

Остеопластическая пульмопатия как эпителиально-мезенхимальная трансформация и пневмокониоз (аналитический обзор и собственное наблюдение)

О.И.Бондарев, В.В.Разумов, А.Л.Ханин

ГБОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей" Минздрава России: 654005, Кемеровская обл., Новокузнецк, пр. Строителей, 5

Резюме

Приводятся анализ данных литературы по проблеме легочной оссификации, а также собственное наблюдение заболевания и результаты иммуногистохимического исследования легочного биоптата на феномен эпителиально-мезенхимальной трансформации у шахтера. Развитие зон легочного фиброза, локализация костной ткани преимущественно в этих зонах, периостальное расположение угольной пыли и гетеротопический характер оссификации, предполагающей избыточность морфогенетической реакции клеток фибропластического фенотипа, свойственную пневмокониозам, рассматриваются в качестве аргумента в пользу оссификации как проявления пневмокониоза. Выявление в бронхиальном эпителии и клетках зон легочного фиброза виментина как маркера менее дифференцированного состояния клеток мезенхимальной принадлежности указывает на причастность к фиброзу нерезидентных прогениторных клеток легких или циркулирующих стволовых клеток костномозгового происхождения как специализированных эпителиальных клеток бронхов, изменивших свой фенотип.

Ключевые слова: легочная оссификация, пневмокониоз, эпителиально-мезенхимальная трансформация, виментин.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-378-383

Osteoplastic pneumopathy as epithelial-mesenchymal transformation and pneumoconiosis (analytical review and own observations)

O.I.Bondarev, V.V.Razumov, A.L.Khanin

State Institution "Novokuznetsk State Institute of Physician Postgraduate Education", Healthcare Ministry of Russia: 5, av. Stroiteley, Kemerovo reg., Novokuznetsk, 654005, Russia

Summary

This is a review of published data on pulmonary ossification and a description of case report of a miner with pulmonary ossification considered as a manifestation of pneumoconiosis. Diagnosis was confirmed by immunohistochemical investigation of lung biopsy specimens that revealed epithelial-mesenchymal transformation. Foci of pulmonary fibrosis with bone tissue accumulation, periosteal coal dust accumulation and heterotopic type of ossification suggesting an excessive morphogenic response of fibroblastic phenotype cells that is a typical sign of pneumoconiosis were considered as ossification which in turn was a manifestation of pneumoconiosis. The presence of vimentin as a marker of the less differentiated mesenchymal cells showed that fibrosis was related neither to resident progenitor cells nor circulating bone marrow stem cells but to specialized bronchial epithelium cells with changed phenotype.

Key words: pulmonary ossification, pneumoconiosis, epithelial-mesenchymal transformation, vimentin.

Развитие в легких костной ткани с очагами миелопоэза или без таковых (*respir.*: остеопластическая пульмопатия (ОП); [1–6]; дендриформная легочная оссификация [7–10]; диффузная легочная оссификация [11–15]; идиопатическая легочная оссификация [8, 16–19]; гетеротопическая легочная оссификация [20]; диссеминированные оссифицированные узлы в легких; в публикациях 1950–70-х годов — гетеротопические костные образования в легких) является крайне редкой формой гетеротопической оссификации.

В мировой литературе описано от 140 до 200 наблюдений ОП. Найдено 119 публикаций по ОП в виде тезисов или статей, > 50 % из которых доступны для анализа. В отечественной литературе за последние десятилетия опубликовано 5 описаний авторских наблюдений ОП [1, 4–6, 15] и 3 обзора по проб-

леме легочных кальцификаций и оссификаций [3, 4, 21]. В данном обзоре из понятия ОП исключены такие формы, как остеохондропластическая трахеобронхопатия, торакальный (микро)литиаз и легочная кальцификация без гистологических доказательств наличия в ней костной ткани.

