

Статья поступила в редакцию 3.11.2024 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2024-4-85-89 EDN: IPOQZR

**Информация для цитирования:**

Бондарев О.И., Бугаева М.С., Уланова Е.В. ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ БРОНХОЛЕГОЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ ЛЕГОЧНОЙ ОССИФИКАЦИИ У ШАХТЕРОВ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР, АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ, ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ)// Медицина в Кузбассе. 2024. №4. С. 85-89.

**Бондарев О.И., Бугаева М.С., Уланова Е.В.**

НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,  
г. Новокузнецк, Россия



## ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ БРОНХОЛЕГОЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ ЛЕГОЧНОЙ ОССИФИКАЦИИ У ШАХТЕРОВ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР, АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ, ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ)

Остеопластическая пульмопатия представляет собой крайне редкое, но серьезное осложнение профессиональных заболеваний легких, характеризующееся формированием костной ткани в легочной паренхиме. Данный обзор посвящен изучению клеточных механизмов развития остеопластической пульмопатии у шахтеров, подверженных длительному воздействию угольно-породной пыли, с особым вниманием к роли фенотипической пластичности бронхолегочного эпителия. Это специфическая, актуальная тема, учитывая особенности профессиональных рисков в шахтерской деятельности.

**Цель обзора** – представить современные данные о крайне редкой патологии – остеопластической пульмопатии как одного из вариантов, которые могут быть связаны с профессиональной патологией шахтеров.

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

**Ключевые слова:** остеопластическая пульмопатия; пневмоконоиоз; шахтеры; эпителиально-мезенхимальная трансформация; остеогенез в легких; угольно-породная пыль; клеточные механизмы фиброза; факторы остеогенеза

**Bondarev O.I., Bugaeva M.S., Ulanova E.V.**

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

### PHENOTYPIC PLASTICITY OF BRONCHOPULMONARY EPITHELIUM IN THE DEVELOPMENT OF PULMONARY OSSIFICATION IN MINERS (ANALYTICAL REVIEW, ANALYSIS OF CLINICAL CASES, SUBSTANTIATION OF THE RESEARCH METHOD)

Osteoplastic pulmonopathy is an extremely rare but serious complication of occupational lung diseases, characterized by the formation of bone tissue in the lung parenchyma. This review is dedicated to studying the cellular mechanisms of osteoplastic pulmonopathy development in miners exposed to long-term effects of coal-rock dust, with particular attention to the role of phenotypic plasticity of the bronchopulmonary epithelium. This is a specific, relevant topic, taking into account the peculiarities of professional risks in mining activities.

**Objective of the review** was to present current data on the extremely rare pathology of osteoplastic pulmonopathy as one of the variants that may be associated with the occupational pathology of miners.

**Conclusion.** Literature data and our own observation, combined with the absence of radiological signs specific to osteoplastic pulmonopathy and the possibility of its clinically asymptomatic course, give reason to assume a wider prevalence of osteoplastic pulmonopathy, which in workers of dust professions may occur under the guise of lung calcification, being, in fact, a form of pneumoconiosis.

**Keywords:** osteoplastic pulmonopathy; pneumoconiosis; miners; epithelial-mesenchymal transition; osteogenesis in lungs; coal-rock dust; cellular mechanisms of fibrosis; osteogenesis factors

Остеопластическая пульмопатия (ОП), впервые описанная в 1856 году Рудольфом Вирховым, остается малоизученным заболеванием. По данным различных авторов, в мировой литературе описано около 140 случаев. Наш анализ выявил 119 публикаций по ОП, из которых около половины были доступны для детального изучения. В отечественной литературе за последние десятилетия опубликованы описания только 5 случаев авторских наблюдений

ОП и три обзора по проблеме легочных кальци- и оссификаций.

Классификация ОП разделяет данный патологический процесс на два типа: диффузную легочную оссификацию (ДЛО) и узловую легочную оссификацию (УЛО). Важно отметить, что в данном обзоре мы не включаем в понятие ОП такие состояния, как остеохондропластическая трахеобронхопатия, торакальный (микро)литиаз и легочная кальцифи-

кация без достоверных гистологических доказательств наличия костной ткани.

### Собственные наблюдения

Наши наблюдения за последние 5 лет по шахтерам Кузбасса включают 2 случая ОП.

