

14. Чирков В.А., Бреусов А.В. // Росс. медико-биологич. вестн. им. акад. И.П. Павлова. — 2013. — №3. — С. 87–91.

REFERENCES

1. Velichkovskiy B.T., Pavlovskaya N.A., Piktushanskaya I.N., Gorblyanskiy Yu.Yu. Methods determining influence of fibrogenic dust on body in experiments and in clinical practice. — Moscow, 2003. — 108 p. (in Russian).
2. Velichkovskiy B.T. // Pul'monologiya. — 2008. — 4. — P. 93–101 (in Russian).
3. Dueva L.A. // Industr. med. — 2003. — 6. — P. 5–10 (in Russian).
4. Dueva L.A., Tsidil'kovskaya E.S. Immune mechanisms of bronchopulmonary diseases. M.M. Il'kovich, ed. — Sankt-Peterburg: Nordmed-izdat, 1998. — P. 161–185 (in Russian).
5. Elovskaya L.T. // Industr. med. — 2010. — 5. — P. 41–45 (in Russian).
6. Izmerov N.F., Dueva L.A., Milishnikova V.V. // Industr. med. — 2000. — 6. — P. 1–6 (in Russian).
7. Kirillov V.F., Chirkin A.V. // Industr. med. — 2011. — 8. — P. 8–12 (in Russian).
8. Mikheev A.V., Baskevich M.A. // Nauka molodykh — Eruditio Juvenium. — 2015. — 1. — P. 106–116 (in Russian).
9. N.F. Izmerov, A.G. Chuchalin, eds. Occupational respiratory diseases: national manual. — Moscow: GEOTAR-Media, 2015. — 792 p. (in Russian).
10. N.F. Izmerov, ed. Occupational diseases: national manual. — Moscow: GEOTAR-Media, 2011. — 784 p. (in Russian).
11. Uryas'ev O.M., Konovalov O.E., Kicha D.I. // Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova. — 2013. — 3. — P. 98–100 (in Russian).
12. Uryas'ev O.M., Rogachikov A.I. // Nauka molodykh — Eruditio Juvenium. — 2014. — 2. — P. 133–140 (in Russian).
13. Tsidil'kovskaya E.S., Postnikova L.V. // Allergologiya i immunologiya. — 2011. — Vol 12. — 3. — P. 315 (in Russian).

14. Chirkov V.A., Breusov A.V. // Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova. — 2013. — 3. — P. 87–91 (in Russian).

15. Laney A.S. // Eur Respir J. — 2010. — Vol. 36 (1). — P. 122–127.
16. Langley R.J. // J Toxicol Environ Health. — 2011. — Vol. 74 (19). — P. 1261–1279.
17. Lee J.S., Shin J.H. Et al // Ind Health. — 2014. — Vol. 52(2). — P. 129–36.
18. Lee Y.H., Harley, Nath S.K. // Europ. J. Hum. Genet. — 2006. — Vol. 14 — P. 364–371.
19. Shi D., Zhang J. et al. // Cell Biochem Biophys. — 2014. — Jul 9
20. Zhang J., Pare P., Sandford A. // Respir. Res. — 2008. — Vol. 15, № 9 — P. 11–42.
21. Smolen J. S. // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2010. №69. P. 964–975.

Поступила 02.02.2017

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чунтыжева Евгения Геннадьевна (Chuntzyheva E.G.),
доц. каф. факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинич. фармакологии, проф. болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, канд. мед.наук. E-mail: chuntzyheva@mail.ru.

Луныков Вадим Анатольевич (Lunyakov V.A.),
доц. каф. факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинич. фармакологии, проф. болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, канд. мед. наук.

Урысьев Олег Михайлович (Uryasev O.M.),
зав. каф. факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинич. фармакологии, проф. болезней, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, д-р. мед.наук, проф.

УДК 613.62;616.24

Бондарев О.И., Разумов В.В.

ЛЕГОЧНАЯ ОССИФИКАЦИЯ У ШАХТЕРА: АНТРАКОСИЛИКОЗ ИЛИ СЛУЧАЙ РЕДКОЙ ЛЕГОЧНОЙ НОЗОЛОГИИ?