Практическая казуистичность случаев развития ОП исключает ее из круга проблем пылевой патологии органов дыхания, тем более что она редко встречается у лиц, подвергавшихся воздействию повышенной запыленности окружающей среды. В зарубежной литературе описаны 2 случая ОП, в которых предполагается повышенная запыленность рабочих мест пациентов, но тем не менее не поставленная в причинную связь с развитием заболевания. В 1 случае ОП была диагностирована у 83-летнего

мужчины со спонтанным пневмотораксом, который некогда работал дантистом и периодически находился в зубопротезной мастерской, в которой для полировки зубных протезов использовался мелкий песок [22]. При гистологическом исследовании легочной ткани в зоне затемнения, полученном при торакоскопии, выявлены дендриформная оссификация легких и отсутствие признаков пневмокониоза. В публикации [23] описано случайное рентгенологическое выявление дендриформной легочной оссификации у 77-летнего мужчины с карциномой мочевого пузыря и сопутствующими ишемической болезнью сердца, инсультом, гипертонией и гиперхолестеринемией. Во время работы пациент подвергался воздействию асбеста. Однако асбестоз был исключен у больного без биопсии, на основании только клиничко-рентгенологических данных. В публикации [24] сообщается о сочетании ОП с асбестозом, но лапидарность изложения резюме статьи и ее недоступность мешают восприятию этой информации как заслуживающей внимания. Только в 2 работах приведены аргументированные доказательства сочетания интерстициальной формы пневмокониоза от воздействия редкоземельных металлов с дендриформной оссификацией легких, верифицированной гистологически: в 1-м случае у 38-летнего мужчины с помощью компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения выявлены крошечные диффузные округлые или четкообразные уплотнения костной плотности с ветвистой архитектоникой, расположенные в интерлобулярных перегородках [25]; во 2-м — при проведении аналитической трансмиссионной электронной микроскопии легочной ткани обнаружены наночастицы оксида церия, фосфатов церия и лантана, а также кварца, каолина, талька и оксида титана, с которыми контактировал пациент в возрасте 20–23 лет, работая полировщиком изделий.

Несмотря на единичность случая, предполагается более частое, чем это принято считать, развитие ОП, протекающей под видом интерстициальной пневмонии или идиопатического легочного фиброза. К таким состояниям относится и пневмокониоз. Основанием такого предположения служит накопленный материал о метапластическом образовании костной ткани в зонах воспаления и фиброза. Впервые предположение об ОП как редком осложнении или особом проявлении хронического фиброзирующего интерстициального воспаления легких высказано *K.M. Müller et al.* [26], правильность которого подтверждена последующими наблюдениями [27, 28]. Поскольку пневмокониоз относится к группе интерстициальных заболеваний легких, ОП в данной статье рассматривается как осложнение или проявление пневмокониоза.

В отечественной публикации [6] о сочетании ОП с пневмокониозом последний 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 рабо-

тал с редкоземельными металлами, ураном, скандием, рением, золотом и серебром).

Констатация сочетания фиброза и кальцификации, понятная лишь с позиций гистогенетической общности мезенхимальных предшественников соединительной и костной тканей, изменилась в конце 1990-х годов при выявлении биохимических и молекулярных звеньев патогенеза фиброзирующих и оссифицирующих заболеваний в целом [29–31], в т. ч. и системы органов дыхания [11, 32–34], а также таких клинически значимых заболеваний, как гетеротопическая оссификация у обездвиженных пациентов с ожогами, обширными травмами скелета, черепно-мозговыми или спинальными травмами [35–37] и прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия [38–40]. С этого времени в патогенетический каскад стали включаться про- и противовоспалительные, ростовые факторы и рецепторы к ним, молекулы адгезии, сигнальной трансдукции, регуляторы трансляции (активирующие и ингибирующие). Выяснились пути, посредством которых лежащие на поверхности причины — нозологии и различные состояния (воспаление, гипоксия, оксидативный стресс, излучения и проч.) — получают доступ к геному, репрессируя одни и экспрессируя другие его участки, тем самым приводя к изменению фенотипа клеток, путей их дифференцировки и степени специализации.

Благодаря новым фактам кардинально пересмотрены представления о трансдифференцировке тканей и метаплазии. До недавнего времени считалось, что "... даже в пределах обширной сборной группы эпителиальных тканей у позвоночных не бывает взаимопревращений кожного и кишечного эпителия или кишечного и целомического эпителия, т. е. взаимопревращений тканей. Тем более следует считать окончательно ушедшими в область прошлого представления о превращениях эпителия в соединительную ткань и обратно, ведущее начало еще от Вирхова" [41].

В настоящее время доказано, что дифференцировка является обратимым процессом, генетическая программа любой клетки любого уровня дифференцировки и специализации доступна перепрограммированию. *Д.Гердону* и *С.Яманакэ* присуждена Нобелевская премия (2012) по физиологии или медицине за открытие возможности перепрограммирования дифференцированных клеток в плюрипотентные.

