

ЛЁГочНАЯ ОССИФИКАЦИЯ КАК ФОРМА АНТРАКОСИЛИКОЗА НА ФОНЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Аннотация

Статья содержит анализ данных литературы по проблеме лёгочной оссификации с описанием собственного наблюдения у шахтёра, включающего иммуногистохимическое исследование лёгочного биоптата на феномен эпителиально-мезенхимальной трансформации. Развитие зон лёгочного фиброза, локализация костной ткани преимущественно в этих зонах, периостальное расположение угольной пыли и гетеротопический характер оссификации, предполагающей избыточность морфогенетической реакции клеток фибробластической фенотипа, свойственную пневмокониозам, рассматривается аргументацией в пользу оссификации как проявления антракосиликоза. Выявление в бронхиальном эпителии и клетках зон лёгочного фиброза виментина как маркера менее дифференцированного состояния клеток мезенхимальной принадлежности указывает на причастность к антракосиликозу не резидентных прогениторных клеток лёгких или циркулирующих стволовых клеток костно-мозгового происхождения, а специализированных эпителиальных клеток бронхов, изменивших свой фенотип.

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

Rasumov V.V.¹, Bondarev O.I.²

¹Doctor of Medical Sciences, ²Candidate of Medical Sciences, Novokuznetsk State Institute of Physicians Advanced Training of the Russian Federation

PULMONARY OSSIFICATION AS COAL WORKER PNEUMOCONIOSIS AND EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION (ANALYTICAL REVIEW AND OWN OBSERVATIONS)

Abstract

The article contains the analysis of the literature on the problem of pulmonary ossification and a description of the own observations of the miner, that includes an immunohistochemical research of the lung biopsy on the phenomenon of epithelial-mesenchymal transition. A development of pulmonary fibrosis areas, a localization of bone mainly in these areas, a periosteal location of the coal dust and a heterotopic character of the ossification, that suggests a redundancy a morphogenetic reaction of cells of the fibroblastic phenotype that characterizes pneumoconiosis, is considered as an arguments in favor of ossification as a manifestation of coal worker pneumoconiosis. The identification of the vimentin as a marker of the less differentiated state of cells of the mesenchymal affiliation in the bronchial epithelium and cells of zones of pulmonary fibrosis indicates involvement to coal worker pneumoconiosis of specialized epithelial cells of the bronchi, which changed their phenotype but no of resident progenitor cells of lung or circulating stem cells of the bone marrow origin.

Keywords: pulmonary ossification, coal worker pneumoconiosis, epithelial–mesenchymal transition, vimentin.

Гистологическое своеобразие пневмокониоза, отличающее его от банального постпневмонического склероза и охарактеризованное к середине XX века как склерозирующей мезенхиматоз [1, 2], остаётся непонятым в своей сущности и по настоящее время [3, 4]. Кроме того, неопределенность в понимании природы пневмокониоза сочетается с существованием проблем в трактовке природы идиопатического лёгочного фиброза [5, 6], а также природы редко встречающихся нозологических форм, таких, как остеохондропластическая трахеобронхопатия и остеопластическая пневмопатия.

Демонстративные патоморфологические различия финала всех перечисленных состояний связаны с образованием в лёгких различных тканей – костной, хрящевой или явно неоднородных фенотипов фибробластической ткани, несмотря на то, что все эти ткани изначально принадлежат к единому для них гистогенетическому типу мезенхимальных клеток-предшественников, по непонятным причинам почему-то трансформирующемуся в диффероны остеопластический, хондропластической или фибробластически неоднородной ориентации, что и приводит к специфическим клиническим и патоморфологическим состояниям.

Недостаточная гистологическая изученность пневмокониоза в клинике оправдывает рассмотрение на предмет пневмокониоза любого лёгочного биоптата у работников пылевых профессий, по каким бы мотивам не проводился забор лёгочной ткани. Поэтому когда мы столкнулись со случаем остеопластической пневмопатии у шахтёра, мы озадачились вопросом о путях её развития в этой ситуации и о возможной связи этой нозологии с пневмокониотическим фиброзом.

Остеопластическая пульмопатия (ОП) – развитие в лёгких кости с или без очагов миелопоэза – считается очень редкой нозологией. Этому определению лёгочной оссификации придерживаются преимущественно отечественные исследователи [7-12]. Количество описанных случаев ОП в мировой литературе составляет по разным авторам от 140 до 200 наблюдений. Нам удалось найти 119 публикаций по ОП. Из них в отечественной литературе за последние десятилетия опубликованы описания 5-х случаев авторов наблюдений ОП [7, 10-13] и три обзора по проблеме лёгочных кальци- и оссификаций [9, 10, 14].

Патогенетическая и этиологическая загадочность ОП в сочетании с её редкостью объясняют многочисленность названий этой патологии, носящих описательный характер: дендриформная лёгочная оссификация [15-18], диффузная лёгочная оссификация [13, 19-23], идиопатическая диссеминированная лёгочная оссификация [18, 23-26] гетеротопическая лёгочная оссификация [27], гетеротопические костные образования в лёгких в публикациях минувших 50-70-ых годов. Некоторые авторы относят к этой патологии остеохондропластическую трахеобронхопатию, большинством авторов рассматривающуюся, так же как и нами в этой публикации, самостоятельной нозологической единицей.

