

Редкий клинический случай диффузной оссификации легких

1 – Городской пульмонологический консультативный центр ГБУЗ НО "Городская больница № 28" Московского района: 603040, Нижний Новгород, ул. Чаадаева, 7;

2 – ГУЗ "Городская поликлиника № 1 им. С.М.Кирова": 432071, Ульяновск, ул. Гагарина, 20;

3 – ГБОУ ВПО "Нижегородская государственная медицинская академия" Минздрава России: 603005 пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

L.B.Postnikova, M.A.Bashchenko, L.A.Korotaeva, M.V.Boldina, A.O.Puzynya

A rare clinical case of diffuse pulmonary ossification

Key words: diffuse pulmonary ossification, orphan disease, diagnosis.

Ключевые слова: диффузная оссификация легких, редкое заболевание легких, диагностика.

Кальцификация легких — группа заболеваний, при которых кальций или метаплазированная костная ткань депонируются в трахее, бронхах и / или легких, чаще носит вторичный характер при локальных или системных расстройствах. Один из вариантов кальцификации и оссификации неизвестной этиологии — остеопластические трахеобронхопатия (дистрофическая и метастатическая формы) [1, 2]. Дистрофическая кальцификация не связана с изменением концентрации кальция и фосфора в крови и формируется в ответ на различные повреждения при гранулематозах, инфарктах, эмболии, пневмонии, амилоидозе, медленно растущих опухолях. Метастатическая / интерстициальная форма кальцификации, связанная с нарушением метаболизма кальция / фосфора, наблюдается при злокачественных опухолях. Среди других заболеваний с развитием кальцификации в легких описываются хронические заболевания почек, первичный / вторичный остеопороз, гипервитаминоз D. Локальные отложения кальция в легких выявляют при гипоксии, тромбоэмболии легочной артерии, хроническом гемодиализе [1].

Примером оссификации легочной ткани являются остеопластическая трахеобронхопатия — редкое заболевание с патологическим образованием хрящевой и трабекулярной костной ткани в слизистой оболочке трахеи, бронхов и легочной ткани. Впервые это заболевание было описано в 1856 г. *H.Luschka*. Оссификация легких (ОЛ) входит в группу болезней накопления, таких как альвеолярный протеиноз, амилоидоз легких, легочный микролитиаз. Выделяются 3 формы ОЛ: узловая (образование косточек причудливых очертаний в небольшом участке легкого), ветвистая (образование ветвящихся костных балок), диффузная (распространенное поражение легочной ткани) [3].

Диффузная ОЛ (ДОЛ) отличается хроническим медленно прогрессирующим течением, характеризу-

ется нарастающей одышкой, преимущественно инспираторного характера, редко — кровохарканьем [4], спонтанным пневмотораксом. Заболевание длительно протекает бессимптомно, часто выявляется при аутопсии. Поэтому большой интерес представляет прижизненная диагностика ОЛ [5, 6].

Согласно данным литературы, в мире зарегистрировано ≤ 200 случаев ОЛ [7]. По данным *J.F.Lara et al.*, при изучении биопсийного материала легочной ткани из 1 393 умерших взрослых у 9 (0,5 %) были идентифицированы гистологические признаки ОЛ. Большинство пациентов имели хронические заболевания легких и были старше 65 лет [8]. Идиопатическая ветвистая форма ОЛ чаще поражает мужчин старшего возраста. Узловая форма чаще развивается у более молодых лиц с митральным стенозом. Обсуждаются такие факторы риска, как влияние окружающей среды (холодовое воздействие), длительный венозный застой в легких, нарушение процессов эмбриогенеза и генетические факторы. В частности *A.H. Хасенов* (1964) описал ОЛ у 4 братьев и сестер в 1 семье. В литературе представлен случай сочетания диссеминированной ОЛ с врожденной недостаточностью протеина С [9].

Вопросы патогенеза ОЛ изучены недостаточно. Установлено, что пролиферация остеоцитов происходит постепенно из клеток соединительной ткани: коллагеновые волокна соединяются в пучки, набухают, гиалинизируются, местами обызвествляются. Замурованные фибробласты претерпевают изменения: ядро их уменьшается, цитоплазма приобретает грубое сетчатое строение и вместе с ядром уменьшается в объеме. Клетка становится маленькой, угловатой. В костные пластинки прорастают кровеносные сосуды вместе с рыхлой соединительной тканью, богатой клетками, что дает начало образованию костномозговых полостей с элементами костного мозга [5].