Частным случаем такой дедифференцировки клеток является эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ), при которой эпителиальные или эндотелиальные клетки, оказавшись под воздействием механизмов патогенетического каскада, реверсируют в фенотип клеток своих гистогенетических предшественников, т. е. в фенотип мезенхимальных клеток — миофибробласты и фибробласты [11, 12, 29–32, 34, 42, 43]. Гистогенетической потенцией мезенхимальных клеток является их способность образовывать различные виды соединительной ткани — от неоформленной рыхлой соединительной до костной. ЭМТ может быть отслежена при обычной све-

товой микроскопии не только по исчезновению полярности клеток, изменению их внешнего вида, затрудняющих отличие их от фибробластов, но и по выявлению появившейся у них миграционной способности. Иммуногистохимически и иммуноферментативно у реверсируемых эпителиальных клеток обнаруживаются маркеры, свойственные мезенхимальным клеткам. При ЭМТ исчезают 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. Мезенхимальные и мезенхиподобные клетки начинают экспрессировать, помимо виментина, другие свои маркеры — немышечный актин, десмин, α -гладкомышечный актин, фибронектин, а также синтезировать коллаген и гликозаминогликаны, указывающие на менее зрелый характер соединительной ткани. Полнота (полная или неполная) ЭМТ зависит, скорее всего, от глубины депрессии генома.

Таким образом, к продукции коллагена, развитию фиброза, мышц, хряща или костной ткани в очагах гетеротопической оссификации в любом месте, в т. ч. при ОП, могут оказаться причастными клетки 3 линий:

- резидентные прогениторные клетки фибропластического фенотипа;
- пришлые из костного мозга мезенхимальные стромальные клетки;
- образовавшиеся на месте при ЭМТ клетки фибропластической ориентации.

Однако изучение интимных механизмов легочного фиброза находится еще в стадии накопления фактов и представление о роли ЭМТ в ее генезе считается недостаточно аргументированным [44]. Представлено клиническое наблюдение ОП у шахтера, использованное для изучения роли ЭМТ в развитии легочного фиброза и ОП.

Клиническое наблюдение

Мужчина 1950 года рождения в 1971–2005 гг. работал в подземных условиях в Кемеровской области горнорабочим очистного забоя, подземным электрослесарем, горным мастером. При профилактических осмотрах был признан годным к работе. На предмет профессиональной патологии органов дыхания не обследовался. В 2005–2010 гг. работал уже на поверхности. В анамнезе — редкие обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

С осени 2011 г. госпитализирован в терапевтическое отделение с болями в голеностопных и коленных суставах, связанными с деформирующим остеоартрозом. Рентгенологически было 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; определялись буллезные вздутия. По результатам спиральной КТ (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 изменен в виде утолщения междольковых перегородок; наибольшая выраженность изменений приходилась на средние отделы; в средостении выявлялись отдельные увеличенные лимфатические узлы (максималь-

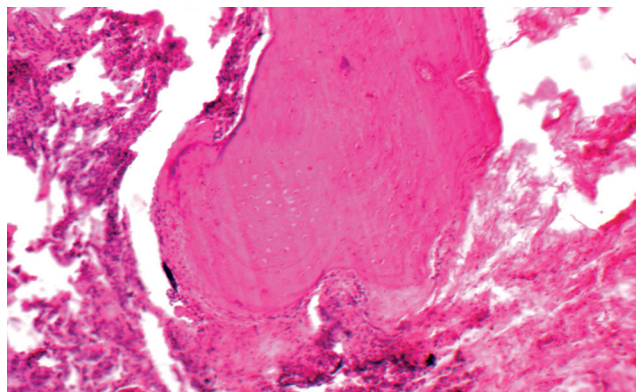


Рис 1. Компактная костная ткань с периостальными отложениями угольной пыли в зоне фиброза (справа) и в респираторной структуре легкого (слева); в костной ткани определяются хондронидные элементы (внизу) и очаг миелопоэза (вверху). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

Figure 1. Hematoxylin and eosin staining of compact bone tissue with periosteal coal dust accumulation in a fibrotic focus (right) and in respiratory part of the lung (left); chondroid elements (bottom) and a focus of myelopoiesis (top) in bone tissue. Magnification $\times 100$

ный размер $\leq 14 \times 15$ мм). Выявленные изменения в легких протекали клинически бессимптомно. Характер заболевания до 2013 г. оставался неясным. Предполагались ревматоидный артрит с синдромом Каплана, недифференцированное заболевание соединительной ткани с поражением суставов и легких, а также 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 г. в туберкулезном отделении выполнена диагностическая торакотомия слева с краевой резекцией легкого.

