величинам и не соответствуют степени одышки и цианоза. Вместе с тем коэффициент утилизации кислорода вентилируемого воздуха резко снижен.

Наиболее **ранний признак** изменений функционального состояния легких – повышение альвеолярно-капиллярного градиента, или разницы в парциальном напряжении кислорода по обе стороны альвеолярно-капиллярной мембраны, так называемый альвеолярно-капиллярный блок.

Отмеченная особенность является следствием своеобразного расстройства газообмена с нарушением диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану и отражает основной патогистологический процесс, присущий хроническому бериллиозу. Клинические проявления болезни в значительной степени зависят от выраженности и прогрессирования этого процесса.

Компенсаторная гипервентиляция покоя сочетается с выраженной артериальной гипоксемией. В крови нередко наблюдается эритроцитоз, который обусловлен артериальной гипоксемией и носит компенсаторный характер.

На **поздних стадиях** наряду с более резкой гипоксемией отмечается уменьшение легочных объемов, снижение объема форсированного выдоха, повышение бронхиального сопротивления.

При преобладании склеротического процесса в легких отмечаются и более резкая гипоксемия и значительно повышенный альвеолярно-капиллярный градиент, которые сопровождаются и снижением вентиляционных способностей легких.

**Рентгенологические изменения** проходят несколько стадий. Стадия может «повышаться» после обострения. Обострение может спровоцировать грипп, операция, беременность, эмоциональные нагрузки.

**I стадия** умеренное усиление и деформация лёгочного рисунка. Нежная диффузная зернистость легочных полей напоминает поверхность наждачной бумаги. На первично увеличенной рентгенограмме видны мелкие гранулёмы; корни увеличены, м.б. изолированная внутригрудная лимфаденопатия.

*на II стадии* гранулёмы хорошо заметны - характерны более четкие узелки на фоне диффузного сетчатого рисунка, рентгенологически выглядят по типу, нарастает деформация легочного рисунка, которая распространяется на все лёгочные поля.

*В III стадии* обнаруживаются увеличенные отдельные узелки до 1–5 мм в диаметре, диффузный фиброз, эмфизематозные изменения. Многочисленные мелкие участки буллезной эмфиземы чередуются с узелковыми тенями. Слияние пятнистых затемнений наблюдается редко, но возможен так же и крупноочаговый фиброз. Общая картина напоминает "снежную бурю". Корни легких резко расширены, бесструктурны. Плевра деформирована сращениями. Выражены рентгенологические признаки легочного сердца. Иногда в виде осложнений отмечаются спонтанный пневмоторакс, экссудативный плеврит.



По рентгенологическим признакам выделяют **2 формы** заболевания: интерстициальную и гранулематозную.

При интерстициальной форме развивающиеся гранулемы не видны на рентгенограмме. Характерны как бы застывшие рентгенограммы с мелкосетчатым рисунком. Интерстициальная форма хронического бериллиоза в отличие от гранулематозного ее варианта характеризуется менее тяжелым течением.

В отдельных случаях клинические проявления бериллиоза могут не соответствовать рентгенологическим данным. Возможно бессимптомное или малосимптомное течение хронического бериллиоза; при этом диагноз впервые устанавливает рентгенолог. Однако известны случаи, когда при выраженной симптоматике наблюдаются скудные рентгенологические изменения.

## ДИАГНОСТИКА:

Диагностика острых бериллиевых поражений легких не вызывает особых трудностей. Острое начало болезни в ближайшие часы или сутки после контакта с растворимыми соединениями бериллия, проявляющееся в зависимости от концентрации последнего различными клиническими формами поражения верхних дыхательных путей и легких (острый назофарингит, трахеобронхит, бронхо-бронхиолит, пневмонит), позволяет достаточно рано поставить правильный диагноз и определить тактику терапии.

Диагностика хронического бериллиоза представляет определенные трудности, что объясняется значительным сходством его клинко-рентгенологических признаков с такими заболеваниями, как саркоидоз, милиарный туберкулез, карциноматоз, синдром Хаммена–Рича, гемосидероз легких и др. Одними из основных критериев диагностики являются данные анамнеза, указывающие на контакт с бериллием в производственных (или бытовых) условиях.