В ряде теорий объясняется присутствие костной ткани в легких. При анаэробных условиях в кислой

среде нарушается проницаемость альвеолярных капилляров и внутрь альвеол проникают фибробласты, тромбоциты. Это приводит к метаплазии фибробластов в остеобласты с последующим переходом коллагена в костную матрицу. Сообщается о метаплазии уже существующего интерстициального фиброза, что может произойти без предшествующей кальцификации. Как профактор окостенения рассматривается кальцификация, предполагается также переход хряща в кость [9]. С другой стороны, предполагается, что застой в легких и небольшие повторяющиеся кровотечения — это значимая причина болезни [2, 9]. Имеются данные о том, что трансформирующий фактор роста усиливает пролиферацию фибробластов и активирует синтез коллагена и другие белки внеклеточного матрикса [9].

При макроскопическом осмотре легких при развитии ОЛ наблюдается увеличение их массы и уплотнение. При разрезе слышен треск в результате надломов костных перекладин. На поверхности разреза ощущаются мелкие костные выступы. Микроскопически на срезах легочной ткани по ходу бронхов, сосудов, между альвеолами видны костные тяжи, нередко с участками формирования костного мозга. В редких случаях костная ткань располагается внутри альвеол. Костные тяжи образуют сеть, в петлях которой находится легочная ткань, местами фиброзированная [5].

Основными диагностическими методами верификации ОЛ являются мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) и гистологическое исследование легочной ткани [4, 7]. Рентгенологически часто определяются медленно прогрессирующие ветвящиеся линейные тени, занимающие ограниченные участки (кальцификации). Тени могут иметь округлую или неправильную форму. Нередко на рентгенограммах определяются инфильтраты высокой плотности, которые интерпретируются как рубцы, фиброз, субплевральные кальцификаты. При узловатой форме ОЛ выявляются отдельные образования округлой или причудливой формы неоднородной структуры с включениями интенсивной плотности. По мере прогрессирования ОЛ выявляется пневмофиброз и буллезные вздутия.

При исследовании вентиляционной функции легких при ОЛ чаще регистрируются рестриктивные изменения с диффузионными нарушениями и постепенно прогрессирующей гипоксемией. Изменения уровня кальция, фосфора, щелочной фосфатазы в крови для данной патологии нехарактерны, также отсутствуют нарушения функции паращитовидных желез и обмена витамина D.

ОЛ следует дифференцировать с другими болезнями накопления (легочный микролитиаз, первичный амилоидоз легких), интерстициальными заболеваниями легких (гистиоцитоз X, идиопатический или вторичный гемосидероз легких, диссеминированный туберкулез легких, пневмокониозы) метастатическими процессами в легких [3, 5].

Лечение ОЛ симптоматическое — улучшение микроциркуляции, коррекция кардиальной патоло-

гии, антиоксидантная терапия. Запущенные случаи ОЛ с развитием тяжелой дыхательной недостаточности могут потребовать трансплантации легких [7].

ОЛ — неизлечимое заболевание. Однако терапевтический прогноз может быть относительно благоприятным при медленном прогрессировании болезни. Трудоспособность больных зависит от выраженности клинических проявлений и степени функциональных нарушений. Профилактика ОЛ не разработана [3, 5].

Приводится собственное наблюдение — случай заболевания и прижизненной диагностики ДОЛ.

Пациент К. 1956 года рождения в марте 2013 г. обратился в Городской пульмонологический консультативный центр ГБУЗ НО "Городская больница № 28" Московского района (Нижний Новгород) с жалобами на постоянный сухой кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, слабость. Боли в грудной клетке, приступы удушья не беспокоили.