Макроскопически во время операции выявлены участки уплотнения ткани легкого; в резецированном участке размером $4 \times 2 \times 2$ см определялась зона уплотнения легочной ткани $1,5 \times 2,0$ см, местами каменистой плотности с отложениями угольной пыли; на разрезе зона уплотнения была частично кальцинированной. При световой микроскопии в зоне уплотнения диффузно обнаруживались 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 т. ч. внутриальвеолярно. В костных балках содержались элементы клеточного костного мозга или жировая ткань. Однако наличие в них клеток хондронидного типа свидетельствовало о несовершенном остеогенезе. Таким образом, выявленные изменения не оставляли сомнения в их принадлежности к ОП.

Аргументами в пользу феномена ЭМТ при световой микроскопии являлись, во-первых, фибробластоподобные клетки среди бронхиального эпителия (рис. 2), во-вторых, по данным имму-

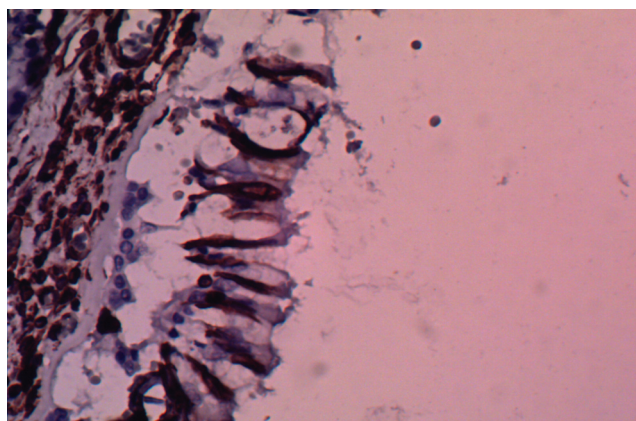


Рис. 2. Экспрессия виментина в эпителии бронха; $\times 400$
Figure 2. Vimentin expression in bronchial epithelium cells. Magnification $\times 400$

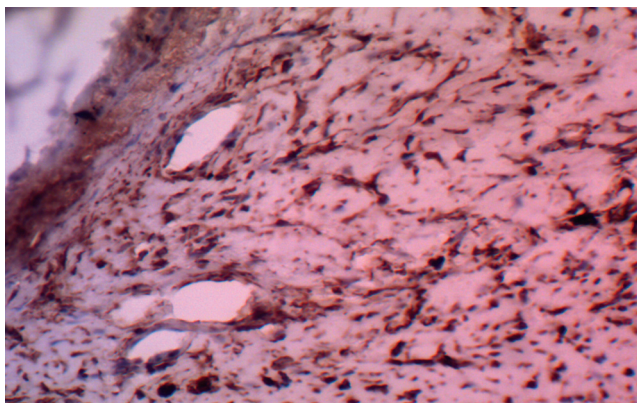


Рис. 3. Экспрессия виментина в недифференцированных клетках соединительной ткани в зоне перибронхиального склероза; $\times 100$
Figure 3. Vimentin expression in undifferentiated cells of the connective tissue in peribronchial sclerosis area. Magnification $\times 100$

ногистохимического исследования, выполненного методом мультимерной безбиотиновой системы детекции *Reveal Biotin-Free Polyvalent DAB* (Spring Bioscience, США), выявлены антитела к виментину как в отдельных клетках бронхиального эпителия (рис. 2), так и в клетках, располагавшихся в зоне фиброза (рис. 3), а также в остеоцитах.

По результатам исследования однозначно указывалось на процесс ЭМТ, причастный и к интерстициальному фиброзу, и к развитию ОП. Но и фиброз, и ОП трактуются как проявление пневмокониотического процесса, исходя из современных представлений о гетеротопической оссификации как о феномене трансформации прогениторных мезенхимальных клеток в остеобласты, и об ОП как частном случае данного феномена, при котором клетки фибробластической ориентации образуются путем ЭМТ.

