

## Дифференциальная диагностика очаговых остеопластических образований в легких у шахтеров

О.И. БОНДАРЕВ, В.В. РАЗУМОВ, М.С. БУГАЕВА

ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, Новокузнецк, Россия

### Differential diagnosis of focal osteoplastic masses in the lung of miners

O.I. BONDAREV, V.V. RAZUMOV, M.S. BUGAEVA

Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Ministry of Health of Russia, Novokuznetsk, Russia

#### Аннотация

Представлен обзор литературы по современным аспектам диагностики, экспертной оценки очаговых остеопластических образований легких при воздействии пылевых факторов. Рассмотрены различные аспекты патогенеза остеопластических изменений тканевых структурных элементов легочного гистиона. Отражены современные представления о распространенности, этиологии и патогенезе, а также морфологические изменения формирования данной патологии, ее связи с повреждающими пылевыми факторами деятельности человека.

*Ключевые слова:* очаговые образования легких, эпителиально-мезенхимальная трансформация.

The paper reviews literature on the current aspects of the diagnosis and expert appraisal of focal osteoplastic masses in the lung upon dust exposure. It considers different aspects of the pathogenesis of osteoplastic changes in the tissue structural elements of pulmonary histiocyte. Current views on the prevalence, etiology, and pathogenesis, as well as morphological changes in the development of this abnormality, its association with the dust damaging effects of human activities are reflected.

*Keywords:* focal pulmonary masses, epithelial-mesenchymal transformation.

ИГХИ — иммуногистохимическое исследование  
ОП — остеопластическая пульмопатия

ЭМТ — эпителиально-мезенхимальная трансформация

В настоящее время известно более 20 этиологических групп заболеваний, которые проявляются синдромом очаговой легочной диссеминации. Среди них насчитывается более 150 различных нозологических групп и единиц. Развитие в легких костной ткани с очагами костномозгового кроветворения — остеопластическая пульмопатия (ОП) крайне редкая форма гетеропической оссификации с легочной локализацией. Число описанных случаев ОП в мировой литературе составляет всего 200 [1]. Клинические публикации посвящены обычно единичным случаям; патоморфологические сводки, охватывающие десятилетия, — небольшим наблюдениям. В отечественной литературе ОП обнаружены в 110 публикациях за период 1960—2014 гг.; однако ссылки на литературу в статьях минувших 10—20 лет относятся к началу того же столетия, поэтому можно предполагать большую частоту этого заболевания. Малочисленные описания ОП по большей части дают спутанные сведения по морфологической характеристике патологического субстрата, трактуя эти изменения в части исследований как оссификаты, в других как кальцинаты.

В структуре очаговых заболеваний легких наиболее часто встречаются саркоидоз (25,7%), туберкулез (19,8%), пневмокониоз (12,9%), карциноматоз (12,9%), идиопатические пневмонии (9,9%), ОП (менее 0,1%). Доля всех заболеваний составляет 81,2% от всей патологии легких. Остальные заболевания легких встречаются реже и составляют 18,8% в структуре всех диссеминаций.

Дифференциальная диагностика очаговых патологических изменений в легких представляет значительные трудности для врачей различных специальностей: фтизиатров, пульмонологов, онкологов, терапевтов, торакальных хирургов. Срок от обращения за медицинской помощью до установления диагноза при очаговых поражениях легких колеблется от нескольких месяцев и может затягиваться до нескольких лет, а частота диагностических ошибок достигает 50—85%.

Патологические образования малого размера (диаметр менее 2 см), локализуясь в легких, чаще выявляются лишь при компьютерной томографии грудной клетки, выполняемой по различным причинам. Обнаруженные при таком исследовании очаговые образования в легочной ткани нередко остаются без внимания специалистов, что порой приводит к неутешительным результатам лечения больных данной категории [2—5]. Трудности точной диагностики очаговых образований легких хорошо известны, так как дифференциальную диагностику чаще приходится проводить между периферическим раком, доброкачественной опухолью, туберкулезом, саркоидозом, метастатическим поражением легкого [3].