Анамнез заболевания: в марте 2000 г. во время плановой флюорографии ОГК впервые обнаружены диссеминированные изменения в легких при отсутствии респираторных и общих симптомов. Заподозрен туберкулезный процесс, пациент был направлен в областной противотуберкулезный диспансер. Для уточнения диагноза выполнена резекция IV сегмента правого легкого. При гистологическом исследовании биопсийного материала легочной ткани в фиброзированном интерстиции и внутри альвеол определялись костные пластинки неправильных очертаний, местами ветвящиеся; костная ткань окружена узкой зоной соединительной ткани, в межкостных пространствах — жировой костный мозг, бронхи расширены, выстланы бронхиальным эпителием, собственный слой фиброзирован. На основании гистологического исследования поставлен диагноз: двусторонний остеопластический пневмонит. В 2002, 2004, 2005, 2008 гг. пациент наблюдался в областном противотуберкулезном диспансере. При динамическом наблюдении по данным рентгенограмм отмечено медленное прогрессирование заболевания.

В течение последних 5 лет у пациента появилась нарастающая одышка, снизилась физическая активность, в связи с чем больной обратился в городской пульмонологический центр.

Анамнез жизни: родился и вырос в Нижнем Новгороде. В школе занимался легкой атлетикой. В армии не служил по причине нейродермита. В течение 37 лет работает инженером. В 30-летнем возрасте испытал сильное переохлаждение: несколько часов лежал на морозе в снегу. Не курит. Наследственность по болезням органов дыхания не отягощена. Аллергологический анамнез без особенностей. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное, повышенного питания (индекс массы тела — 28,1 кг / м²), кожные покровы чистые, периферические лимфатические узлы не пальпируются. Грудная клетка гипертенническая. Частота дыхательных движений — 16 в минуту; сатурация крови кислородом — 96 % (в покое). Перкуторно — над всей поверхностью легких легочный тон, дыхание везикулярное ослабленное, выслушивается нежная инспираторная крепитация ниже угла лопаток. Артериальное давление — 150 / 90 мм рт. ст., пульс — 80 в минуту, ритмичный. Границы относительной тупости сердца: верхняя — II межреберье по левой среднеключичной линии, правая — IV межреберье по правому краю грудины, левая — в V межреберье на 1 см кнаружи от среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент 2-го тона во II межреберье слева. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Отеков нет.

Лабораторные данные: общий анализ крови — гемоглобин — 155 г / л, эритроциты $5,22 \times 10^{12}$ / л, лейкоциты $8,1 \times 10^9$ / л, тромбоциты — 285×10^9 / л, скорость оседания эритроцитов — 15 мм / ч. Общий анализ мочи: удельный вес — 1015; сахар, белок отсутствуют, эпителиальные клетки 2–4 в поле зрения, лейкоциты — единичные в поле зрения. Биохимический анализ крови: общий билирубин — 7,5 мкмоль / л, непрямой билирубин — 4,5 мкмоль / л, прямой билирубин — 3 мкмоль / л, аспартатаминотрансфераза — 28 МЕ / мл, аланинаминотрансфераза — 25 МЕ / мл, мочевины — 3,4 ммоль / л, креатинин — 97 мкмоль / л, кальций — 2,4 ммоль / л.

Данные электрокардиографии: ритм синусовый, электрическая ось отклонена влево, признаки гипертрофии левого желудочка.

Рентгенограммы ОГК за 2002 г. не представлены.

Заключение: по всем легочным полям определяются мелкие кальцинаты. Справа в среднем легочном поле – скобки (резекция S6), плевродиафрагмальные спайки. Корни тяжистые, синусы свободные.

По данным рентгенографии ОГК (2005): по всем легочным полям – пневмосклероз, плотные полиморфные очаговые тяжистые образования. Корни структурны, уплотнены, слегка расширены. Легочный рисунок в прикорневой зоне сильно деформирован. В среднем поле справа – швы УКЛ. Латеральные костно-диафрагмальные и кардиодиафрагмальные синусы свободны. Легко приподнят правый купол диафрагмы. Границы сердца в норме (рис. 1).

По данным рентгенографии ОГК (2008): слева и справа по всем легочным полям – диффузный пневмосклероз, в латеральной зоне – интенсивные очаговые и тяжистые образования, в среднем поле справа – швы УКЛ, края диафрагмы подтянуты вверх, деформированы спайками. Плевродиафрагмальные и плевромедиастинальные спайки слева. Корни структурны (рис. 2).

По сравнению с предыдущей рентгенографическая картина изменений в легочной ткани прогрессирует.