В представленном случае значительная запыленность легких угольно-породной пылью, содержащей двуокись кремния и облигатно запускающей макрофагальное воспаление, в свою очередь неизбежно являющегося триггером для мезенхимальных клеток, а также локализация этой пыли в зонах оссификации позволяют говорить о причастности ее к развитию и ЭМТ, и костеобразующей ответной реакции мезенхимальных и мезенхималоподобных клеток. Аргументами пневмокониотической трактовки выявленной оссификации является, помимо ее локализации в зонах, содержащих угольную пыль, морфологическая избыточность ответной реакции соединительной ткани. Для являющихся клинической проблемой гетеротопических оссификаций, таких как прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия, оссификация крупных суставов у ортопедически или неврологически обездвиженных больных, помимо их биологической неуместности, характерна еще и морфологическая избыточность соединительнотканых разрастаний. Но 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.

Заключение

По данным литературы и собственных наблюдений показано, что при отсутствии специфических для ОП рентгенологических признаков в сочетании

с возможностью ее клинически бессимптомного течения предполагается более широкая распространенность ОП, которая у работников пылевых профессий может протекать под маской кальцификации легких, являясь по сути формой пневмокониоза.

Литература

1. Непомнящая Е.М., Мороз М.С., Дюжиков А.А. Остеопластическая пневмопатия при митральном стенозе. *Архив патологии*. 1983; 45 (3): 82–84.
2. D'Andrea E., Borghesi M.R., Forroni A. et al. A case of racemose osteoplastic pneumopathy. *Radiol. Med.* 1989; 77 (6): 701–703.
3. Гольдштейн В.Д. Остеопластическая пневмопатия. В кн.: Палеев Н.Р., ред. Болезни органов дыхания. М.: Медицина; 1990: 538–542.
4. Илькович И.И. Остеопластическая пневмопатия. В кн.: Илькович И.И., Кокосов А.Н., ред. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей. СПб: Нормиздат; 2005: 465–469.
5. Новикова Л., Двораковская И., Сперанская А. Остеопластическая пневмопатия. *Врач*. 2010; 7: 66–68.
6. Бердников Р.В., Филатов Е.А., Баженов А.В. и др. Клиническое наблюдение остеопластической пневмопатии. *Уральский медицинский журнал*. 2013; 2: 114–115.
7. Kato T., Ishikawa K., Kadoya M. et al. Spontaneous pneumothorax in a patient with dendriform pulmonary ossification: report of a case. *Surg. Today*. 2012; 42 (9): 903–908.
8. Reddy T.L., von der Thüsen J., Walsh S.L. Idiopathic dendriform pulmonary ossification. *J. Thorac. Imag.* 2012; 27 (5): 108–110.
9. Martinez J.B., Ramos S.G. Dendriform pulmonary ossification. *Lancet*. 2013; 382: e22.
10. Abe J., Oura H., Niikawa H. et al. Dendriform pulmonary ossification: unusual cause of spontaneous pneumothorax. *Thorax*. 2014; 69 (1): 97–98.
11. Peros-Golubicic T., Tekavec-Trkanjec J. Diffuse pulmonary ossification: An unusual interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2008; 14: 488–492.
12. Mizushima Y., Bando M., Hosono T. et al. A rare case of asymptomatic diffuse pulmonary ossification detected during a routine health examination. *Intern. Med.* 2012; 51 (20): 2923–2927.
13. Mathai S.K., Schwarz M.I., Ellis J.H. Extensive diffuse pulmonary ossification after acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (8): 890.
14. Burkett A., Coffey N., Voduc N. Diffuse pulmonary ossification as a rare cause of interstitial lung disease. *Can. Respir. J.* 2014; 21 (1): 23–24.
15. Постникова Л.Б., Башенко М.А., Коротаева Л.А. и др. Редкий случай диффузной оссификации легких. *Пульмонология*. 2014; 1: 116–119.
16. Bai P., Sun Y.C., Chen D.N. et al. Idiopathic diffuse pulmonary ossification: a case report and review of the literature. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2009; 32 (8): 588–592.
17. Hamir A.N., Rupprecht C.E. Pulmonary idiopathic alveolar ossification in a raccoon (*Procyon lotor*). *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2010; 49 (5): 642–643.
18. Plönes T., Kayser G., Passlick B. Idiopathic pulmonary ossification. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 42 (4): 754.
19. Odubanjo M.O., Abdulkareem F.B., Banjo A. et al. Idiopathic pulmonary calcification and ossification in an