Раритетность, практическая казуистичность случаев развития ОП исключает как будто её из круга проблем пылевой патологии органов дыхания, тем более, что она редко встречается у лиц, подвергавшихся воздействию повышенной запылённости окружающей среды. Только в двух статьях приведены аргументированные доказательства сочетания интерстициальной формы пневмокониоза от воздействия редкоземельных металлов с дендриформной оссификацией лёгких, верифицированной гистологически. В одном случае у 38-летнего мужчины компьютерная томография высокого разрешения выявляла диффузные крошечные округлые или чёткообразные уплотнения костной плотности с ветвистой архитектоникой, расположенные в интерлобулярных перегородках [17]. Аналитическая трансмиссионная электронная микроскопия лёгочной ткани пациента обнаружила в ней наночастицы оксида церия, фосфатов церия и лантана, а также кварца, каолина, талька и оксида титана, с которыми он в возрасте 20-23 лет имел контакт при работе полировщиком изделий.

Несмотря на единичность случая, авторы статьи пришли к предположению о более частом, чем это принято считать, развитии ОП, которая может протекать под видом интерстициальной пневмонии или идиопатического лёгочного фиброза. К таким состояниям они относят и пневмокониоз. Основанием к такому предположению авторов служили накопившиеся наблюдения о метапластическом образовании костной ткани в зонах воспаления и фиброза. Первыми предположение об ОП как редком осложнении или особом проявлении хронического фиброзирующего интерстициального воспаления легких высказали Müller K.M. et al. [15], которое было подтверждено последующими наблюдениями [16, 19]. Поскольку пневмокониоз относится к группе интерстициальных заболеваний лёгких, авторы анализируемой статьи сочли возможным рассматривать ОП как осложнение или проявление пневмокониоза.

Во второй, отечественной публикации по сочетанию ОП с пневмокониозом [12] последний диагностировался только гистологически по клеточно-фиброзным пылевым узелкам в интерстиции из кониофагов с пылью черного цвета. В составе пыли

поляризационно обнаруживалось значительное количество анизотропных крупных кристаллов (пациент работал с редкоземельными металлами, ураном, скандием, рением, золотом и серебром).

Констатация сочетания фиброза и кальцификации, в общих чертах понятная лишь с позиций гистогенетической общности мезенхимальных предшественников соединительной и костной тканей, сменилась с конца минувших 90-ых годов выявлением биохимических и молекулярных звеньев патогенеза фиброзирующих и оссифицирующих заболеваний в целом [28-30], в том числе и системы органов дыхания [20, 31-33], а также и таких клинически значимых, как гетеротопическая оссификация мягких тканей опорно-двигательного аппарата у обездвиженных пациентов с ожогами, обширными травмами скелета, черепно-мозговыми или спинальными травмами [34-36] и прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия [37-39]. Физиологический и патолофизиологический каскады, определяющие векторы дифференциальной специализации клеток, стали включать про- и противовоспалительные, ростовые факторы, факторы миграции, рецепторы к ним, молекулы адгезии, молекулы 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.

Новые факты привели к кардинальному пересмотру представлений о специализации, дифференцировке, трансдетерминации, 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 эпителиев или кишечного и целомического эпителиев, то есть взаимопревращений тканей. Тем более следует считать окончательно ушедшими в область прошлого представления о превращениях эпителиев в соединительную ткань и обратно, ведущее начало ещё от Вирхова" [40].

В настоящее время доказано, что дифференцировка является обратимым процессом, генетическая программа любой клетки любого уровня дифференцировки и специализации доступна перепрограммированию. Нобелевская премия 2012 года по физиологии или медицине была вручена Д. Гёрдону и С. Яманакэ 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, то есть в фенотип мезенхимальных клеток [20, 21, 28-31, 33, 41, 42]. Гистогенетической потенцией мезенхимальных клеток является их способность образовывать различные виды соединительной ткани – от неоформленной рыхлой соединительной до костной. ЭМТ может быть отслежена при обычной световой 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 начинают обнаруживаться маркёры, 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 маркёры: немышечный актин, десмин, α -гладкомышечный актин (α -SMA), фибронектин, а также начинают синтезировать коллаген и гликозаминогликаны, указывающих на менее зрелый характер соединительной ткани. Полнота ЭМТ (полная или неполная) ЭМТ зависит, скорее всего, от глубины депрессии генома.

Однако изучение интимных механизмов лёгочного фиброза находится ещё в стадии накопления фактов и представление о роли ЭМТ в её генезе считается недостаточно аргументированным [6]. Морфофункциональная гетерогенность фибробластов, объясняемая существованием нескольких гистогенетических линий, объединенных общим термином "популяция фибробластов" [43], расширила круг претендентов на промежуточные и конечные клетки эпителиальной или эндотелиальной трансформации [44] вплоть до мезенхимальных клеток. Гистогенетической потенцией последних является способность образовывать диффероны фибробластической, миофибробластической, остеогенной, хондрогенной и адипоцитарной направленности.