По данным фибробронхоскопии (2008): картина распространенного хронического диффузного атрофического бронхита I–II степени. В бронхоальвеолярной лаважной жидкости – альвеолярные макрофаги – $\leq 97\%$, лимфоциты – 2% , нейтрофилы – 1% , кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены. Параметры функции внешнего дыхания не нарушены.

По данным рентгенографии ОГК (2013): легочные поля повышенной прозрачности, справа цепочка швов; на фоне усиленного фибрированного легочного рисунка – очаговые тени различной интенсивности, края диафрагм подтянуты вверх, больше справа; тень сердца расширена влево (рис. 3).

МСКТ ОГК (2013): диффузное двустороннее поражение стромы обоих легких с резким уплотнением, утолщением как мелкой ретикулярной и междольковой, так и перибронхиальной, периваскулярной стромы сегментарного, субсегментарного уровней с преобладанием изменений в нижних отделах легочных полей; по ходу утолщенных фибринозно-измененных стромальных перегородок выявляются многочисленные мелкие, плотные, четко очер-

ченные очаги $1,5\text{--}3\text{ мм}$, единичные из них оссифицированы; на этом фоне выявляются протяженные зоны полупрозрачности легочного в виде матового стекла; бронхи I–III порядка не деформированы; сердечно-сосудистый пучок – в пределах конституционно-возрастных параметров, атероматоз коронарных артерий, ствол легочной артерии расширен до 26 мм , правая главная ветвь – 24 мм , левая – 20 мм ; правый купол диафрагмы приподнят, синусы дифференцируются, клетчатка и лимфатические узлы средостения не изменены; кости без очаговой патологии (рис. 4).

Эхокардиоскопия с цветной доплерографией: аорта – 32 мм , раскрытие створок аортального клапана – 23 мм , межжелудочковая перегородка сердца – 12 мм , задняя стенка левого желудочка – 13 мм , фракция выброса – 71% . Правые отделы сердца не расширены. Легочная артерия без особенностей. Дилатации полостей нет. Створки митрального, трехстворчатого клапанов не утолщены, уплотнены. Кальциноз аортального клапана I степени. Концентрическая гипертрофия левого желудочка, глобальная сократимость миокарда левого желудочка удовлетворительная, зоны дискинезии не выявлены.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень с ровными контурами, повышенной эхогенности, эхоструктура однородная, сосудистый рисунок не изменен, воротная вена – 10 мм , печеночные вены не изменены, внутривенные желчные протоки и желчные ходы не расширены, холедох – 5 мм . Стенка желчного пузыря – 2 мм . Поджелудочная железа, селезенка – без особенностей. Почки – контуры ровные, подвижность не ограничена, конкрементов нет.

Компьютерная спирография: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – $77,9\%$, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – $72,6\%$, жизненная емкость легких – $74,9\%$, ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 74% . После вдоха 400 мкг сальбутомола ОФВ₁ – $77,9\%$, прирост – 7% . Заключение: рестриктивные и обструктивные изменения легкой степени.

На основании анамнеза, данных клинического и инструментального обследования, результатов гистологического исследования (2000) поставлен клинический диагноз: двусторонняя ДОЛ. Дыхательная недостаточность I степени.

Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, III степени, риск 4.

Пациенту назначена симптоматическая терапия: дозированный аэрозольный ингалятор фенотерол 50 мкг + ипратропия

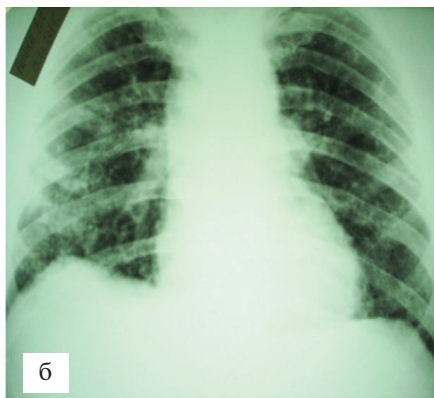
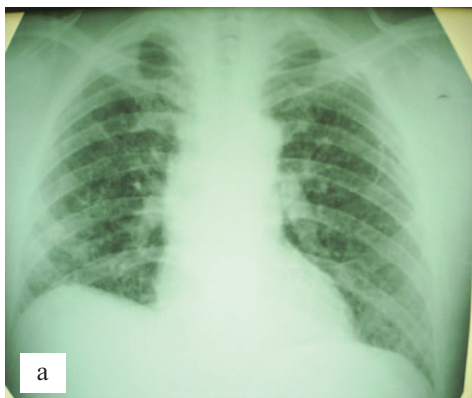


