

**В. І. Борисова, О. В. Терешкович, М. С. Опанасенко,
І. В. Ліскіна, О. К. Обремська, Б. М. Конік, Є. В. Климець,
І. М. Купчак, О. Е. Кшановський**

*Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України", 03680 Київ*

РІДКІСНИЙ ВИПАДОК ДИФУЗНОЇ ОСИФІКАЦІЇ ЛЕГЕНЬ У ХВОРОГО ЛІТНЬОГО ВІКУ

Обговорюється випадок дифузної осифікації легень у хворого віком 63 роки. Оскільки діагностика дифузної осифікації легень за допомогою рентгенологічних методів (включаючи комп'ютерну томографію) та сцинтиграфії з міченим технецієм-99 не дає можливості верифікувати цей діагноз, єдиним достовірним методом діагностики у даному разі є патогістологічне дослідження біопсійного матеріалу. Враховуючи відсутність визначених схем терапії, лікування залишається симптоматичним.

Ключові слова: дифузна осифікація легень, патогістологічне дослідження, біопсія легень.

Дифузна осифікація легень є рідкісним захворюванням, яке характеризується дифузним відкладанням невеликих фрагментів кісткової тканини в легенях. В наш час у світі зареєстровано близько 200 випадків, причому більшість випадків було діагностовано на розтині [1].

Виділяють два гістологічних типи легеневої осифікації — гілляста (*dendriform*) та вузликова (*nodules*) [2].

Гілляста форма характеризується наявністю звивистих кісткових утворень з елементами кісткового мозку, розташованих в інтерстиції, які можуть випинатись в альвеолярні простори [2]. Гілляста форма осифікації легень може бути ідіопатичною або пов'язана з існуванням інших захворювань — таких, як ідіопатичний легеневий фіброз, респіраторний дистрес-синдром у дорослих, хронічна обструктивна хвороба легень, організація пневмонії, рідкісноземельний пневмоконіоз, асбес-

тоз [9–11, 13, 16]. Є кілька повідомлень про пацієнтів з легеневою осифікацією, страждаючих на цукровий діабет, хоча це раніше не обговорювалось в якості можливого етіологічного чинника [4, 10, 12, 14].

Вузликоча форма характеризується відкладанням пластинок остеοїдного матеріалу в альвеолярних просторах, частіше без елементів кісткового мозку. Вона звичайно асоційована із захворюваннями серцево-судинної системи, які призводять до венозного застою крові в системі малого кола кровообігу (мітральний стеноз, хронічна лівошлуночкова серцева недостатність, ідіопатичний гіпертрофічний субаортальний стеноз) [2].

Патогенез даного захворювання точно не відомий. Ймовірно, ектопічне окостеніння є результатом різних чинників, включаючи пошкодження клітин і тканин, лужне середовище, припинення легеневого кровотоку, наявність колагену і профібриногенних цитокінів, екстравазацію і відкладання гемосидерину [13].

Гілляста форма легеневої осифікації відбувається в ділянках попереднього пошкодження тканин, де підвищений вміст внутрішньоклітинного кальцію активує фосфоліпазу та інші ферменти. Це викликає деградацію фосфоліпідів в жирні кислоти, які зв'язуються з кальцієм. У міру того як пошкодження продовжується, рН тканини змінюється з попереднього ацидозу на алкалоз. Лужне середовище має важливе значення для преципітації солей кальцію. Лужна фосфатаза в лужному середовищі замінює фосфатну групу гідроксильною групою і підвищує активність остеобластів [13]. Цей фермент показує особливо високу активність на поверхні альвеолярних клітин II типу і клітин Клара (клітини Клара виробляють компоненти сурфактанту або подібні до нього речовини, які мають аналогічний ефект на рівні бронхіол), і його альвеолярна діяльність призводить до дифузних фіброзних захворювань легень — таких, як ідіопатичний легеневий фіброз [6]. Ще один зв'язок між легневим фіброзом і окостенінням є в здатності інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) у присутності макрофагстимулюючого фактора (*M-CSF*) перетворювати альвеолярні макрофаги в остеобласти — багатоядерні гігантські клітини [5, 14]. Трансформація фактора росту (*TGF-β*), а також участь у фіброзних легневих процесах стимулює проліферацію остеобластів [7].