Таким образом, к продукции коллагена, развитию фиброза, мышц, хряща или костной ткани в очагах гетеротопической оссификации в любом месте, в том числе и при ОП, могут оказаться причастными клетки трёх линий – 1) резидентные прогениторные клетки фибропластического фенотипа, 2) пришлые из костного мозга мезенхимальные стромальные клетки и 3) образовавшиеся на месте при ЭМТ мезенхиподобные клетки фибропластической, остеопластической или хондропластической ориентации.

Поэтому в своём наблюдении получить ответ на вопрос о возможной связи ОП с пневмокониотическим фиброзом и о путях её развития мы решили с помощью изучения феномена ЭМТ.

Мужчина, 1950 г.р., в 1971-2005 годах работал в подземных условиях шахтёром в Кемеровской области в разных профессиях (горнорабочий очистного забоя, подземным электрослесарем, горным мастером. Проходил профосмотры, признавался годным к работе. На предмет профессиональной патологии органов дыхания не обследовался. С 2005 года перестал подвергаться воздействию пылевого фактора. Осенью 2011 года госпитализирован в терапевтическое отделение в связи с болями в голеностопных и коленных суставах, оказавшимися связанными с деформирующим остеоартрозом. Тогда рентгенологически выявлялись снижение пневматизации лёгочной ткани в верхних и средних отдела лёгких за счёт резко усиленного лёгочного рисунка с нечёткими контурами, местами сливающимися; деформация лёгочного рисунка по смешанному типу; малоструктурность корней; определялись буллёзные вздутия. По СКТ органов грудной клетки с болюсным контрастированием: в лёгких диффузно, практически симметрично, обнаруживались участки уплотнения лёгочной ткани по типу "матового стекла", чередующиеся с немногочисленными небольшими участками альвеолярной консолидации, на фоне которых отчётливо были видны просветы бронхов; интерстиций был изменён в виде утолщения междольковых перегородок; наибольшая выраженность изменений приходилась на средние отделы; в средостении выявлялись отдельные увеличенные лимфоузлы с максимальным их размером до 14×15 мм. Выявленные изменения в лёгких протекали клинически бессимптомно. Характер заболевания оставался до 2013 года не ясным. Предполагался ревматоидный артрит с синдромом Каплана, недифференцированное заболевание соединительной ткани с поражением суставов и лёгких. Рабочим диагнозом одно время был саркоидоз лимфатических узлов и лёгких, в связи с чем проводилась стероидная терапия. СКТ органов грудной клетки в апреле 2013 – практически без существенной динамики. В связи с неясностью клинической ситуации и неэффективностью стероидной терапии пациенту в апреле 2013 года в туберкулезном отделении выполнена диагностическая торакотомия слева с краевой резекцией лёгкого.

Макроскопически во время операции были выявлены участки уплотнения ткани лёгкого; в резецированном участке размером 4×2×2 см определялась зона уплотнения лёгочной ткани 1,5×2,0 см местами каменной 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).

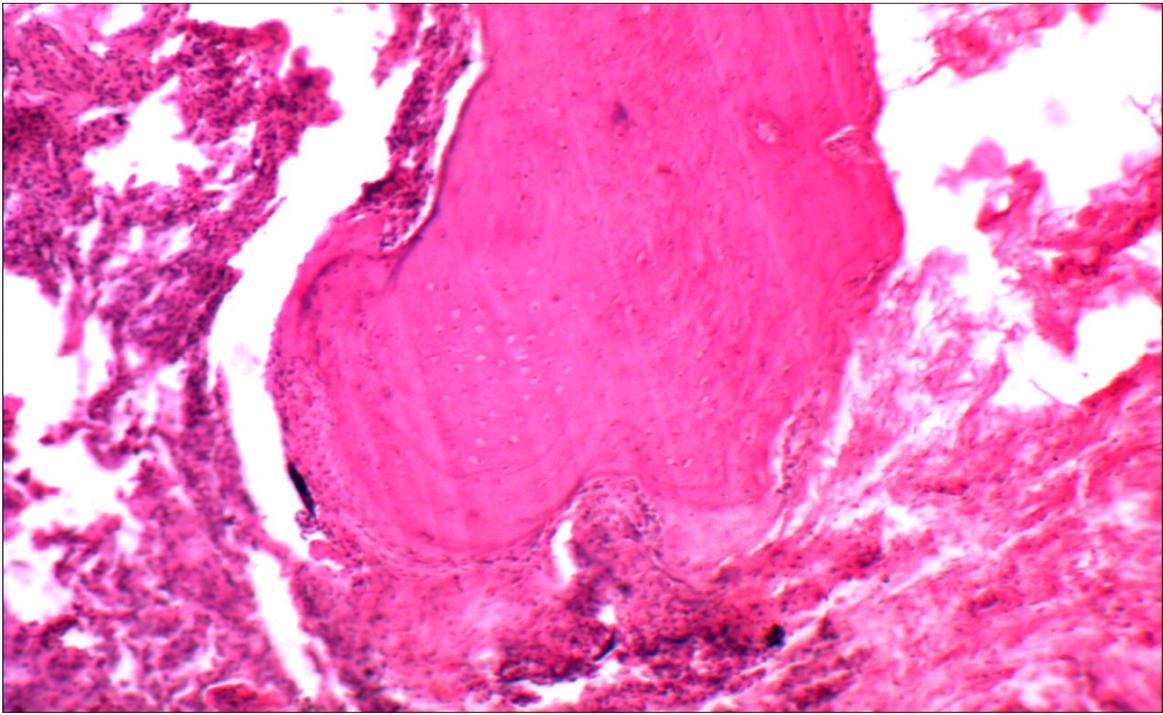


Рис 1. Компактная кость с в окружении угольной пылью в зоне фиброза (справа) и в респираторной структуре лёгкого (слева); в кости определяются хондроидные элементы (внизу) и очаг миелопоэза (вверху); $\times 100$; окраска гематоксилином и эозином.