Необходимо указание на факт контакта с бериллием. Бериллий можно обнаружить в биологических субстанциях – кровь, моча.

Особые трудности представляет дифференциальная диагностика с саркоидозом, который, как и бериллиоз, может быть отнесен к группе генерализованного гранулематоза с характерным и для бериллиоза патогистологическим субстратом – эпителиоидной гранулемой. Однако саркоидоз отличается более легким течением, как правило, отсутствием признаков альвеолярно-капиллярного блока, большим полиморфизмом клинических проявлений. В отличие от бериллиоза для него характерны поражения глаз (ирит, иридоциклит), околоушной железы и миндалин, увеличение шейных и подчелюстных лимфатических узлов, костные изменения в виде кистозных образований. Диагностическое значение имеет положительная при саркоидозе реакция Квейма.

Присущие бериллиозу клинико-рентгенологическая картина, альвеолярно-капиллярный блок, обусловленный утолщением межальвеолярных перегородок, чрезвычайно характерны и для синдрома Хаммена–Рича, или идиопатического фиброзирующего альвеолита. Диагностировать бериллиоз позволяют правильная оценка профессионального анамнеза, указывающего на контакт с бериллием, положительная кожная капельная проба с фтороксидом бериллия. В некоторых случаях при отсутствии достаточно убедительных данных о профессиональном воздействии бериллия показано выполнение пункционной биопсии легких, позволяющей установить правильный диагноз (при альвеолите нет гранулём).

При проведении дифференциальной диагностики между бериллиозом и силикозом (особенно его узелковой формой) последний исключают на основании отсутствия контакта с кварцсодержащей пылью, отрицательных туберкулиновых проб, более выраженной субъективной и объективной симптоматики.

Туберкулез легких позволяют исключить отсутствие выраженных симптомов туберкулезной инфекции, отрицательные туберкулиновые пробы при положительной кожной пробе с бериллием, негативные результаты специфической терапии.

Рентгенологически сходный с бериллиозом милиарный карциноматоз часто характеризуется отделением большого количества мокроты. В дифференциальной диагностике этих заболеваний имеют значение повторные исследования мокроты на наличие в ней атипичных клеток, использование дополнительных инструментальных методов исследования: бронхоскопии с трансbronхиальной пункцией легочной ткани, определения показателей диффузии и вентиляции. Рентгенологически при карциноматозе более выражен полиморфизм (узелки разного диаметра и плотности); при бериллиозе мономорфная дессиминация

Сенсибилизация к бериллию выявляется помощью кожных проб – раствор 0,5-1%. Реакции РПГА, РСК

Существенное значение для диагностики бериллиоза имеет аллергическая кожная проба Куртиса, названная по имени автора, предложившего ее в 1947 г. (в 1937 г. Б.Е. Израэль опубликовал данные о высокой специфичности кожной капельной пробы с фтороксидом бериллия у лиц с признаками острого отравления этим соединением). Пробу проводят с помощью накожных аппликаций растворимых солей бериллия, обычно 1–2 % раствора сульфата или нитрата бериллия. В случае сенсibilизации организма к бериллию на месте аппликации развивается кожная экзематозная и воспалительная реакция. При положительной пробе на коже появляются эритема, заметная инфильтрация и шелушение. Воспалительные изменения сохраняются около 3 нед. Проба Куртиса достаточно специфична, однако в ряде случаев, при относительно доброкачественно протекающей интерстициальной форме поражения легких она может быть отрицательной. Данные биопсии воспаленного участка кожи свидетельствуют о резко выраженной псевдотуберкулезной реакции.

Кожная проба небезразлична для больного. Дополнительное введение бериллия больным бериллиозом или лицам, контактирующим с ним, может вызвать активизацию болезни, а у здорового человека – повышенную чувствительность к этому металлу. В наиболее сложных для постановки диагноза случаях показана биопсия легких с целью гистологического исследования биоптата на наличие бериллия в гранулемах. В отдельных случаях сложность диагностики оправдывает некоторый риск.