Хронічна серцева недостатність із пасивним тромбозом викликає екстравазацію еритроцитів і відкладення гемосидерину в стінках альвеол з наступним запаленням, фіброзом і гіалінізацією. Відкладення гемосидерину поєднуються з солями кальцію і гігантськими клітинами чужорідного тіла, формуючи так званий ендогенний пневмоконіоз, що відповідає за вузликочий тип осифікації [11]. У такому випадку відкладення заліза (компонент гемосидерина) можна знайти в еластичних волокнах кровоносних судин. Цікаво, що про аналогічний факт недавно повідомлялося в трьох випадках гіллястої форми осифікації [12], вказуючи на часткове співпадіння патогенезу.

Цукровий діабет є одним із видів порушень обміну речовин, які мають певний вплив на гетеротопічне осадження кальцію, особливо в судинній стінці. Крім добре відомого швидко виникаючого атеросклерозу

діабет пов'язаний з медіальною кальцифікацією, що відбувається навіть в ділянках, де немає суміжного атеросклерозу. Ці медіальні кальцифікати містять аморфну кісткову тканину і остеокластподібні клітини [3]. Мале коло кровообігу позбавлено від атеросклерозу. У зв'язку з цим цікаво припустити, що діабетіндуковані неатеросклеротичні судинні кальцифікати і скостеніння можуть з'являтися в невеликих легеневиx судинах, а потім виникають і в переваскулярних ділянках легеневої тканини [13].

Гілляста форма осифікації звичайно характерна для ідіопатичної осифікації — остеопластичної пневмопатії. Існують гіпотези генетичної детермінованості — описані сімейні випадки остеопластичної пневмопатії [2]. Остеопластична пневмопатія частіше спостерігається у чоловіків віком старше 60 років, але випадки цього захворювання описані у жінок та чоловіків молодого віку [2].

Дифузна осифікація легень частіше протікає без клінічних проявів і виявляється випадково при рентгенологічному дослідженні. У деяких хворих захворювання проявляється задишкою переважно інспіраторного характеру та кровохарканням, спонтанними пневмотораксами. Протікання хвороби хронічне, поступово прогресуюче. При цьому формується рестриктивний тип порушення легеневої вентиляції зі зменшенням дифузійної здатності легень [2].

При комп'ютерній томографії визначаються більш специфічні неправильної форми тяжі з розгалуженнями кісткової щільності, розташовані в нижніх частках легень [2]. Є відомості про використання для діагностики легеневої осифікації сцинтиграфії з міченим технецієм-99 метилендіфосфатом ($^{99m}\text{Tc-MDP}$), але цей метод менш чутливий в неінтенсивній стадії захворювання [4].

Патогістологічне дослідження біопсійного матеріалу дає можливість остаточно діагностувати дане захворювання. Однак внаслідок спорадичності і нерозповсюдженості легеневої осифікації лікування на сьогоднішній день залишається невизначеним. Дієта з низьким вмістом кальцію, кальційзв'язувальні препарати і кортикостероїди не показали ефективності [7]. Існує недавнє повідомлення про зменшення гетеротопічного скостеніння після тривалого лікування варфарином [15]. Враховуючи відсутність визначених схем терапії, лікування залишається симптоматичним.

Клінічний випадок. Обстежено хворого Д. віком 63 роки, госпіталізованого у відділення торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики нашого інституту 28.07.2014 р. з діагнозом дисемінованого процесу в легенях невизначеної етіології. Під час поступлення пацієнт скаржився на задишку при звичайному фізичному навантаженні, яка турбує його останній рік. Він хворіє на артеріальну гіпертензію вже близько 20 років. В 2009 р. була виконана венектомія з приводу варикозного розширення вен та в 2011 р. — усунення аневризми черевного відділу аорти. Трудова діяльність пацієнта протягом останніх 15 років пов'язана зі зварювальними роботами. Дисемінація в легенях була

виявлена на оглядовій рентгенографії органів грудної порожнини (ОРОГП) при профілактичному огляді, внаслідок чого хворий був обстежений і консультований в протитуберкульозному диспансері за місцем проживання та у відділенні бронхообструктивних захворювань легень нашого інституту. Беручи до уваги дані рентгенологічної картини та комп'ютерної томографії органів грудної порожнини (рис. 1), було прийнято рішення про виконання біопсії легень для верифікації діагнозу у зв'язку з тим, що встановити діагноз неінвазивними методами не вдалося.