Последние располагались среди зон перибронхиального или периваскулярного склероза, а также между участками бронхиально-респираторной ткани лёгких с её сдавливанием и атрофией, в том числе и внутриальвеолярно. Костные балки содержали элементы клеточного костного мозга или жировую ткань. Наличие в костных балках клеток хондроидного типа свидетельствовало, тем не менее, о несовершенном остеогенезе. Таким образом, выявленные изменения не оставляли сомнения в принадлежности их к ОП.

Аргументациями в пользу феномена ЭМТ при световой микроскопии являлись, во-первых, фибробластоподобные клетки среди бронхиального эпителия и, во-вторых, данные иммуногистохимического исследования, выполненного по методике мультимерной безбиотиновой системы детекции – REVEAL Biotin-Free Polyvalent DAB (Производитель – Spring Bioscience, США). Оно выявило антитела к виментину как у отдельных клеток бронхиального эпителия (рис. 2), так и у клеток, располагавшихся в зоне фиброза.

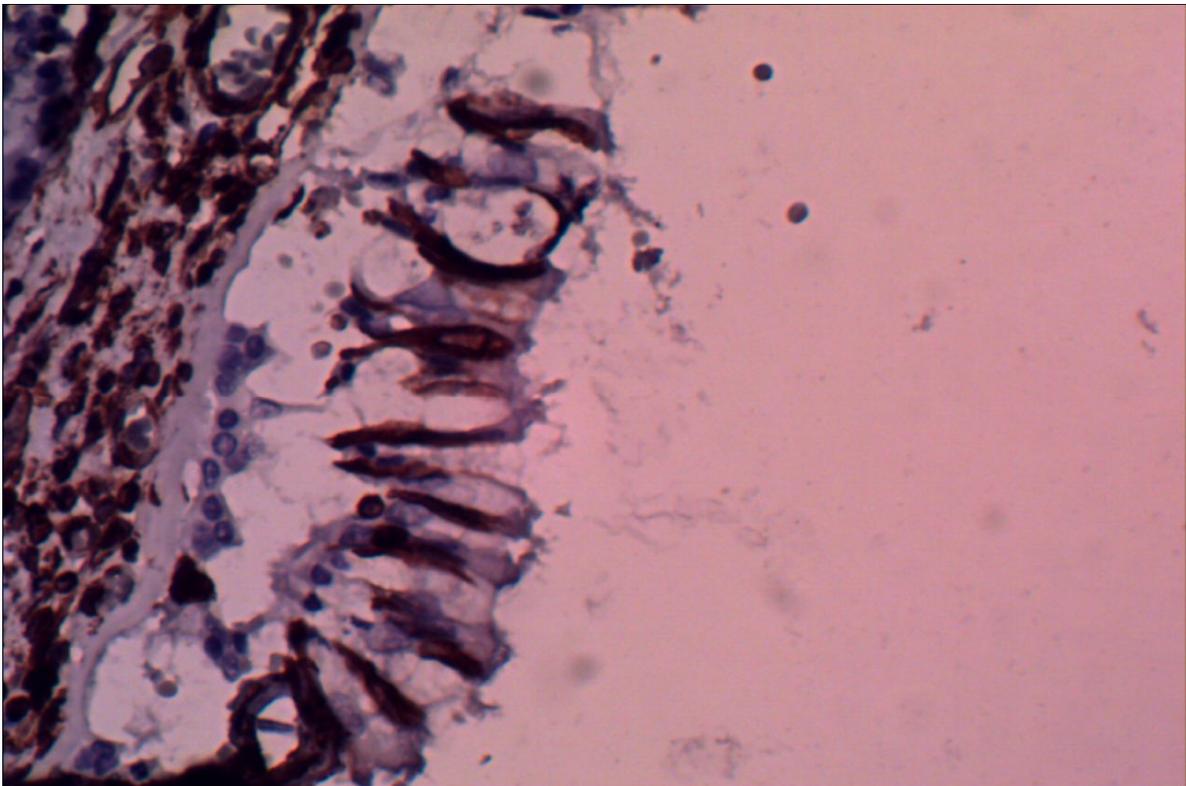


Рис. 2. Экспрессия виментина в эпителии бронха; $\times 400$.

Результаты исследования однозначно указывали на процесс ЭМТ, который мы считаем причастным и к интерстициальному фиброзу, и к развитию ОП. Но и фиброз, и ОП мы трактуем как проявление пневмокониотического процесса, исходя из современных представлений о гетеротопической оссификации как феномена трансформации прогениторных мезенхимальных клеток в остеобласты, и об ОП как частного его (феномена) случая, при котором клетки остеогенной ориентации образуются путём ЭМТ.