**Случай 1.** Мужчина, 1950 г.р., работал в подземных условиях в разных профессиях (горнорабочий очистного забоя, подземный электрослесарь, горный мастер) с 1971 по 2005 год. Несмотря на регулярные профосмотры на предмет профессиональной патологии органов дыхания, он не обследовался. Осенью 2011 г. при обследовании по поводу деформирующего остеоартроза рентгенологически были выявлены изменения в легких. СКТ органов грудной клетки обнаружила диффузные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», утолщение междольковых перегородок и увеличенные лимфоузлы средостения. Клинически изменения протекали бессимптомно. В связи с неясностью клинической ситуации, в апреле 2013 года была выполнена диагностическая торакотомия с краевой резекцией легкого.

**Случай 2.** Мужчина, 1945 г.р., с 40-летним подземным стажем работы в угольной отрасли Кемеровской области. На протяжении трудового стажа регулярно проходил профосмотры, по результатам которых признавался годным к работе. После выхода на пенсию у него отмечалась одышка, рентгенологически определялась кардиомегалия, признаки хронического бронхита. В феврале 2023 года при очередной госпитализации наступил неблагоприятный исход на фоне прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности.

Патоморфологические исследования установили следующие патологические изменения.

При световой микроскопии в обоих случаях в легочной ткани были обнаружены диффузно распределенные многочисленные костные балки в виде одиночных структур или их скоплений. Костные балки содержали элементы клеточного костного мозга или жировую ткань. Наличие в костных балках клеток хондроида типа свидетельствовало о несовершенном остеогенезе. Большая часть костных структур находилась в зоне массивных пылевых отложений.

Иммуногистохимическое исследование выявило антитела к виментину как у отдельных клеток бронхиального эпителия, так и у клеток, располагавшихся в зоне фиброза, а также в остеоцитах. Результаты исследования однозначно указывали на процесс эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), который мы считаем причастным и к интерстициальному фиброзу, и к развитию ОП.

### Этиология и факторы риска

Этиология ОП остается не до конца изученной, но часто ассоциируется с хроническими заболеваниями легких, сердечной недостаточностью и другими системными заболеваниями. Особый интерес представляет потенциальная связь ОП с профессиональ-

ными заболеваниями легких, в частности с пневмокониозом.

Профессиональные факторы риска играют ключевую роль в развитии ОП у шахтеров. Длительное воздействие угольной и кварцевой пыли, а также вибрации, характерные для шахтерской деятельности, могут приводить к хроническому воспалению легочной ткани, фиброзным изменениям и активации остеогенных сигнальных путей. Подземный стаж от 30 до 40 лет, по нашим наблюдениям, значительно повышает риск развития заболевания.

В литературе описано несколько случаев ОП, связанных с профессиональным воздействием пыли, включая случай 83-летнего бывшего дантиста, случай 77-летнего мужчины, подвергавшегося воздействию асбеста, а также воздействия редкоземельных металлов с дендриформной оссификацией легких у 38-летнего мужчины [1-3].

### Патогенез

Патогенез ОП у шахтеров представляет собой сложный процесс, в котором ключевую роль играют три основные линии клеток: резидентные прогениторные клетки фибропластического фенотипа, пришлые из костного мозга мезенхимальные стромальные клетки (МСК) и клетки фибропластической ориентации, образовавшиеся на месте при ЭМТ.

Инициация патологического процесса начинается с хронического воздействия угольной и кварцевой пыли на дыхательные пути шахтеров. Мельчайшие частицы пыли, проникая глубоко в альвеолы, вызывают активацию альвеолярных макрофагов, которые начинают выделять провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (IL-6). Это приводит к развитию хронического воспаления и оксидативного стресса [4-7].

Резидентные прогениторные клетки фибропластического фенотипа, постоянно присутствующие в легочной ткани, могут активироваться и дифференцироваться в направлении остеобластов под влиянием провоспалительных цитокинов и факторов роста. МСК, мигрирующие из костного мозга в ответ на повреждение, также вносят вклад в развитие ОП, дифференцируясь в остеобласты и секретируя факторы, стимулирующие остеогенез [8-10].