Рис. 1. Рентгенограммы ОГК пациента К. 2005 г.: а – февраль; б – октябрь

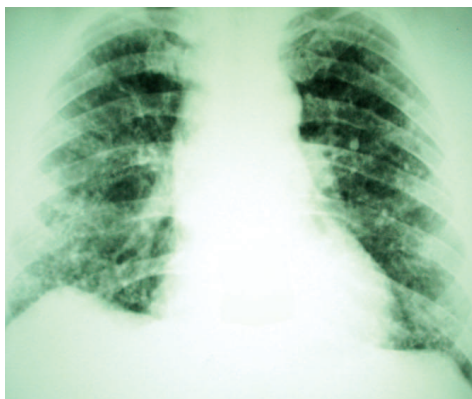


Рис. 2. Рентгенограмма ОГК того же больного 2008 г.

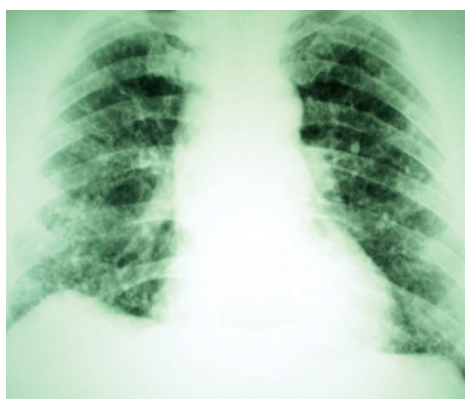


Рис. 3. Рентгенограмма ОГК того же больного 2013 г. (март)

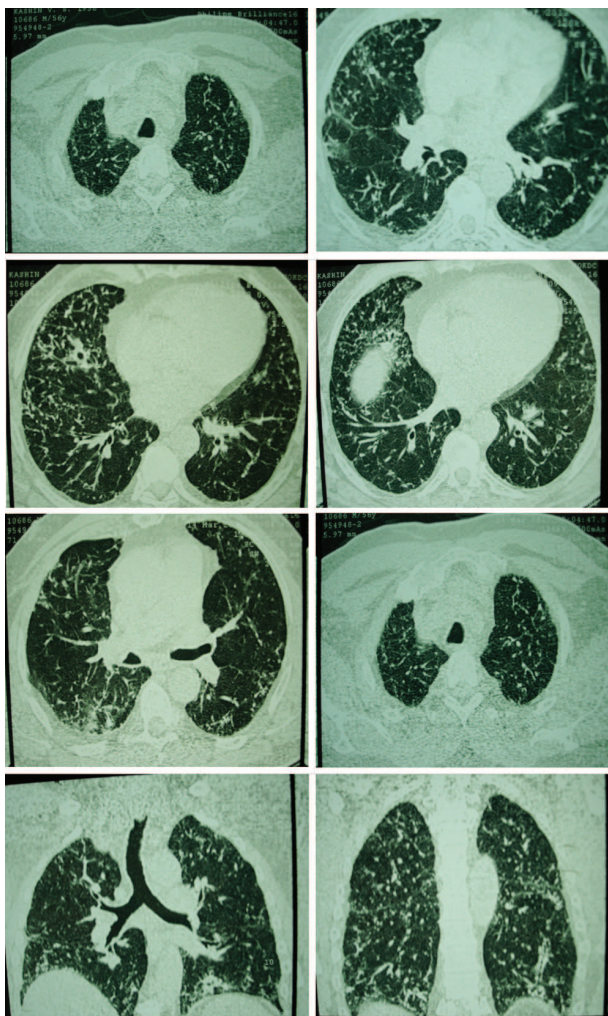


Рис. 4. МСКТ ОГК того же больного 2013 г.