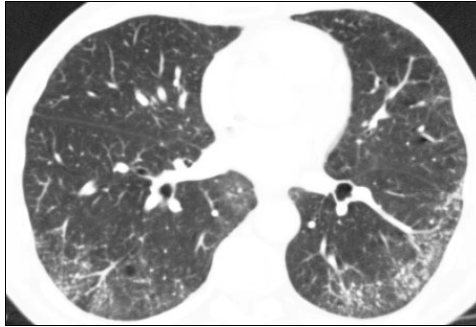


Рис. 1. Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини. Дрібновузликіву дисемінація в субкортикальних відділах з наявністю кальцинатів на фоні підсиленого деформованого легеневого малюнку.

При підготовці хворого для оперативного втручання були проведені додаткові методи обстеження. Загальні аналізи крові і сечі, а також коагулограма, газовий склад крові були без патологічних змін. За даними біохімічних показників, була підвищена концентрація в сироватці крові креатиніну до 134,3 мкмоль/л (при нормі до 115 мкмоль/л) та аланін-амінотрансферази до 54,4 од/л (при нормі до 40 од/л). Звертало увагу відсутність порушення функції зовнішнього дихання (FVC — 159 %, $FEV1$ — 151 %). За даними ехокардіографічного обстеження, були виявлені ознаки аортосклерозу, артеріальної гіпертензії (помірна концентрична гіпертрофія стінок лівого шлуночка), невелика гіпертензія в легеневій артерії (систоличний тиск у правому шлуночку — 34 мм рт. ст.). На електрокардіограмі визначається повна блокада правої ніжки пучка Гіса, ознаки гіпертрофії та перевантаження лівого шлуночка, гіпоксія міокарда.

Після дообстеження і підготовки хворого до операції 30.07.14 р. була виконана відеоасистована біопсія нижньої долі правої легені. З протоколу операції — при ревізії по всій поверхні легені суцільні висипання білуватого кольору, хрящової щільності. Виконана мініторакотомія, за допомогою УС-30 взята біопсія маргінального краю нижньої долі правої легені.

Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Дренажі забрані на п'яту і сьому добу.

На контрольній ОРОГП у прямій проекції було показано стан після оперативного втручання. Легеня розправлена, зберігаються зміни білатерально (без динаміки); синус облітерований, рідина не виявлена, купол діафрагми деформований, тінь середостіння без особливостей.

Результат патологогістологічного дослідження був отриманий на сьому добу: дифузна дрібновузликова пульмональна осифікація переважно внутрішньоальвеолярного типу (рис. 2–3).

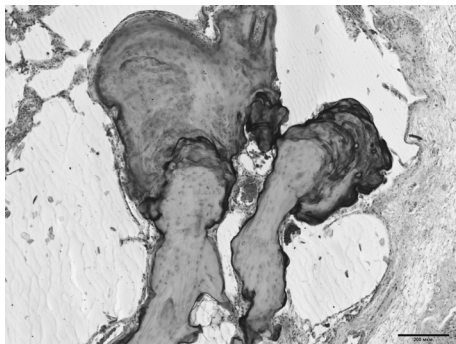


Рис. 2. Внутрішньоальвеолярно розташовані поліморфні вузлики компактної кістки у легеневій паренхімі (гематоксилін-еозин, $\times 200$).

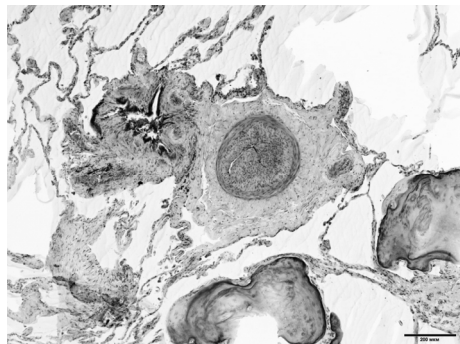


Рис. 3. Артеріоли з ознаками вираженого розростання інтими та медії з майже тотальною облітерацією їх просвіту (гематоксилін-еозин, $\times 200$).