В представленном нами случае значительная запылённость лёгких угольно-породной пылью, содержащей двуокись кремния и облигатно запускающей макрофагальное воспаление, в свою очередь неизбежно являющегося триггером для всех клеток, а также

локализация этой пыли в зонах оссификации позволяют говорить о причастности её к развитию и ЭМТ, и остеогенной направленности ответной реакции образовавшихся при ней мезенхимоподобных клеток. Аргументацией пневмоконитической трактовки выявленной оссификации является, помимо её локализации в зонах, содержащих угольную пыль, морфологическая избыточность ответной реакции соединительной ткани. Для гетеротопических оссификаций, являющихся клинической проблемой, таких, как прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия, оссификация крупных суставов у ортопедически или неврологически обездвиженных больных, характерна, помимо их биологической неуместности, ещё и морфологическая неумёрность (избыточность) соединительнотканых разрастаний. Но избыточность образования коллагеновых волокон характерна и для пневмоконозов, особенно узелковых его форм, в которых она резко контрастирует со слабым развитием соединительной ткани в случаях запылённости лёгких интактной пылью.

Данные литературы и собственное наблюдение, несмотря на его единичность, в сочетании с отсутствием специфических для ОП рентгенологических признаков и возможностью её клинически бессимптомного течения дают основание предполагать более широкую распространённость ОП, которая у работников пылевых профессий может протекать под маской кальцификации лёгких, являясь, по сути дела, формой пневмоконоза.

Литература

- 1 Mosinger M. Sur la pathologie et la parhogenie de la silicose, mésoenchymatose sclérosante. Le rôle du système neuroergonal. Influence de certains facteurs agressifs // Arch. Mal. Prof. – 1957. – Vol. 18, № 4. – P. 361-411.
- 2 Mosinger M., Fiorentini H., Gros A et al. La silicose experimentale du chien // Arch. malad. profess. – 1961. – Vol. 22, № 1-2. – P. 5-39.
- 3 Величковский Б.Т. Патогенетическая классификация профессиональных заболеваний органов дыхания, вызванных воздействием фиброгенной пыли // Пульмонология. – 2008. – № 4. – С. 93-101.
- 4 Разумов В.В., Бондарев О.И. Методологические проблемы изучения пневмоконоза и пылевого бронхита: прошлое и настоящее. – Новокузнецк, 2012. – 160 с.
- 5 Kim D.S. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias // Jr. Proc. Am. Thorac. Soc. – 2006. – Vol. 3, № 4. – P. 285-92.
- 6 Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Першина О.В. и др. Стволовые и прогениторные клетки в патогенезе пневмофиброза // Патогенез. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 36-51.
- 7 Непомнящая Е.М., Мороз М.С., Дюжиков А.А. Остеопластическая пневмопатия при митральном стенозе // Арх. пат. – 1983. – Т. 45, № 3. – С. 82-84.
- 8 D'Andrea E., Borghesi M.R., Forroni A. et al. A case of racemose osteoplastic pneumopathy // Radiol. Med. – 1989. – Vol. 77, № 6. – P. 701-703.
- 9 Гольдштейн В.Д. Остеопластическая пневмопатия // Болезни органов дыхания / Под ред. Н.Р. Палеева. – М.: Медицина, 1990. – С. 538-542.
- 10 Илькович И.И. Остеопластическая пневмопатия // Интерстициальные заболевания лёгких. Руководства для врачей. / Под ред. И.И. Ильковича, А.Н. Кокосова. – СПб.: Нормиздат, 2005. – С. 465-469.
- 11 Новикова Л., Двораковская И., Сперанская А. Остеопластическая пневмопатия // Врач. – 2010. – № 7. – С. 66-68.
- 12 Бердников Р.В., Филатов Е.А., Баженов А.В. и др. Клиническое наблюдение остеопластической пневмопатии // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 114-115.
- 13 Постникова Л.Б., Башенко М.А., Коротаева Л.А. и др. Редкий случай диффузной оссификации лёгких // Пульмонология. – 2014, № 1. – С. 116-119.
- 14 Самсонова М.В., Черняев А.Л., Бубнова Н.И. Кальцификация и оссификация лёгких // Арх. пат. – 2011, № 5. – С. 16-18.
- 15 Müller K.M., Friemann J., Stichnoth E. Dendriform pulmonary ossification // Res. Pract. – 1980. – Vol. 168, № 1-3. – P. 163-172.
- 16 Trejo O., Xaubert A., Marin-Arguedas A. et al. Dendriform pulmonary ossification associated with idiopathic pulmonary fibrosis // Arch. Bronconeumol. – 2002. – Vol. 38, № 8. – P. 399-400.
- 17 Yoon H.K., Moon H.S., Park S.H. et al. Dendriform pulmonary ossification in patient with rare earth pneumoconiosis // Thorax. – 2005. – Vol. 60, № 8. – P. 701-3.
- 18 Reddy T.L., von der Thüsen J., Walsh S.L. Idiopathic dendriform pulmonary ossification // J. Thorac. Imaging. – 2012. – Vol. 27, № 5. – P. 108-110.
- 19 Crisosto C.F. Diffuse pulmonary ossification associated with idiopathic pulmonary fibrosis // Archivos de Bronconeumol. – 2004. – Vol. 40. – P. 595-598.
- 20 Peros-Golubicic T., Tekavec-Trkanjec J. Diffuse pulmonary ossification: An unusual interstitial lung disease // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2008, № 14. – P. 488-492.
- 21 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. – Vol. 51, № 20. – P. 2923-2927.
- 22 Burkett A., Coffey N., Voduc N. Diffuse pulmonary ossification as a rare cause of interstitial lung disease // Can. Respir. J. – 2014. – Vol. 21, № 1. – P. 23-24.
- 23 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. – Vol. 32, № 8. – P. 588-592.
- 24 Hamir A.N., Rupperecht C.E. Pulmonary idiopathic alveolar ossification in a raccoon (Procyon lotor) // J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. – 2010. – Vol. 49, № 5. – P. 642-643.
- 25 Plönes T., Kayser G., Passlick B. Idiopathic pulmonary ossification // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2012. – Vol. 42, № 4. – P. 754.
- 26 Odubango 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. – Vol. 47, № 3. – P. 153-156.
- 27 Watson S.G., Walsh S.L. Heterotopic ossification encasing a plombage cavity // Thorax. – 2012. – Vol. 67, № 12. – P. 1120-1121.
- 28 Kalluri R., Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis // J. Clin. Invest. – 2003. – № 112. – P. 1776-1784.
- 29 Piera-Velazquez S., Li Z., Jimenez S.A. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders // Am. J. Pathol. – 2011. – Vol. 179, № 3. – P. 1074-1080.
- 30 Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y. et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease // Cell. – 2009. – № 139. – P. 871-890.
- 31 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. – Vol. 103, № 35. – P. 13180-13185.
- 32 Willis B.C., duBois R.M., Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2006. – № 3. – P. 377-382.
- 33 Hashimoto N., Phan S.H., Imaizumi K. et al. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2010. – Vol. 43. – P. 161-172.