Таким образом, диагноз бериллиоза должен основываться на характерной клинической картине заболевания, дополнительных и специальных методах обследования и данных о наличии в анамнезе контакта с бериллием или его соединениями.

## Примерный диагноз металлоконноза с учетом классификации пневмоконнозов:

*Бериллиоз*, I стадия, медленно прогрессирующий, интерстициально-гранулематозная форма, q3/s2, хронический бронхит, диффузная эмфизема легких, ДН I с фоновым нарушением бронхиальной проходимости по рестриктивному типу (заболевание профессиональное).



# ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ

Клинические формы поражений кожи при контакте с бериллием и его соединениями проявляются в виде контактных и аллергических дерматитов, экзем, язв, бериллиевых гранулем. Чаще всего поражения кожи развиваются при контакте с фтористыми солями бериллия. От воздействия чистого металла, оксида и гидроксида бериллия как аллергические, так и контактные дерматиты возникают редко. Относительно меньшее значение имеют сульфаты и хлориды бериллия.

Обычно поражаются открытые участки кожи: лицо, шея, руки. Чаще развивается эритематозный дерматит. Первые признаки появляются на 6–15-й день контакта. Наряду с участками эритематозного воспаления могут встречаться элементы папулезного или везикулярного характера. Нередко очаги поражения сливаются между собой. Поражения кожи обычно сопровождаются выраженным кожным зудом.

В дальнейшем развивается везикулопапулезная экзема с хроническими изъязвлениями. Ее наиболее частая локализация – кисти рук. Иногда на коже наблюдаются плотные инфильтраты с изъязвлениями в центре. При поражении лица отекают веки, но конъюнктивит при этом отсутствует или выражен слабо.

При внедрении бериллиевых соединений в кожу развиваются гранулематозные образования, так называемые саркоиды, при биопсии которых нередко находят бериллий. Течение их обычно затяжное, с образованием свищей, которые могут существовать многие месяцы. Такие поражения кожи характерны для резаных ран, полученных от осколков флюоресцентных ламп, содержащих бериллий.

Кожные поражения можно разделить на несколько групп:

*растворимые соединения вызывают дерматозы*

контактные неаллергические: острый (эритематозный, язвенный) и хронический (фолликулярный, язвенный)

контактные аллергические: острый (эритематозный и эритематозновезикулярный) и хронический (по типу экземы, эритематозно-папулёзные)

*малорастворимые соединения вызывают* хронический аллергический дерматоз в виде гранулематоза (при контакте с кожей или гематогенном поступлении вещества).

## ЛЕЧЕНИЕ

Специфического антидота нет, аминоалкилфосфоновые хилаты связывают бериллий.

**ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ** необходимо прежде всего организовать мероприятия, направленные на предотвращение попадания в организм соединений бериллия. Лечение острого отравления проводится так же как при отравлении другими раздражающими веществами: удаление пострадавшего из зоны загрязнения. В последующем лечебная тактика должна быть направлена на борьбу с такими серьезными проявлениями заболевания, как острая дыхательная недостаточность, коллапс, отек легких. При оказании неотложной помощи последовательность проведения лечебных мероприятий определяется степенью тяжести поражения, его характером и локализацией. Показаны средства, купирующие кашель, отхаркивающие, сосудосуживающие (в нос), десенсибилизирующие при отёке гортани, антибактериальные при трахеобронхите; лечение отёка лёгких

При остром назофарингите и трахеите для ликвидации воспалительных явлений верхних дыхательных путей назначают теплые щелочные ингаляции. В нос закапывают 2—3%-ный раствор эфедрина.

Показаны симптоматические средства, купирующие кашель, и десенсибилизирующие препараты. При резком рефлекторном отеке гортани с развитием механической асфиксии вводят глюкокортикоиды, антигистаминные препараты. Если лечение неэффективно, необходима трахеостомия.