- elderly woman with a missed diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *Ghana Med. J.* 2013; 47 (3): 153–156.
20. Watson S.G., Walsh S.L. Heterotopic ossification encasing a plombage cavity. *Thorax.* 2012; 67 (12): 1120–1121.
 21. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Бубнова Н.И. Кальцификация и оссификация легких. *Архив патологии.* 2011; 5: 16–18.
 22. Jungmann H., Godbert B., Wissler M.P. et al. Diffuse pulmonary ossification in a patient exposed to silica. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (128): 189–190.
 23. Jamjoom L., Meziane M., Renapurkar R.D. Dendriform pulmonary ossification: Report of two cases. *Indian J. Radiol. Imaging.* 2013; 23 (1): 15–18.
 24. Joines R.W., Roggli V.L. Dendriform pulmonary ossification. Report of two cases with unique findings. *Am. J. Clin. Pathol.* 1989; 91: 398–402.
 25. Yoon H.K., Moon H.S., Park S.H. et al. Dendriform pulmonary ossification in patient with rare earth pneumoconiosis. *Thorax.* 2005; 60 (8): 701–703.
 26. Müller K.M., Friemann J., Stichnoth E. Dendriform pulmonary ossification. *Res. Pract.* 1980; 168 (1–3): 163–172.
 27. Trejo O., Xaubet A., Marin-Arguedas A. et al. Dendriform pulmonary ossification associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch. Bronconeumol.* 2002; 38 (8): 399–400.
 28. Crisosto C.F. Diffuse pulmonary ossification associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch. Bronconeumol.* 2004; 40: 595–598.
 29. Kalluri R., Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1776–1784.
 30. Piera-Velazquez S., Li Z., Jimenez S.A. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. *Am. J. Pathol.* 2011; 179 (3): 1074–1080.
 31. Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y., Nieto M.A. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell.* 2009; 139: 871–890.
 32. Kim K.K., Kugler M.C., Wolters P.J. et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103 (35): 13180–13185.
 33. Willis B.C., duBois R.M., Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 377–382.
 34. Hashimoto N., Phan S.H., Imaizumi K. et al. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010; 43: 161–172.
 35. Suda R.K., Billings P.C., Egan K.P. et al. Circulating osteogenic precursor cells in heterotopic bone formation. *Stem. Cells.* 2009; 27: 2209–2219.
 36. Nelson E.R., Wong V.W., Krebsbach P.H. et al. Heterotopic ossification following burn injury: the role of stem cells. *J. Burn. Care Res.* 2012; 33 (4): 463–470.
 37. Reznik J.E., Biros E., Marshall R. et al. Prevalence and risk-factors of neurogenic heterotopic ossification in traumatic spinal cord and traumatic brain injured patients admitted to specialised units in Australia. *J. Muscl. Neur. Interactions.* 2014; 14 (1): 19–28.
 38. Kaplan F.S., Shen Q., Lounev V. et al. Skeletal metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J. Bone Miner Metab.* 2008; 26: 521–530.
 39. Lounev V.Y., Ramachandran R., Wosczyzna M.N. et al. Identification of progenitor cells that contribute to heterotopic skeletogenesis. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2009; 91: 652–663.
 40. Medici D., Olsen B.R. The role of endothelial-mesenchymal transition in heterotopic ossification. *J. Bone Miner Res.* 2012; 27 (8): 1619–1622.
 41. Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки). Л.: Медицина; 1971.
 42. Medici D., Shore E.M., Lounev V.Y. et al. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells. *Nat. Med.* 2010; 16: 1400–1406.
 43. Susienka M.J., Medici D. Vascular endothelium as a novel source of stem cells for bioengineering. *Biomater.* 2013; 3 (3): e24647-1-3.
 44. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Першина О.В. и др. Стволовые и прогениторные клетки в патогенезе пневмофиброза. *Патогенез.* 2013; 11 (1): 36–51.