Особое внимание в нашем исследовании было уделено роли ЭМТ в развитии ОП. При ЭМТ эпителиальные клетки теряют свои характерные свойства и приобретают черты мезенхимальных клеток. Этот процесс включает потерю межклеточных контактов, реорганизацию цитоскелета, изменение экспрессии генов и активацию ключевых транскрипционных факторов. В контексте ОП эти клетки могут трансформироваться в клетки с фибропластическим фенотипом, далее дифференцироваться в остеобластоподобные клетки, создавать провоспалительное и профиброзное микроокружение, а также взаимодействовать с другими клеточными популяциями.

Формирование костной ткани в легких является ключевым этапом патогенеза ОП. Этот процесс характеризуется повышенной экспрессией остеогенных транскрипционных факторов, таких как Runx2 и Osterix, которые активируют гены, ответственные за синтез костных белков. Далее происходит минерализация внеклеточного матрикса с отложением гидроксипатита и формированием костных спикул в легочной паренхиме [11-13].

### Клинические проявления

ОП часто характеризуется бессимптомным течением, особенно на ранних стадиях заболевания. Это связано с тем, что процесс оссификации легочной ткани происходит постепенно и на начальных этапах может не вызывать значительных функциональных нарушений. В результате заболевание нередко обнаруживается случайно при проведении рутинных рентгенологических исследований, как это было в первом описанном нами случае.

Однако по мере прогрессирования заболевания могут появляться следующие симптомы:

- одышка: начинается постепенно и усиливается со временем;
- кашель: обычно сухой, непродуктивный;
- кровохарканье: встречается в тяжелых случаях;
- боль в грудной клетке: может возникать из-за механического воздействия костных структур на плевру или межреберные нервы;
- снижение толерантности к физической нагрузке;
- общие симптомы: слабость, утомляемость, снижение работоспособности.

Важно отметить, что эти симптомы неспецифичны и могут наблюдаться при других профессиональных заболеваниях легких, таких как пневмокониоз или ХОБЛ, что затрудняет клиническую диагностику ОП.

### Диагностика

Диагностика ОП требует комплексного подхода и включает в себя несколько ключевых методов:

1. *Рентгенография грудной клетки*: является первичным методом визуализации при подозрении на ОП. Выявляет диффузные или очаговые затемнения, которые могут иметь линейную, сетчатую или узловую структуру. Характерно двустороннее поражение, преимущественно в средних и нижних отделах легких. Однако рентгенография имеет ограниченную чувствительность, особенно на ранних стадиях заболевания.

2. *Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР)*: является «золотым стандартом» в диагностике ОП. Позволяет визуализировать мельчайшие костные образования в легочной ткани. Характерные признаки включают ветвящиеся линейные и узловые уплотнения с четкими контурами, кальцификацию этих уплотнений и преимущественное расположение в периферических и базальных отделах легких. В наших случаях КТВР выявила характерные изменения, которые не были очевидны при обычной рентгенографии.

3. *Функциональные легочные тесты*: спирометрия может выявить рестриктивные нарушения вентилиации, диффузионная способность легких часто снижена из-за нарушения газообмена, бодиплетизмография позволяет оценить общую емкость легких и остаточный объем.

4. *Лабораторные исследования*: общий анализ крови может быть в норме или показывать признаки воспаления. Биохимический анализ крови позволяет оценить уровень кальция, фосфора, щелочной фосфатазы для исключения системных нарушений минерального обмена.

5. *Биопсия легкого*: трансбронхиальная биопсия или видеоторакоскопическая биопсия легкого могут быть выполнены для гистологического подтверждения диагноза. Гистологически определяются костные структуры в легочной паренхиме с наличием костного мозга.

6. *Дополнительные методы*: скintiграфия костей может выявить повышенное накопление радиофармпрепарата в легких. МРТ менее информативна, чем КТ, но может быть полезна для оценки мягких тканей и исключения других патологий.

Гистологическое исследование играет ключевую роль в диагностике ОП. В наших случаях биопсия легкого подтвердила наличие зрелой костной ткани в легочной паренхиме с элементами костного мозга. Кроме того, мы наблюдали признаки активного остеогенеза: наличие остеобластов и остеокластов, а также экспрессию остеокальцина и костных морфогенетических белков.