Для уточнения характера внутрилегочных очаговых образований малого диаметра в лечебной практике используется несколько диагностических и лечебных операций, цель которых

#### Сведения об авторах:

Разумов Владимир Валентинович — д.м.н., проф., зав. каф. профпатологии, н.с. научно-исследовательской лаб. патологической анатомии

#### Контактная информация:

Бондарев Олег Иванович — к.м.н., доц., зав. научно-исследовательской лабораторией патологической анатомии; 654005 Кемеровская обл., Новокузнецк, просп. Строителей, 5; тел.: +7(384)345-5641; e-mail: gis.bondarev@yandex.ru

удаление патологического образования легкого с окружающей тканью и последующим срочным или плановым гистологическим исследованием удаленной опухоли [6, 7].

Малые размеры образований и нередко небольшое их число обуславливают появление неопределенной рентгенологической картины, поэтому многие рентгенологи при описании и трактовке патологических процессов в легких пользуются термином «очагоподобные затемнения». Обычно считается, что очаговые изменения характерны лишь для туберкулеза, а очагоподобные — для большинства других патологических процессов, отличающихся от туберкулеза большей динамичностью и разнообразием как клинических, так и гистологических изменений. Это неверно, так как очаговая или очагоподобная тень на рентгенограмме может быть отображением совершенно полиморфного морфологического субстрата, причем он может быть различным (воспалительный, опухолевый, рубцовый и т.д.). В связи с этим очагоподобные тени весьма разнообразны по величине, локализации, интенсивности, характеру контуров очагов, изменению легочного рисунка и легочной ткани. Очаговые изменения в легких могут быть одиночными, множественными и рассеянными или диссеминированными [8].

Точная верификация таких очагов и адекватное лечение в большинстве случаев способствуют их рассасыванию частично или полностью. Однако чаще процесс рассасывания сочетается с частичным замещением патологических участков соединительной тканью или оссификацией. Со временем на месте очага образуется рубцовая, хрящевая или костная ткань, а вокруг очагов формируется фиброзная или гиалиновая капсула, что стимулирует развитие очагов типа метастатических или творожисто-некротических, фокусных наподобие зон Ашоффа—Пуля.

Своевременная и точная диагностика очаговых образований в легких включает широкий спектр исследований. Исходя из клинического статуса пациента, результатов фибробронхоскопии проводится визуальная оценка состояния трахеи и бронхиального дерева, при необходимости с целью наиболее точной дифференциальной диагностики поражений легких берется биопсия (фрагмент слизистой оболочки) для гистологического анализа и поиска атипичных клеток, прежде всего при цитологическом анализе бронхоальвеолярной лаважной жидкости. В диагностике большое значение имеет современная компьютерная томография легких, которая благодаря высокой разрешающей способности позволяет избежать врачебных ошибок и длительного так называемого пробного лечения.

Однако, несмотря на все современные методы исследования, включая гистологические, морфологический диагноз почти всегда содержит некоторую долю сомнения, так как саркоидная гранулема, особенно отдельно взятая, может быть тождественна туберкулезному бугорку; дифференциальная диагностика туберкулеза, и саркоидоза примерно в 10% случаев невозможна [9], очаговые патологические образования остаются сложными и спорными в медицинском диагнозе. В условиях коммерциализации медицинской деятельности они являются еще и основой для дальнейших судебных разбирательств в спорных случаях.

Нами исследован редкий случай операционно-биопсийного материала с ОП у шахтера. Редкое исключение нашего случая заключается в сочетании ОП с профессиональным фактором запыленности. Мы использовали его для изучения роли эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) в развитии фиброза легочной ткани и ОП. Мужчина, 1959 года рождения, в 1971—2005 гг. работал шахтером в Кемеровской области в разных профессиях (горнорабочий очистного забоя, подземным электрослесарем, горным мастером). Периодически проходил профосмотры, был годен к работе. С осени 2011 г. госпитализирован в терапевтическое отделение в связи с болями в голеностопных и коленных суставах, связанными с остеоартрозом. Тогда рентгенологически случайно выявлено снижение пневмотизации легочной ткани, деформация легочного рисунка, малоструктурность корней. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки с болюсным контрастированием, в легких диффузно, практически симметрично, выявлялись участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, чередующимися с небольшими участками альвеолярной консолидации.