ГБОУ ДПО Новокузнецкий ГИУВ МЗ РФ, пр-т Строителей, 5, Кемеровская область, г. Новокузнецк, Россия, 654000

Статья содержит описание собственного наблюдения легочной оссификации у шахтера, включающего иммуногистохимическое исследование легочного биоптата на феномен эпителиально-мезенхимальной трансформации. Развитие зон легочного фиброза, локализация костной ткани преимущественно в этих зонах, периоссальное расположение угольной пыли и гетеротопический характер оссификации, предполагающей избыточность морфогенетической реакции клеток фибропластической фенотипа, свойственную пневмокониозам, рассматривается аргументацией в пользу оссификации как проявления антракосиликоза. Выявление в бронхиальном эпителии и клетках зон

легочного фиброза виментина как маркера менее дифференцированного состояния клеток мезенхимальной принадлежности указывает на причастность к антракосиликозу специализированных эпителиальных клеток бронхов, изменивших свой фенотип.

Ключевые слова: легочная оссификация; антракосиликоз; эпителиально-мезенхимальная трансформация; виментин.

Bondarev O.I., Rasumov V.V. **Lung ossification in miner: anthracosilicos or a case of rare lung disease?**

Novokuznetsk State Institute of Physicians Advanced Training of the Russian Federation, 5, Stroitelei pr-t, Kemerovo region, Novokuznetsk, Russia, 654000

The article covers the authors' own observation of lung ossification in miner and immune histochemical study of pulmonary tissue sampling for epithelial mesenchymal transformation. Pulmonary fibrosis area development, bone tissue location mostly in these area, periosteal location of coal dust and heterotopic character of ossification as a possible excessive morphogenetic cellular fibroblastic reaction specific for pneumoconiosis could be arguments pro ossification as anthracosilicosis manifestation. Bronchial epithelium and pulmonary fibrosis area demonstrated vimentine as a marker of low differentiated state of mesenchymal cells — that points to anthracosilicosis association with specialized bronchial epithelium cells with changed phenotype.

Key words: lung ossification; anthracosilicosis; epithelial mesenchymal transformation; vimentine.

Недостаточная гистологическая изученность пневмокониоза в клинике оправдывает рассмотрение на предмет пневмокониоза любого легочного биоптата у работников пылевых профессий, по каким бы мотивам не проводился забор легочной ткани. Поэтому при обнаружении легочной оссификации (ЛО) у шахтера, возник вопрос о возможной связи этой нозологии с пневмокониотическим фиброзом.

Легочная оссификация, обозначаемая в отечественной литературе чаще как остеопластическая пульмопатия (ОП), — развитие в легких кости с или без очагов миелопоэза — является очень редкой нозологией. Количество описанных случаев ЛО в мировой литературе составляет по разным авторам от 140 до 200. В отечественной литературе за последние десятилетия было опубликовано три обзора по проблеме легочных кальци- и оссификаций [2,3,5,9] и 5 статей с описанием случаев собственных наблюдений ОП [1,5–8].

В одной из них [1] сообщалось о прижизненно гистологически диагностированном сочетании ЛО с пневмокониозом. Легочная оссификация проявлялась древовидной ее формой. Узелковый пневмокониоз диагностировался только гистологически по наличию в интерстиции клеточно-фиброзных пылевых узелков из кониофагов с пылью черного цвета. В составе пыли поляризационно обнаруживалось значительное количество анизотропных крупных кристаллов (пациент работал с редкоземельными металлами, ураном, скандием, рением, золотом и серебром). Наличие пневмокониоза позволило авторам говорить о вторичном характере остеопластической пульмопатии.

Еще в одной публикации [17] также описан случай дендриформной легочной оссификации у 38-летнего мужчины, который в возрасте 20–23 лет в плохо вентилируемом помещении вручную полировал металлические изделия порошком зеленого цвета. Компьютерная томография высокого разрешения выявляла у пациента диффузные крошечные округлые

или четкообразные уплотнения костной плотности с ветвистой архитектоникой, расположенные в интерлобулярных перегородках. Аналитическая трансмиссионная электронная микроскопия легочной ткани, полученной при открытой биопсии, обнаружила в ней наночастицы оксида церия, фосфатов церия и лантана, а также кварца, каолина, талька и оксида титана, с которыми пациент имел контакт, работая полировщиком изделий.