### Обсуждение результатов

Анализ наших наблюдений и данных литературы позволяет сделать несколько важных выводов:

1. ОП может быть проявлением пневмокониотического процесса. Значительная запыленность легких угольно-породной пылью, содержащей двуокись кремния, запускает макрофагальное воспаление, которое является триггером для мезенхимальных клеток. А морфологическая избыточность ответной реакции соединительной ткани, характерная для пневмокониозов, наблюдается и при ОП.

2. ЭМТ играет ключевую роль в развитии легочного фиброза и ОП. Наличие фибробластоподобных клеток среди бронхиального эпителия и экспрессия виментина в этих клетках подтверждают этот процесс.

3. ОП у работников пылевых профессий может протекать под маской кальцификации легких, являясь, по сути, формой пневмокониоза.

4. Распространенность ОП может быть выше, чем считалось ранее. Это связано с возможностью бессимптомного течения и отсутствием специфических рентгенологических признаков.

В обоих наших случаях пациенты имели длительный стаж работы в условиях повышенной запыленности (более 30 лет). Это подтверждает гипотезу о том, что длительное воздействие угольно-породной пыли является ключевым фактором риска развития ОП у шахтеров.

Интересным аспектом наших наблюдений является отсутствие значимых нарушений кальций-фосфорного обмена у пациентов с ОП. Это согласуется с данными литературы и подчеркивает локальный характер остеогенеза при ОП, который, по-видимому, не оказывает существенного влияния на системный метаболизм кальция и фосфора.

Наши наблюдения также подтверждают важность КТВР в диагностике ОП. В обоих случаях КТВР позволила выявить характерные изменения, которые не были очевидны при обычной рентгенографии. Это подчеркивает необходимость включения КТВР в алгоритм обследования шахтеров с длительным стажем работы, даже при отсутствии явных клинических симптомов.

Несмотря на ценность полученных результатов, наше исследование имеет ряд ограничений:

1. Малое количество наблюдений (2 случая) не позволяет делать широких обобщений.

2. Отсутствие длительного наблюдения за пациентами ограничивает наше понимание естественного течения ОП у шахтеров.

3. Мы не имели возможности провести детальный анализ состава вдыхаемой пыли, что могло бы дать дополнительную информацию о факторах риска развития ОП.

#### Перспективы дальнейших исследований

На основе полученных результатов и выявленных ограничений можно наметить несколько направлений для дальнейших исследований:

1. Проведение масштабного эпидемиологического исследования для уточнения истинной распространенности ОП среди шахтеров и других работников пылевых профессий.

2. Изучение молекулярных механизмов ЭМТ и остеогенеза в легочной ткани при воздействии различных типов производственной пыли.

3. Разработка и валидация биомаркеров ранней диагностики ОП, которые могли бы использоваться при профилактических осмотрах шахтеров.

4. Исследование потенциальных терапевтических подходов, направленных на предотвращение или замедление прогрессирования ОП, в том числе с использованием таргетных препаратов, влияющих на процессы ЭМТ и остеогенеза.

5. Проведение долгосрочных проспективных исследований для оценки влияния ОП на качество жизни и трудоспособность шахтеров.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(6): 733-748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST
2. Ndimbie OK, Williams GR, Lee MW. Dendriform pulmonary ossification. *Arch Pathol Lab Med.* 1987; 111(11): 1062-1064.
3. Kobayashi S, Hara M, Yano M, Tateyama H, Shibamoto Y. Dendriform pulmonary ossification in a patient with a past history of giant cell tumor in femur. *J Thorac Imaging.* 2008; 23(1): 47-49. doi: 10.1097/RTI.0b013e3181581931
4. Napetschnig J, Wu H. Molecular basis of NF- $\kappa$ B signaling. *Annu Rev Biophys.* 2013; 42: 443-468. doi: 10.1146/annurev-biophys-083012-130338
5. Lawrence T. The nuclear factor NF- $\kappa$ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009; 1(6): a001651. doi: 10.1101/cshperspect.a001651

6. Детальное изучение состава вдыхаемой пыли и ее влияния на развитие ОП.

7. Исследование генетических факторов, которые могут предрасполагать к развитию ОП при воздействии производственной пыли.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеопластическая пульмопатия у шахтеров представляет собой сложное и недостаточно изученное заболевание, в патогенезе которого ключевую роль играет фенотипическая пластичность бронхолегочного эпителия. Наши наблюдения подтверждают связь ОП с длительным воздействием угольно-породной пыли и указывают на важную роль ЭМТ в развитии этого состояния.