- 34 Suda R.K., Billings P.C., Egan K.P. et al. Circulating osteogenic precursor cells in heterotopic bone formation // *Stem Cells*. – 2009. – № 27. – P. 2209–2219.
- 35 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. – Vol. 33, № 4. – P. 463–470.
- 36 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. – Vol. 14, № 1. – P. 19–28.
- 37 Kaplan F.S., Shen Q., Lounev V. et al. Skeletal metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) // *J. Bone Miner. Metab.* – 2008. – № 26. – P. 521–530.
- 38 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. – P. 652–663.
- 39 Medici D., Olsen B.R. The role of endothelial-mesenchymal transition in heterotopic ossification // *J. Bone Miner. Res.* – 2012. – Vol. 27, № 8. – P. 1619–1622.
- 40 Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки). – Л.: Медицина, 1971. – 432 с.
- 41 Medici D., Shore E.M., Lounev V.Y. et al. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells // *Nat. Med.* – 2010. – № 16. – P. 1400–6.
- 42 Susienka M.J., Medici D. Vascular endothelium as a novel source of stem cells for bioengineering // *Biomatter*. – 2013. – Vol. 3, № 3. – e24647-1-3.
- 43 Бозо И.Я., Деев Р.И., Пинаев Г.П. Фибробласт – специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимального происхождения? // *Цитология*. – 2010. – Т. 52, № 2. – С. 99–109.
- 44 Medici D., Kalluri R. Endothelial-mesenchymal transition and its contribution to the emergence of stem cell phenotype // *Semin. Cancer Biol.* – 2012. – Vol. 22, № 5-6. – P. 379–84.