Поскольку авторы публикации относили пневмокониоз к группе интерстициальных заболеваний легких, они пришли к заключению о развитии у пациента легочной оссификации как осложнения или даже как проявления пневмокониоза, развившего в результате воздействия пыли редкоземельных металлов, поскольку в литературе имеются указания на причинно-следственную связь между идиопатическим легочным фиброзом и легочной оссификацией [10,11].

Механизмы развития пневмофиброза считаются недостаточно изученными, что в равной степени относится и к идиопатическому легочному фиброзу [4,12], и к легочной оссификации [10,11,14], и к пневмокониозам [3]. Представления об эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) в легких как источника фибробластов, приводящих к гиперпродукции коллагена, или остеогенных клеток, ведущих к оссификации [12,13,15,16], считаются недостаточно аргументированными [4].

Поэтому в своем наблюдении получить ответ на вопрос о возможной связи ЛО с пневмокониотическим фиброзом и о путях ее развития было решено с помощью изучения феномена ЭМТ.

Мужчина, 1950 г.р., в 1971–2005 годах работал в подземных условиях шахтером в Кемеровской области в разных профессиях (горнорабочий очистного забоя, подземным электрослесарем, горным мастером). Проходил профосмотры, признавался годным к работе. На предмет профессиональной патологии

органов дыхания не обследовался. С 2005 г. воздействию угольно-породной пыли уже не подвергался. Осенью 2011 г. госпитализирован в терапевтическое отделение в связи с болями в голеностопных и коленных суставах, оказавшимися связанными с деформирующим остеоартрозом. Тогда рентгенологически выявлено: снижение пневматизации легочной ткани в верхних и средних отделах легких за счет резко усиленного легочного рисунка с нечеткими контурами, местами сливающимися; деформация легочного рисунка по смешанному типу; малоструктурность корней; определены буллезные вздутости. По СКТ органов грудной клетки с болюсным контрастированием: в легких диффузно, практически симметрично, обнаружены участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», чередующиеся с немногочисленными небольшими участками альвеолярной консолидации, на фоне которых отчетливо были видны просветы бронхов; интерстиций был изменен в виде утолщения междольковых перегородок; наибольшая выраженность изменений приходилась на средние отделы; в средостении выявлены отдельные увеличенные лимфоузлы с максимальным их размером до 14×15 мм. Выявленные изменения в легких протекали клинически бессимптомно. Характер заболевания оставался до 2013 г. не ясным. Предполагалось недифференцированное заболевание соединительной ткани с поражением суставов и легких с синдромом Каплана. Рабочим диагнозом одно время был саркоидоз лимфатических узлов и легких, в связи с чем проводилась стероидная терапия. СКТ органов грудной клетки в апреле 2013 г. — практически без существенной динамики. В связи с неясностью клинической ситуации и неэффективностью стероидной терапии пациенту в апреле 2013 года в туберкулезном отделении выполнена диагностическая торакотомия слева с краевой резекцией легкого.

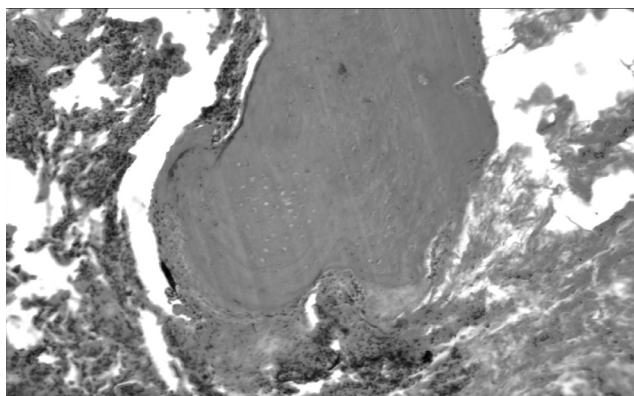


Рис. 1. Компактная кость в окружении отложений угольной пыли в зоне фиброза (справа) и в респираторной структуре легкого (слева); в костной ткани определяются хондроидные элементы (внизу) и очаг миелопоэза (вверху); ×100; окраска гематоксилином и эозином.