Полученные результаты подчеркивают необходимость повышенного внимания к возможности развития ОП у работников пылевых профессий, особенно с длительным стажем работы. Комплексный подход к диагностике, включающий КТВР и, при необходимости, гистологическое исследование, может способствовать более раннему выявлению ОП.

Дальнейшие исследования в этой области имеют важное значение не только для улучшения диагностики и лечения ОП, но и для более глубокого понимания механизмов адаптации и патологических изменений в легочной ткани при воздействии производственных факторов. Это, в свою очередь, может привести к разработке новых стратегий профилактики и лечения профессиональных заболеваний легких в целом.

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

#### Информация о финансировании и конфликте интересов:

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

6. Taniguchi K, Karin M. NF- $\kappa$ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol*. 2018; 18(5): 309-324. doi: 10.1038/nri.2017.142
7. Itoh S, Udagawa N, Takahashi N, Yoshitake F, Narita H, Ebisu S, Ishihara K. A critical role for interleukin-6 family-mediated Stat3 activation in osteoblast differentiation and bone formation. *Bone*. 2006; 39(3): 505-512. doi: 10.1016/j.bone.2006.02.074
8. Nicolaidou V, Wong MM, Redpath AN, Ersek A, Baban DF, Williams LM, et al. Monocytes induce STAT3 activation in human mesenchymal stem cells to promote osteoblast formation. *PLoS One*. 2012; 7(7): e39871. doi: 10.1371/journal.pone.0039871
9. Chen M, Dong QR, Huang Q, She C, Xu W. 0.5 Gy X-ray radiation promotes osteoblast differentiation by Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017; 97(23): 1820-1825. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.23.013
10. Zhou H, Newnum AB, Martin JR, Li P, Nelson MT, Moh A, et al. Osteoblast/osteocyte-specific inactivation of Stat3 decreases load-driven bone formation and accumulates reactive oxygen species. *Bone*. 2011; 49(3): 404-411. doi: 10.1016/j.bone.2011.04.020
11. Bondarev OI, Razumov VV, Khanin AL. Osteoplastic pneumopathy as epithelial-mesenchymal transformation and pneumoconiosis (analytical review and own observations). *Pulmonologiya*. 2015; 25(3): 378-383. Russian (Бондарев О.И., Разумов В.В., Ханин А.Л. Остеопластическая пульмопатия как эпителиально-мезенхимальная трансформация и как пневмокозиоз (аналитический обзор и собственное наблюдение) //Пульмонология. 2015. Т. 25, № 3. С. 378-383.) doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-378-383
12. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Demura SA, Il'kovich MM, et al. Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal guidelines. *Pulmonologiya*. 2016; 26(4): 399-419. Russian (Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Белевский А.С., Демура С.А., Илькович М.М., и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации //Пульмонология. 2016. Т. 26, № 4. С. 399-419.) doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419
13. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009; 119(6): 1420-1428. doi: 10.1172/JCI39104

**Сведения об авторах:**

БОНДАРЕВ Олег Иванович, доктор мед. наук, доцент, зав. лабораторией патоморфологии производственно обусловленных заболеваний, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

БУГАЕВА Мария Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории патоморфологии производственно обусловленных заболеваний, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: bugms14@mail.ru

УЛАНОВА Евгения Викторовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории патоморфологии производственно обусловленных заболеваний, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: sledui\_mechte@mail.ru

**Information about authors:**

BONDAREV Oleg Ivanovich, doctor of medical sciences, docent, head of the laboratory for pathomorphology of industrial-related diseases, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: gis.bondarev@yandex.ru

BUGAEVA Maria Sergeevna, candidate of biological sciences, senior researcher of the laboratory for pathomorphology of industrial-related diseases, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: bugms14@mail.ru

ULANOVA Evgeniya Viktorovna, candidate of biological sciences, senior researcher of the laboratory for pathomorphology of industrial-related diseases, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: sledui\_mechte@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: БОНДАРЕВ Олег Иванович, 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23, ФГБНУ НИИ КППГЗ

E-mail: gis.bondarev@yandex.ru