References

- 1 Mosinger M. Sur la pathologie et la parhogénie de la silicose, mésechymatose sclérosante. Le rôle du système neuroergonal. Influence de certains facteurs agressifs // *Arch. Malad. Prof.* 1957; Vol. 18, no. 4, pp. 361–411.
- 2 Mosinger M., Fiorentini H., Gros A. et al. La silicose expérimentale du chien // *Arch. Malad. Profess.* 1961, Vol. 22, no. 1-2, pp. 5-39.
- 3 Velichkovskij B.T. Patogeneticheskaja klassifikacija professional'nyh zabelevanij organov dyhanija, vyzvannyh vozdeystviejm fibrogennoj pyli // *Pul'monologija*. 2008, no. 4, pp. 93–101.
- 4 Razumov V.V., Bondarev O.I. Metodologicheskie problemy izuchenija pnevmokonioza i pylevogo bronhita: proshloe i nastojashhee. Novokuzneck, 2012. 160 p.
- 5 Kim D.S. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias // *Jr. Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006, Vol. 3, no. 4, pp. 285–92.
- 6 Dygaj A.M., Skurihin E.G., Pershina O.V. i dr. Stvolovye i progenitornye kletki v patogeneze pnevmofibroza // *Patogenez*. 2013, T. 11, no. 1, pp. 36–51.
- 7 Nepomnjashhaja E.M., Moroz M.S., Djuzhikov A.A. Osteoplasticheskaja pnevmopatiya pri mitral'nom stenozе // *Arh. pat.* 1983, T. 45, no. 3, pp. 82–84.
- 8 D'Andrea E., Borghesi M.R., Forroni A. et al. A case of racemose osteoplastic pneumopathy // *Radiol. Med.* 1989, Vol. 77, no. 6, pp. 701–703.
- 9 Gol'dshtejn V.D. Osteoplasticheskaja pnevmopatiya // *Bolezni organov dyhanija / Pod red. N.R. Paleeva*. – M.: Medicina, 1990. pp. 538–542.
- 10 Il'kovich I.I. Osteoplasticheskaja pnevmopatiya // *Interstitial'nye zabelevanija ljogkih. Rukovodstva dlja vrachej. / Pod red. I.I. Il'kovicha, A.N. Kokosova*. SPb.: Normizadat, 2005. pp. 465–469.
- 11 Novikova L., Dvorakovskaja I., Speranskaja A. Osteoplasticheskaja pnevmopatiya // *Vrach*. 2010, no 7, pp. 66–68.
- 12 Berdnikov R.V., Filatov E.A., Bazhenov A.V. i dr. Klinicheskoe nabljudenie osteoplasticheskoi pnevmopatii // *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2013, no. 2, pp. 114–115.
- 13 Postnikova L.B., Bashhenko M.A., Korotaeva L.A. i dr. Redkij sluchaj diffuznoj ossifikacii ljogkih // *Pul'monologija*. 2014, no. 1, pp. 116–119.
- 14 Samsonova M.V., Chernjaev A.L., Bubnova N.I. Kal'cifikacija i ossifikacija ljogkih // *Arh. pat.* 2011, no. 5, pp. 16–18.
- 15 Müller K.M., Friemann J., Stichnoth E. Dendriform pulmonary ossification // *Res. Pract.* 1980, Vol. 168, no. 1-3, pp. 163–172.
- 16 Trejo O., Xaubet A., Marin-Arguedas A. et al. Dendriform pulmonary ossification associated with idiopathic pulmonary fibrosis // *Arch. Bronconeumol.* 2002, Vol. 38, no. 8, pp. 399–400.
- 17 Yoon H.K., Moon H.S., Park S.H. et al. Dendriform pulmonary ossification in patient with rare earth pneumoconiosis // *Thorax*. 2005, Vol. 60, no. 8, pp. 701–3.
- 18 Reddy T.L., von der Thüsen J., Walsh S.L. Idiopathic dendriform pulmonary ossification // *J. Thorac. Imaging*. 2012, Vol. 27, no. 5, pp. 108–110.
- 19 Crisosto C.F. Diffuse pulmonary ossification associated with idiopathic pulmonary fibrosis // *Archivos de Bronconeumol.* 2004, Vol. 40, pp. 595–598.
- 20 Peros-Golubicic T., Tekavec-Trkanjec J. Diffuse pulmonary ossification: An unusual interstitial lung disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2008, no. 14, pp. 488–492.
- 21 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, Vol. 51, no. 20, pp. 2923–2927.
- 22 Burkett A., Coffey N., Voduc N. Diffuse pulmonary ossification as a rare cause of interstitial lung disease // *Can. Respir. J.* 2014, Vol. 21, no. 1, pp. 23–24.
- 23 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, Vol. 32, no. 8, pp. 588–592.
- 24 Hamir A.N., Rupprecht C.E. Pulmonary idiopathic alveolar ossification in a raccoon (*Procyon lotor*) // *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2010, Vol. 49, no. 5, pp. 642–643.
- 25 Plönes T., Kayser G., Passlick B. Idiopathic pulmonary ossification // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012, Vol. 42, no. 4, pp. 754.
- 26 Odubango 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. ,Vol. 47, no. 3, pp.153–156.
- 27 Watson S.G., Walsh S.L. Heterotopic ossification encasing a plombage cavity // *Thorax*. 2012, Vol. 67, no. 12, pp. 1120–1121.
- 28 Kalluri R., Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis // *J. Clin. Invest.* 2003, no. 112, pp. 1776–1784.
- 29 Piera-Velazquez S., Li Z., Jimenez S.A. Role of endothelialmesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders // *Am. J. Pathol.* 2011, Vol. 179, no. 3, pp. 1074–1080.

- 30Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y. et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease // Cell. 2009, no. 139, pp. 871-890.
- 31Kim 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, Vol. 103, no. 35, pp. 13180-13185.
- 32Willis B.C., duBois R.M., Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung // Proc. Am. Thorac. Soc. 2006, no. 3, pp. 377-382.
- 33Hashimoto N., Phan S.H., Imaizumi K. et al. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2010, Vol. 43, pp. 161-172.
- 34Suda R.K., Billings P.C., Egan K.P. et al. Circulating osteogenic precursor cells in heterotopic bone formation // Stem Cells. 2009, no. 27, pp. 2209-2219.
- 35Nelson 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, Vol. 33, no. 4, pp. 463-470.
- 36Reznik 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, Vol. 14, no. 1, pp. 19-28.
- 37Kaplan F.S., Shen Q., Lounev V. et al. Skeletal metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) // J. Bone Miner. Metab. 2008, no. 26, pp. 521-530.
- 38Lounev V.Y., Ramachandran R., Wosczyzna M.N. et al. Identification of progenitor cells that contribute to heterotopic skeletogenesis // J. Bone Joint. Surg. Am. 2009, no. 91, pp. 652-663.
- 39Medici D., Olsen B.R. The role of endothelial-mesenchymal transition in heterotopic ossification // J. Bone Miner. Res. 2012, Vol. 27, no. 8, pp. 1619-1622.
- 40Knorre A.G. Jembrional'nyj gistogenez (morfologicheskie ocherki). – L.: Medicina, 1971. 432 p.
- 41Medici D., Shore E.M., Lounev V.Y. et al. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells // Nat. Med. 2010, no. 16, pp. 1400-6.
- 42Susienka M.J., Medici D. Vascular endothelium as a novel source of stem cells for bioengineering // Biomatter. 2013, Vol. 3, no. 3, e24647-1-3.
- 43Bozo I.Ja., Deev R.I., Pinaev G.P. Fibroblast – specializirovannaja kletka ili funkcional'noe sostojanie kletok mezenhimal'nogo proishozhdenija? // Citologija. 2010, T. 52, no. 2, pp. 99-109.
- 44Kalluri R., Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis // J. Clin. Invest. 2003, no. 112, pp. 1776-1784.