Макроскопически во время операции были выявлены участки уплотнения ткани легкого; в резецированном участке размером 4×2×2 см определялась зона уплотнения легочной ткани 1,5×2,0 см местами каменистой плотности с отложениями угольной пыли; на разрезе зона уплотнения была частично кальцинированной. При световой микроскопии в зоне уплотнения диффузно обнаружены многочисленные костные балки в виде одиночных структур или их скоплений) (рис. 1).

Последние располагались среди зон перибронхиального или периваскулярного склероза, а также между участками бронхиально-респираторной ткани легких с ее сдавлением и атрофией, в том числе и внутриальвеолярно. Костные балки содержали элементы клеточного костного мозга или жировую ткань. Наличие в костных балках клеток хондроидного типа свидетельствовало о несовершенном остеогенезе. Таким образом, выявленные изменения не оставляли сомнения в принадлежности их к ОП.

Аргументациями в пользу феномена ЭМТ при световой микроскопии являлись, во-первых, фибробластноподобные клетки среди бронхиального эпителия, и, во-вторых, данные иммуногистохимического исследования, выполненного по методике мультимерной безбиотиновой системы детекции — REVEAL Biotin-FreePolyvalent DAB (Производитель — SpringBioscience, США). Оно выявило антитела к виментину как у отдельных клеток бронхиального эпителия, так и у клеток, располагавшихся в зоне фиброза, а также в остеocyтах (рис. 2).

Результаты исследования однозначно указывали на процесс ЭМТ, который мы считаем причастным и к интерстициальному фиброзу, и к развитию ОП. Но и фиброз, и ОП мы трактуем как проявление пневмокониотического процесса, исходя из современных представлений о гетеротопической оссификации как феномена трансформации прогениторных мезенхимальных клеток в остеобласты, и об ОП как частного его (феномена) случая, при котором клетки остеогенной ориентации образуются путем ЭМТ.

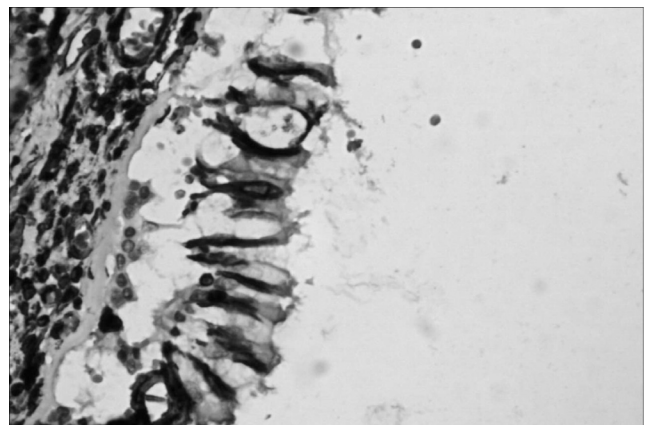


Рис. 2. Экспрессия виментина в эпителии бронха; ×400.

Выводы:

1. В представленном нами случае значительная запыленность легких угольно-породной пылью, содержащей двуокись кремния и облигатно запускающей макрофагальное воспаление как одной из причины развития ЭМТ, а также локализация этой пыли в зонах оссификации позволяют говорить о причастности ее к развитию и ЭМТ, и остеопластической ориентации вновь образующихся мезенхимальных или мезенхималноподобных клеток.

2. Аргументацией пневмокониотической трактовки выявленной оссификации является, помимо ее локализации в зонах, содержащих угольную пыль, морфологическая избыточность ответной реакции соединительной ткани в виде соединительнотканых разрастаний. Избыточность образования коллагеновых волокон характерна и для пневмокониозов, особенно узелковых его форм, в которых она резко контрастирует со слабым развитием соединительной ткани в случаях запыленности легких интактной пылью.