бромид 20 мкг (Беродуал Н) 2 вдоха 3 раза в сутки со спейсером, антиоксидантная терапия – N-ацетилцистеин 600 мг 1 раз в сутки.

Заключение

ОЛ – редкое заболевание, которое может быть идиопатическим или связанным с различными хроническими заболеваниями.

В представленном наблюдении продемонстрировано развитие идиопатического варианта ДОЛ у мужчины с дебютом болезни в 44-летнем возрасте. В то же время данная форма заболевания чаще наблюдается у мужчин старше 60 лет. Одним из провоцирующих стимулов данного поражения легких может служить длительное переохлаждение пациента в 30-летнем возрасте.

Особенностью течения анализируемого клинического случая является появление первых симптомов болезни только через 8 лет после рентгенологической и гистологической верификации ОЛ, что подтверждает медленное прогрессирование клинической симптоматики, несмотря на выраженные изменения обоих легких.

О варианте ДОЛ у пациента свидетельствует гистологическая картина биопсийного материала легочной ткани (2000), где определялись ветвящиеся костные пластинки неправильных очертаний внутри альвеол [10]. С другой стороны, аналогичные костные пластинки обнаруживались и в фиброзно измененном интерстиции, что характерно для дендриформной ДОЛ.

Таким образом, данный клинический случай представляет интерес как в связи с редкостью ОЛ во врачебной практике, так и с возможностью 13-летнего наблюдения клинико-рентгенологических проявлений болезни.

Литература

1. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Бубнова Н.И. Кальцификация и оссификация легких. Арх. пат. 2011; 73 (5): 16–18.
2. Гаврисюк В.К. Редкие интерстициальные заболевания легких. Киев; 2012.
3. Илькович М.М. Диссеминированные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 384–386.
4. Reddy T.L., von der Thusen J., Walsh S.L.F. Idiopathic Dendriform pulmonary ossification. J. Thorac. Imag. 2012; 27 (5): 108–110.
5. Илькович М.М. Интерстициальные заболевания легких. СПб.: Нордмедиздат; 2005. 465–470.
6. Mizushima Y., Bando M., Hosono T. et al. A rare case of asymptomatic diffuse pulmonary ossification detected during a routine health examination. J. Intern. Med. 2012; 51 (20): 2923–2927.
7. Новикова Л., Двораковская И., Сперанская А. Остеопластическая пневмопатия. Клинический случай. Врач 2010; 7: 66–68.
8. Lara J.F., Catroppo J.F., Kim D.U., da Costa D. Dendriform pulmonary ossification, a form of diffuse pulmonary ossification: report of a 26-year autopsy experience. Arch. Pathol. Lab. Med. 2005; 129 (3): 348–353.
9. Paulo S. Dendriform pulmonary ossification. J. Bras. Pneumol. 2006; 32 (3): 270–273.
10. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия легких: Атлас. 2-е изд. М.: Атмосфера; 2011. 74–76.

Информация об авторах

Пустникова Лариса Борисовна – д. м. н., главный внештатный пульмонолог Минздрава Нижегородской области, руководитель Городского пульмонологического консультативного центра ГБУЗ НО "Городская больница № 28" Московского района, Нижний Новгород; тел.: (831) 276-84-12; e-mail: plbreath@mail.ru
 Башенко Марина Александровна – врач-пульмонолог ГУЗ "Городская поликлиника № 1 им. С.М.Кирова", Ульяновск; тел.: (987) 631-75-46; e-mail: cool.bmfoward@yandex.ru
 Коротаева Людмила Александровна – врач-пульмонолог Городского пульмонологического консультативного центра ГБУЗ НО "Городская больница № 28" Московского района, Нижний Новгород; тел.: (831) 276-84-12; e-mail: LyudmilaKorotaeva@yandex.ru
 Болдина Марина Викторовна – ассистент кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО "НижГМА" Минздрава России, Нижний Новгород; тел.: (831) 276-84-12; e-mail: mari.boldina@mail.ru
 Пузыня Андрей Олегович – врач-рентгенолог, ГБУЗ НО "Городская больница № 28" Московского района, Нижний Новгород; тел.: (831) 229-87-65; e-mail: g.yakusheva@hospital28.ru

Поступила 12.07.13
 © Коллектив авторов, 2014
 УДК 616.24-003.84