Выявленные изменения в легких протекали бессимптомно. Характер заболевания до весны 2014 г. не оставался полностью ясным. Предполагался ревматоидный артрит с развитием синдрома Каплана, недифференцированное заболевание соединительной ткани с поражением суставов и легких. Рабочим диагнозом был саркоидоз легких, не исключалась опухоль легких. В апреле 2013 г. выполнена диагностическая торакотомия с краевой резекцией легкого. На операции выявлены очаговые уплотнения, которые с подозрением на туберкулез и опухоль легких, присланы на гистологическое исследование. При световой микроскопии легочной ткани выявлены опухолевидные разрастания костной и фиброзной ткани с отложениями вокруг них угольной пыли. Данные изменения расценены как порок развития легких неясной этиологии. Для определения феномена ЭМТ дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) легочной ткани с применением специфических антител на выявление в костных и фиброзных тканях антигена мышечного и фибропластического происхождения. ИГХИ выявило четкую детерминацию в костной и эпителиальной тканях специфических антител, таких как виментин и десмин, которые четко прокрашивались хромогеном и могли отражать вовлечение в патологический процесс эпителиальных и соединительнотканых элементов с внутриклеточной трансформацией. Результаты исследования однозначно указывали на процесс ЭМТ, который мы считаем причастным и к интерстициальному фиброзу, и к развитию ОП. Но как фиброз, так и ОП мы трактуем как проявления пневмокоитического 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 фибробластической ориентации образуются путем ЭМТ [5].

До конца 90-х годов XX века представления о причинности развития ОП сводились к описанию имеющихся у больных сопутствующих нозологий или состояний, которые наблюдались не у всех пациентов. С конца 90-х годов на основе изучения биохимических и молекулярных звеньев патогенеза заболеваний, в том числе фиброзирующих и оссифицирующих, произошел значительный прорыв. Патогенетический каскад стал включать про-, противовоспалительные, ростовые факторы и рецепторы к ним, молекулы адгезии, молекулы сигнальной трансдукции, регуляторы трансляции (активирующие и ингибирующие). Стали понятными пути, посредством которых лежащие на поверхности «причины» — нозологии и состояния (воспаление, гипоксия, окислительный стресс, излучения и др.) получают доступ к геному, репрессируя одни и экспрессируя другие его участки, приводя к изменению фенотипа клеток, степени их специализации и морфологических и функциональных характеристик. Эти данные привели к кардинальному пересмотру представлений о трансдифференцировке тканей и метаплазии. Доказано, что дифференцировка является обратимым процессом, генетическая программа любой клетки любого уровня дифференцировки и специализации доступна перепрограммированию. Нобелевская премия 2012 г. по физиологии и медицине вручена Д. Гердону и С. Яманакэ за «открытие возможности перепрограммирования дифференцированных клеток в плюрипотентные».

Частным случаем такой дедифференцировки клеток является ЭМТ, при которой эпителиальные или эндотелиальные клетки, оказавшись под воздействием механизмов патогенетического каскада, реверсируют в фенотип клеток своих гистогенетического предшественников, в фенотип мезенхимальных клеток, т.е. в миофибробласты и фиброласты. Гистогенетической потенцией мезенхимальных клеток является их способность образовывать различные виды соединительной ткани — от неоформленной рыхлой соединительной до костной, не говоря уже о возможности образования эндотелия, клеток крови, и мышц [10].