3. Данные литературы и собственное наблюдение в сочетании с отсутствием специфических для ЛО рентгенологических признаков и возможностью ее клинически бессимптомного течения дают основание предполагать более широкую распространенность ЛО, которая у работников пылевых профессий может протекать под маской кальцификации легких, являясь, по сути дела, формой пневмокониоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 10–17)

1. Бердников Р.В., Филатов Е.А., Баженов А.В. и др. // Уральский мед. ж-л. — 2013. — № 2. — С. 114–115.
2. Величковский Б.Т. // Пульмонология. — 2008. — № 4. — С. 93–101.
3. Гольдштейн В.Д. // В кн.: Н.Р. Палеев (ред.). Болезни органов дыхания. — М.: Медицина, 1990. — С. 538–542.
4. Дыгай А.М. // Патогенез. — 2013. — Т. 11. — № 1. — С. 36–51.
5. Илькович И.И. // В кн.: И.И. Ильковича, А.Н. Кокосова (ред.). Интерстициальные заболевания легких. Рук-во для врачей. — СПб: Нормиздат, 2005. — С. 465–469.
6. Непомнящая Е.М., Мороз М.С., Дюжиков А.А. // Арх. пат. — 1983. — Т. 45. — № 3. — С. 82–84.
7. Новикова Л., Двораковская И., Сперанская А. // Врач — 2010. — № 7. — С. 66–68.
8. Постникова Л.Б., Бащенко М.А., Коротаева Л.А. и др. // Пульмонология — 2014 — № 1 — С. 116–119.
9. Самсонова М.В., Черняев А.А., Бубнова Н.И. // Арх. Пат. — 2011. — № 5. — С. 16–18.

REFERENCES

1. Berdnikov R.V., Filatov E.A., Bazhenov A.V., et al. // Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. — 2013. — 2. — P. 114–115 (in Russian).
2. Velichkovskiy B.T. // Pul'monologiya. — 2008. — 4. — P. 93–101 (in Russian).
3. Gol'dshteyn V.D. In: N.R. Paleyev, ed. Respiratory diseases. — Moscow: Meditsina, 1990. — P. 538–542 (in Russian).
4. Dygay A.M. // Patogenez. — 2013. — Vol 11. — 1. — P. 36–51 (in Russian).
5. Il'kovich I.I. In: I.I. Il'kovich, A.N. Kokosov, eds. Interstitial pulmonary diseases. Manual for doctors. — SPb: Normizdat, 2005. — P. 465–469 (in Russian).
6. Nepomnyashchaya E.M., Moroz M.S., Dyuzhikov A.A. // Arkh. Pat. — 1983. — Vol 45. — 3. — P. 82–84 (in Russian).
7. Novikova L., Dvorakovskaya I., Speranskaya A. // Vrach. — 2010. — 7. — P. 66–68 (in Russian).
8. Postnikova L.B., Bashchenko M.A., Korotaeva L.A., et al. // Pul'monologiya. — 2014. — 1. — P. 116–119 (in Russian).
9. Samsonova M.V., Chernyaev A.A., Bubnova N.I. // Arkh. Pat. — 2011. — 5. — P. 16–18 (in Russian).
10. Burkett A., Coffey N., Voduc N. // Can Respir J. — 2014. — 21(1). — P. 23–24.
11. Crisosto C.F. // Archivos de Bronconeumol. — 2004. — 40. — P. 595–598.
12. Kim K.K., Kugler M.C., Wolters P.J. et al. // Proc Natl AcadSci USA. — 2006. — 103(35). — P. 13180–13185.
13. Medici D., Kalluri R. // Semin Cancer Biol. — 2012. — Vol. 22. — N. 5–6. — P. 379–84.
14. Reddy T.L., von der Thüsen J., Walsh S.L. // J Thorac Imaging. — 2012. — 27(5). — P. 108–110.
15. Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y. et al. // Cell. — 2009. — 139. — P. 871–890.
16. Willis B.C., duBois R.M., Borok Z. // Proc Am Thorac Soc. — 2006. — 3. — P. 377–382.
17. Yoon H.K., Moon H.S., Park S.H. et al. // Thorax. — 2005. — 60(8). — P. 701–703.

Поступила 02.02.2015

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бондарев Олег Иванович (Bondarev O.I.),
доц. каф. патологич. анатомии и судебной мед. ГБОУ ДПО
«Новокузнецкий гос. ин-т усовершенствования врачей
Минздрава РФ», канд. мед. наук. E-mail: gis.bondarev@yandex.ru.

Разумов Владимир Валентинович (Razumov V.V.),
зав. каф. профпатологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий гос.
ин-т усовершенствования врачей» МЗ России, д-р мед. наук,
проф., член РАЕН. E-mail: razumov2@rambler.ru.