Поступила 05.12.14
УДК 616.24-003.662-07

References

1. Nepomnyashchaya E.M., Moroz M.S., Dyuzhikov A.A. Osteoplastic pneumopathy in mitral stenosis. *Arkhiv patologii.* 1983; 45 (3): 82–84 (in Russian).
2. D'Andrea E., Borghesi M.R., Forroni A. et al. A case of racemose osteoplastic pneumopathy. *Radiol. Med.* 1989; 77 (6): 701–703.
3. Gol'dshteyn V.D. Osteoplastic pneumopathy. In: Paleev N.R., ed. Respiratory Diseases. Moscow: Meditsina; 1990: 538–542 (in Russian).
4. Il'kovich I.I. Osteoplastic pneumopathy. In: Il'kovich I.I., Kokosov A.N., eds. Interstitial Lung Diseases. Saint-Petersburg: Normizdat; 2005: 465–469 (in Russian).
5. Novikova L., Dvorakovskaya I., Speranskaya A. Osteoplastic pneumopathy. *Vrach.* 2010; 7: 66–68 (in Russian).
6. Berdnikov R.V., Filatov E.A., Bazhenov A.V. et al. Clinical observation of osteoplastic pneumopathy. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 2: 114–115 (in Russian).
7. Kato T., Ishikawa K., Kadoya M. et al. Spontaneous pneumothorax in a patient with dendriform pulmonary ossification: report of a case. *Surg. Today.* 2012; 42 (9): 903–908.
8. Reddy T.L., von der Thüsen J., Walsh S.L. Idiopathic dendriform pulmonary ossification. *J. Thorac. Imag.* 2012; 27 (5): 108–110.
9. Martinez J.B., Ramos S.G. Dendriform pulmonary ossification. *Lancet.* 2013; 382: e22.
10. Abe J., Oura H., Niikawa H. et al. Dendriform pulmonary ossification: unusual cause of spontaneous pneumothorax. *Thorax.* 2014; 69 (1): 97–98.
11. Peros-Golubicic T., Tekavec-Trkanjec J. Diffuse pulmonary ossification: An unusual interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2008; 14: 488–492.
12. Mizushina Y., Bando M., Hosono T. et al. A rare case of asymptomatic diffuse pulmonary ossification detected during a routine health examination. *Intern. Med.* 2012; 51 (20): 2923–2927.
13. Mathai S.K., Schwarz M.I., Ellis J.H. Extensive diffuse pulmonary ossification after acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (8): 890.
14. Burkett A., Coffey N., Voduc N. Diffuse pulmonary ossification as a rare cause of interstitial lung disease. *Can. Respir. J.* 2014; 21 (1): 23–24.
15. Postnikova L.B., Bashchenko M.A., Korotaeva L.A. et al. A rare case of diffuse pulmonary ossification. *Pul'monologiya.* 2014; 1: 116–119 (in Russian).
16. Bai P., Sun Y.C., Chen D.N. et al. Idiopathic diffuse pulmonary ossification: a case report and review of the literature. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2009; 32 (8): 588–592.