Развитие острого бронхобронхиолита и пневмонита требует интенсивной пневмонии, направленной на ликвидацию острой дыхательной недостаточности и отека легких. В этих случаях принимают сердечные гликозиды, эуфиллин, мочегонные, глюкокортикоидные средства. При отсутствии эффекта показана искусственная вентиляция легких.

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БЕРИЛЛИОЗА** широко используются

кортикостероидные гормоны. Теоретическими обоснованиями применения гормонов с учетом представлений о бериллиозе как заболевании с выраженной аллергической реакцией являются их десенсибилизирующие и противовоспалительные действия, способность подавлять активность мезенхимальных тканей, фибропластические процессы и клеточную пролиферацию.

Средняя лечебная доза гормонов в каждом отдельном случае устанавливается индивидуально ( в среднем 20-30 мг преднизолона в сутки). Начинать лечение при заболеваниях с тяжелым течением следует с 30–40 мг и более преднизолона в сутки, в дальнейшем постепенно снижая дозу до поддерживающей (5–10 мг в сутки). Курс 2-4 мес., часто от ГКС не удаётся полностью отказаться (прогрессирует бронхоспазм).

Лечение целесообразно проводить длительно, без перерывов, так как прекращение терапии ведет к рецидиву заболевания и прогрессированию процесса. В обострении – с осторожностью антибактериальная терапия (т.к. высокая алергизация – м.б аллергическая реакция).

При лечении больных бериллиозом широко используются антигистаминные, противовоспалительные, сердечные средства, препараты бронхолитического, отхаркивающего действия, оксигенотерапия.

Санаторно-курортное лечение показано при хронических поражениях (проф бронхит и бериллиоз – первой, второй стадии) вне обострения

## Профилактика

Предупреждение профессиональных интоксикаций бериллием сводится к соблюдению защитных мер с использованием специальных технических устройств и оборудования, общей вентиляции, специальной одежды. К организационным мероприятиям относятся обязательный инструктаж вновь поступающих на производство рабочих, предупреждение загрязнения бериллием и его соединений рабочих помещений, тщательная ежедневная обработка специальной одежды. Периодические медицинские осмотры.



## ПРОФОСМОТРЫ

В соответствии с приказом к приказу Минздравмедпрома РФ от 14 марта 1996 г. N 90, лица, контактирующие с соединениями бериллия подлежат периодическому медицинскому осмотру. В условиях ЛПУ – ежегодно, в центре профпатологии раз в три года. Специалисты: терапевт, отоларинголог, дерматовенеролог. Лабораторные исследования: ОАК, ФВД (ежегодно), рентгенографич грудной клетки: при предварительном осмотре – прямая и боковая рентгенограмма, повторная рентгенограмма ч\з 3 года, при стаже 3-10 лет – 1 раз в 2 года, деле – ежегодно.

Противопоказания , для работы с бериллием в дополнение к общемедицинским:

- аллергические заболевания,
- хронические заболевания бронхолёгочной системы
- хронические рецидивирующие заболевания кожи
- Тотальные дистрофическиеи аллергические заболевания верхних дыхательных путей
- Гиперпластический ларингит (при работе с растворимыми соединениями бериллия)

## ЭКСПЕРТИЗА ТРУДОСПОСОБНОСТИ

Острое поражение – больничный лист, при стойких последствиях – направление на МСЭК для установления процента утраты трудоспособности и группы инвалидности (при выраженной дыхательной недостаточности).

Больные хроническим профессиональным бронхитом даже первой стадии нуждаются в трудоустройстве (т.к. выражена сенсibilизация). При бериллиозе противопоказана работа в условиях воздействия пыли, газов, токсических, раздражающих веществ, неблагоприятного микроклимата, с аллергенами, тяжёлый физический труд.

### ЛИТЕРАТУРА

Лекции ФУВ УрГМА

Измеров Н.Ф. Профессиональные заболевания. Руководство для врачей . // Под редакцией Москва. Медицина. 1996.

Бериллиоз / Под ред. проф. К.П. Молоканова. М.: Медицина, 1972.

Айзек Азимов. Ловушка для простачков, 1954