Гістологічний опис мікропрепаратів. У легеневій паренхімі виявляються численні, розташовані переважно внутрішньоальвеолярно або в розростаннях волокнистої пухкої сполучної тканини поліморфні вузлики компактної кістки. Структура легеневої паренхіми порушена внаслідок нерівномірного розвитку вираженого дифузно-вогнищевого пневмосклерозу, наявності осередків проліферації сполучної тканини (в тому числі міофібробластичних осередків) у поєднанні з іррегулярною (навколорубцевою) емфіземою легені. В деяких із збережених альвеол спостерігаються дрібні скупчення альвеолярних макрофагів. Звертає увагу патологія судинного русла — деякі артеріоли з ознаками вираженого розростання інтими та медії з майже тотальною облітерацією їх просвіту.

Після консіліума пульмонологів, торакальних хірургів та патогістологів пацієнту був поставлений діагноз: дифузна осифікація легень. У задовільному стані хворий був виписаний із стаціонару на тринадцяту добу після оперативного втручання. У зв'язку з відсутністю ознак дихальної недостатності (задишки при фізичному навантаженні, а в даному випадку — ознака початкової серцевої недостатності, яка була скорегована кардіотропною терапією) та збереженою функцією зовнішнього дихання медикаментозне лікування не призначалося. Було рекомендовано продовжити спостереження у пульмонолога та кардіолога за місцем проживання та повторна консультація в інституті через 2 місяці.

При повторному огляді пацієнта через 2 міс встановлено, що загальний стан хворого задовільний, ознаки дихальної недостатності не виявлені, на контрольній ОРОГП зберігаються патологічні зміни без динаміки.

Висновок

Дифузна осифікація легень є рідкісною патологією. Її діагностика складна, тому що захворювання може протікати тривалий час безсимптомно. Такі клінічні прояви хвороби, як задишка, кровохаркання, спонтанний пневмоторакс можуть мати місце і при багатьох інших інтерстиціальних захворюваннях легень. У зв'язку з відсутністю патогномічних клінічних та рентгенологічних ознак захворювання достовірна діагностика можлива тільки на підставі гістологічного дослідження тканин, отриманих при хірургічній біопсії легень.

Список використаної літератури

1. *Интерстициальные* заболевания легких. Руководство для врачей / Под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. — СПб.: Нордмедиздат, 2005. — 560 с.
2. *Редкие* интерстициальные заболевания легких / Под ред. В. К. Гаврисюка. — Киев, 2012. — 148 с.
3. *Abedin M., Tintut T., Demer L. L.* Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — **24**, № 7. — P. 1161–1170.
4. *Ahari J. E., Delaney M.* Dendriiform pulmonary ossification: a clinical diagnosis with 14 year follow-up // *Chest.* — 2007. — **132**, № 4. — P. 701.
5. *Akagawa K. S., Takasuka N., Nozaki Y.* et al. Generation of CD1 + RelB + dendritic cells and tartrate-resistant acid phosphatase-positive osteoclast-like multinucleated giant cells from human monocytes // *Blood.* — 1996. — **88**, № 10. — P. 4029–4039.
6. *Capelli A., Lusuardi M., Cerutti C. G., Donner C. F.* Lung alkaline phosphatase as a marker of fibrosis in chronic interstitial disorders // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — **155**, № 1. — P. 249–253.
7. *Chan E. D., Lusuardi M., Cerutti C. G., Donner C. F.* Calcium deposition with or without bone formation in the lung // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — **165**, № 12. — P. 1654–1669.
8. *Fernandez Crisosto C. A., Quercia Arias O., Bustamante N.* et al. Diffuse pulmonary ossification associated with idiopathic pulmonary fibrosis // *Arch. Bronconeumol.* — 2004. — **40**, № 12. — P. 595–598.
9. *Fried E. D., Godwin T. A.* Extensive diffuse pulmonary ossification // *Chest.* — 1992. — **102**, № 5. — P. 1614–1615.
10. *Lara J. F., Catroppo J. F., Kim D. U.* et al. Dendriiform pulmonary ossification, a form of diffuse pulmonary ossification: report of a 26-year autopsy experience // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2005. — **129**, № 3. — P. 348–353.
11. *Marchioni E., Souza A. S., Franquet T.* et al. Diffuse high-attenuation pulmonary abnormalities: a pattern-oriented diagnostic approach on high-resolution // *Am. J. Roentgenol.* — 2005. — **184**, № 1. — P. 273–282.
12. *Ohtsuki Y., Yamaka A., Ohyama H.* et al. Histochemical demonstration of aluminium and iron deposition in pulmonary bony tissues in three cases of diffuse pulmonary ossification // *Histol. Histopathol.* — 2008. — **23**, № 2. — P. 137–141.