17. Hamir A.N., Rupprecht C.E. Pulmonary idiopathic alveolar ossification in a raccoon (*Procyon lotor*). *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2010; 49 (5): 642–643.
18. Plönes T., Kayser G., Passlick B. Idiopathic pulmonary ossification. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 42 (4): 754.
19. Odubanjo M.O., Abdulkareem F.B., Banjo A. et al. Idiopathic pulmonary calcification and ossification in an elderly woman with a missed diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *Ghana Med. J.* 2013; 47 (3): 153–156.
20. Watson S.G., Walsh S.L. Heterotopic ossification encasing a plombage cavity. *Thorax.* 2012; 67 (12): 1120–1121.
21. Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Bubnova N.I. Pulmonary calcification and ossification. *Arkhiv patologii.* 2011; 5: 16–18 (in Russian).
22. Jungmann H., Godbert B., Wissler M.P. et al. Diffuse pulmonary ossification in a patient exposed to silica. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (128): 189–190.
23. Jamjoom L., Meziame M., Renapurkar R.D. Dendriform pulmonary ossification: Report of two cases. *Indian J. Radiol. Imaging.* 2013; 23 (1): 15–18.
24. Joines R.W., Roggli V.L. Dendriform pulmonary ossification. Report of two cases with unique findings. *Am. J. Clin. Pathol.* 1989; 91: 398–402.
25. Yoon H.K., Moon H.S., Park S.H. et al. Dendriform pulmonary ossification in patient with rare earth pneumoconiosis. *Thorax.* 2005; 60 (8): 701–703.
26. Müller K.M., Friemann J., Stichnoth E. Dendriform pulmonary ossification. *Res. Pract.* 1980; 168 (1–3): 163–172.
27. Trejo O., Xaubet A., Marin-Arguedas A. et al. Dendriform pulmonary ossification associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch. Bronconeumol.* 2002; 38 (8): 399–400.
28. Crisosto C.F. Diffuse pulmonary ossification associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch. Bronconeumol.* 2004; 40: 595–598.
29. Kalluri R., Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1776–1784.
30. Piera-Velazquez S., Li Z., Jimenez S.A. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. *Am. J. Pathol.* 2011; 179 (3): 1074–1080.
31. Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y., Nieto M.A. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell.* 2009; 139: 871–890.
32. Kim K.K., Kugler M.C., Wolters P.J. et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103 (35): 13180–13185.
33. Willis B.C., duBois R.M., Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 377–382.
34. Hashimoto N., Phan S.H., Imaizumi K. et al. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010; 43: 161–172.
35. Suda R.K., Billings P.C., Egan K.P. et al. Circulating osteogenic precursor cells in heterotopic bone formation. *Stem. Cells.* 2009; 27: 2209–2219.
36. Nelson E.R., Wong V.W., Krebsbach P.H. et al. Heterotopic ossification following burn injury: the role of stem cells. *J. Burn. Care Res.* 2012; 33 (4): 463–470.
37. Reznik J.E., Biros E., Marshall R. et al. Prevalence and risk-factors of neurogenic heterotopic ossification in traumatic spinal cord and traumatic brain injured patients admitted to specialised units in Australia. *J. Muscl. Neur. Interactions.* 2014; 14 (1): 19–28.
38. Kaplan F.S., Shen Q., Lounev V. et al. Skeletal metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J. Bone Miner Metab.* 2008; 26: 521–530.
39. Lounev V.Y., Ramachandran R., Wosczyzna M.N. et al. Identification of progenitor cells that contribute to heterotopic skeletogenesis. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2009; 91: 652–663.
40. Medici D., Olsen B.R. The role of endothelial-mesenchymal transition in heterotopic ossification. *J. Bone Miner Res.* 2012; 27 (8): 1619–1622.
41. Knorre A.G. Embryonal histogenesis (morphological stories). Leningrad: *Meditsina*; 1971.
42. Medici D., Shore E.M., Lounev V.Y. et al. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells. *Nat. Med.* 2010; 16: 1400–1406.
43. Susienka M.J., Medici D. Vascular endothelium as a novel source of stem cells for bioengineering. *Biomater.* 2013; 3 (3): e24647-1-3.
44. Dygay A.M., Skurikhin E.G., Pershina O.V. et al. Stem cells and progenitor cells in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Patogenez.* 2013; 11 (1): 36–51 (in Russian).

Received December 5, 2014
UDC 616.24-003.662-07

Информация об авторах

Бондарев Олег Иванович – к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ГБОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей" Минздрава России; тел.: (3843) 45-56-41; факс: (3843) 45-42-19; e-mail: gis.bondarev@yandex.ru
Разумов Владимир Валентинович – д. м. н., профессор, член РАЕН, зав. кафедрой профпатологии ГБОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей" Минздрава России; тел. / факс: (3843) 79-65-26; e-mail: razumov2@rambler.ru
Ханин Аркадий Лейбович – к. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей" Минздрава России, заслуженный врач РФ; тел.: (3843) 45-56-41; факс: (3843) 45-42-19; e-mail: prof_khanin@yandex.ru

Authors information

Bondarev Oleg Ivanovich, PhD, Associate Professor at Department of Pathologic Anatomy and Forensic Pathology, State Institution "Novokuznetsk State Institute of Physician Postgraduate Education", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3843) 45-56-41; факс: (3843) 45-42-19; e-mail: gis.bondarev@yandex.ru
Razumov Vladimir Valentinovich, MD, Professor, Associate Member of Russian Academy of Natural Science, Head of Department of Occupational Diseases, State Institution "Novokuznetsk State Institute of Physician Postgraduate Education", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (3843) 79-65-26; e-mail: razumov2@rambler.ru
Khanin Arkadiy Leybovich, PhD, Professor, Head of Department of Phthiology and Pulmonology, State Institution "Novokuznetsk State Institute of Physician Postgraduate Education", Healthcare Ministry of Russia; Honorary Physician of Russian Federation; tel.: (3843) 45-56-41; fax: (3843) 45-42-19; e-mail: prof_khanin@yandex.ru