Сивордова Л.Е.¹, Полякова Ю.В.², Заводовский Б.В.³, Ахвердян Ю.Р.⁴

¹Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ²научный сотрудник, ³ кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ⁴ доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии» РАМН

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭТОРИКОКСИБА В ТЕРАПИИ СУСТАВНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ КОКСАРТРОЗОМ

Аннотация

В статье представлены результаты исследования влияния эторикоксиба на активность воспалительного процесса при коксартрозе по сравнению с другими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП): диклофенаком натрия, мелоксикамом, целекоксибом. Выявлено, что все препараты эффективно снимают болевой синдром. Эторикоксиб имеет преимущество по скорости развития и выраженности анальгетического и противовоспалительного эффекта, позитивному влиянию на лабораторные признаки воспаления. Выраженность побочных эффектов на фоне приема эторикоксиба не была высокой и не требовала отмены.

Ключевые слова: остеоартроз, коксартроз, эторикоксиб, Аркоксиа.

Sivordova L.E.¹, Polyakova J.V.², Zavodovsky B.V.³, Akhverdyan Y.R.⁴

¹PhD in medicine, scientific worker, ²scientific worker, ³doctor of medicine, professor, head of laboratory, ⁴PhD in medicine, scientific worker, Research Institute for clinical and experimental rheumatology

CLINICAL EFFICACY FOR APPLYING ETORICOXIB IN TREATMENT OF JOINT SYNDROM IN COXARTHROSIS

Abstract

Our purpose was to research clinical efficiency of etoricoxib, it's influence on activity of inflammatory process, parameters of immunity in coxarthrosis in comparison with others widely used non steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs): diclofenac sodium, indomethacin, ibuprofen, and also to specify the mechanism of action of the given preparations. As a result of research was found out, that etoricoxib effectively takes out a pain set of symptoms at a osteoarthritis, does not concede to anothers NSAIDs on analgetic, anti inflammatory effect, positive influence on laboratory attributes of an inflammation, rendering thus faster analgetic effect shown on the average on 2 day is faster, than others NSAIDs. The frequency of by-effects at application Arcoxia[®] authentically does not differ from others NSAIDs.

Keywords: osteoarthritis, coxarthrosis, etoricoxib, Arcoxia.

Актуальность проблемы: Остеоартроз встречается у 10–20% населения земного шара [3], однако рентгенологические признаки обнаруживаются значительно чаще, чем клинические [6]. В России 40% людей старше 70 лет страдают остеоартрозом, а 25% из них не могут переносить ежедневные физические нагрузки, 80% из их числа постоянно испытывают сильные боли, существенно ухудшающие качество жизни [2,4,5]. Селективный ингибитор циклооксигеназы-2 эторикоксиб (Аркоксиа[®], MSD) обладает высокой противовоспалительной и анальгетической активностью [1] и представляет интерес в качестве эффективного и безопасного средства для лечения коксартроза.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность Аркоксиа[®], его влияние на активность воспалительного процесса, интенсивность болевого синдрома при коксартрозе по сравнению с другими НПВП: диклофенаком натрия, мелоксикамом, целекоксибом.

Материалы и методы: Дизайн исследования: открытое рандомизированное проспективное исследование. Обследовано 100 больных коксартрозом II-III стадии по шкале Келлгрена-Лоуренса с выраженным болевым синдромом, наблюдавшихся амбулаторно в течение 4 недель в ФГБУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии» РАМН. Из них 75 женщин и 25 мужчин в возрасте от 18 до 70 лет, средний возраст больных составлял 58,71±9,39 лет. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета «STATISTICA 8.0».

Результаты: Больных рандомизировали на 4 группы: 40 - получали эторикоксиб (Аркоксиа[®]) 60 мг/сутки; 20 - диклофенак натрия (Вольтарен[®]) 150 мг/сут + Омепразол (Омепразол-рихтер[®]) 20 мг/сут; 20 – мелоксикам (Мовалис[®]) в дозе 15 мг/сут + Омепразол 20 мг/сут; 20 – целекоксиб (Целебрекс[®]) 200 мг/сут. Группы были сопоставимы по интенсивности суставного синдрома, степени ФНС, активности, R'стадии (p>0,05).

Во всех группах наблюдалось достоверное снижение индекса WOMAC, выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), выраженности заболевания, а также статистически значимое повышение качества жизни, как по оценке пациентов, так и по оценке врачей. Во всех четырех группах и врач, и больные чаще оценивали эффект терапии как хороший и