13. *Peros-Golubicic T., Tekavec-Trkanjec J.* Diffuse pulmonary ossification: an unusual interstitial lung disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2008. — **14**, № 5. — P. 488–492.
14. *Tsuji T., Nakamura S., Komuro I.* et al. A living case of pulmonary ossification associated with osteoclast formation from alveolar macrophage in the presence of T-cell cytokines // *Intern. Med.* — 2003. — **42**, № 9. — P. 834–838.
15. *Valleala H. V., Bohling T. O., Konttinen Y. T.* Regression of heterotopic ossification after starting warfarin: an effect mediated by inhibition of g-carboxylation of osteocalcin // *Acta Orthop.* — 2007. — **78**, № 5. — P. 693–695.
16. *Yoon H. K., Moon H. S., Park S. H.* et al. Dendriform pulmonary ossification in a patient with rare earth pneumoconiosis // *Thorax.* — 2005. — **60**, № 8. — P. 701–703.

Надійшла 15.10.2014

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ДИФФУЗНОЙ ОССИФИКАЦИИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНОГО ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

**В. И. Борисова, А. В. Терешкович, Н. С. Опанасенко,
И. В. Лискина, О. К. Обремская, Б. Н. Коник, Е. В. Климец,
И. М. Купчак, А. Е. Кшановський**

Государственное учреждение "Национальный институт
фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского
НАМН України", 03680 Киев

Обсуждается случай диффузной оссификации легких у больного в возрасте 63 лет. Поскольку диагностика диффузной оссификации легких с помощью рентгенологических методов (включая компьютерную томографию) и сцинтиграфии с меченым технецием-99 не дает возможности верифицировать этот диагноз, единственным достоверным методом диагностики в данном случае является патогистологическое исследование биопсийного материала. Учитывая отсутствие определенных схем терапии, лечение остается симптоматическим.

A RARE CASE OF DIFFUSE PULMONARY OSSIFICATION IN ELDERLY PATIENT

**V. I. Borysova, A. V. Tereshkovich, N. S. Opanasenko,
I. V. Lyskyna, O. K. Obremaska, B. N. Konik, E. V. Klimets,
I. M. Kupchak, A. E. Kshanovsky**

State Institution " F. G. Yanovsky National Institute of
Phthiisiology and Pulmonology named after NAMS Ukraine",
03680 Kyiv

Described is the case of diffuse pulmonary ossification in a 63-year-old patient. Since diagnosis of diffuse pulmonary ossification using radiological methods (including computed tomography) and technetium-99 scintigraphy does not allow to verify this diagnosis,

a histopathological study of biopsy material is the only reliable method of diagnosis in this case. Given the lack of specific treatment regimens, treatment remains to be symptomatic.

Відомості про авторів

Відділення торакальної хірургії та інвазивних методів діагностики

М. С. Опанасенко — зав. відділення, д.м.н.

О. В. Терешкович — с.н.с., к.м.н.

О. Е. Кшановський — м.н.с. (kshanovsky@ifp.kiev.ua)

І. М. Купчак — м.н.с.

Відділення анестезіології

В. І. Борисова — лікар-анестезіолог

О. К. Обремська — лікар-анестезіолог

Є. В. Климець — лікар-анестезіолог

Відділення патоморфології

І. В. Ліскіна — зав. відділення, д.м.н.

Відділення хірургічного лікування туберкульозу легень НЗЛ, ускладнених гнійно-септичними інфекціями

Б. М. Конік — лікар-хірург, к.м.н.