ЭМТ может быть отслежена при обычной световой микроскопии не только по исчезновению полярности клеток, изменению их внешнего вида, затрудняющих отличить их от фибробластов, но и по выявлению появившейся у них миграционной способности. Иммуногистохимически и иммуноферментативно у реверсируемых эпителиальных клеток обнаруживаются маркеры, свойственные мезенхимальным клеткам [11]. При ЭМТ ис-

чезают многие специфичные для эпителиев белки кератиновой группы, из которых построены промежуточные филаменты, типичные для всех эпителиев. Эти кератины заменяются виментином — белком промежуточных филаментов, типичным для всех клеток мезенхимального происхождения. Аналогично E-кадгерин (белок эпителиальных межклеточных адгезионных контактов) заменяется N-кадхерином (белком контактов соединительнотканых клеток). При ЭМТ повышается экспрессия генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы, которые участвуют в деградации внеклеточного матрикса и базальной мембраны. Меняется морфология межклеточных контактов и ряд эпителиальных контактов (плотные контакты, десмосомы), исчезают вместе с характерными для них специфичными белками (ZO-1, десмоплакины и др.). ЭМТ сопровождается изменениями актинового цитоскелета: характерные для индивидуальных дисковидных эпителиальных клеток кольцевые актинмиозиновые прикраевые пучки исчезают уже на ранних этапах ЭМТ; тонкие прямые актинмиозиновые пучки в небольшом количестве при ЭМТ сохраняются; исчезают и зрелые интегриновые фокальные контакты с матриксом, хотя E-кадхериновые адгезионные структуры сохраняются вплоть до поздних стадий ЭМТ. Мезенхимальные и ме-

зехиподобные клетки начинают экспрессировать помимо виментина другие свои маркеры: немышечный актин, десмин, α-гладкомышечный актин, фибронектин, а также начинают синтезировать коллаген и гликозаминогликаны, указывающие на менее зрелый характер соединительной ткани. Наличие полной или неполной ЭМТ зависит скорее всего от глубины дерепрессии генома [11].

Таким образом, к продукции коллагена, развитию фиброза, мышц, хряща или костной ткани в очагах гетеротопической оссификации в любом месте, в том числе при ОП, могут оказаться причастными клетки трех линий — резидентные прогениторные клетки фибропластического фенотипа, пришлые из костного мозга стромальные клетки и образовавшиеся на месте при ЭМТ клетки фибропластической ориентации.

В представленном нами случае запыленность легких угольно-породной пылью, содержащей двуокись кремния, запускает макрофагальное воспаление, которое в свою очередь является триггером для мезенхимальных клеток, локализация угольной пыли в зонах оссификации также позволяет говорить о причастности к развитию ЭМТ, и костеобразующей ответной реакции фибробласта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Илькович И.И. Остеопластическая пневмопатия. В кн.: *Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей*. Под ред. Ильковича И.И., Кокосова А.Н. СПб.: Нормиздат; 2005.
2. Брауде В.И. О сравнительном значении пневмосклерозов различного происхождения в развитии рака легкого. *Советская медицина*. 1971;6:99-103.
3. Kondo D, Yamada K, Kitayama Y, Hoshi S. Peripheral lung adenocarcinomas: 10 mm or less in diameter. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(2):350-355.
4. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest*. 2003;112:1776-1784.
5. Kaplan FS, Shen Q, Lounev V, Seemann P, Groppe J, Katagiri T, Pignolo RJ, Shore EM. Skeletal metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J Bone Miner Metab*. 2008;26:521-530.
6. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. *Клиническая онкопульмонология*. М.: Медицина; 2000.
7. Ishikawa H, Koizumi N, Naito M, Umezu H, Morita T, Nemoto T, Saito T, Okuzumi M, Sasai K. High-resolution CT findings of pulmonary atypical adenomatous hyperplasia of 5 mm or less in diameter Division of Radiation Oncology, Division of Cellular and Molecular Pathology, Graduate School of Medical and Dental Science, Niigata University. Hospital, Niigata, Japan. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 2003;63(6):311-315.
8. Добровольский С.Р., Перова Л.А. Диагностика шаровидных образований в легких. Международная конференция «Актуальные вопросы торакальной хирургии». Краснодар; 2000.
9. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*. 2009;139:871-890.
10. Моногарова Н.Е., Василенко И.В. Роль эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) в патогенезе идиопатического фиброзирующего альвеолита (обычной интерстициальной пневмонии). *Патологія (Україна)*. 2010;7(1):80-83.
11. Разумов В.В., Бондарев О.И. *Методологические проблемы изучения пневмокониоза и пылевого бронхита: прошлое и настоящее*. Новокузнецк; 2012.

Поступила 11.12.2014