

**EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION IN THE EPITHELIUM  
OF THE BILE DUCTS AND HEPATOCYTES IN LIVER CIRRHOSIS  
OF DIFFERENT ETIOLOGIES**

Seedorenko R.S.

**Summary.** Studied 84 cases of liver cirrhosis of different etiologies – alcoholic, viral and cryptogenic. In all cases showed signs of epithelial-mesenchymal transition varying severity both hepatocytes and smaller bile duct epithelium.

**Key words:** epithelial-mesenchymal transition, liver cirrhosis

*Отримано до редакції 25.02.13*

УДК 616.61-091.8-02:[616.42-018-006.6-036.1+616.155.392-036.1]

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК  
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЛИМФОЛЕЙКОЗАХ**

Тертышный С.И., Туманский В.А.

Запорожский государственный медицинский университет

***Резюме.** В работе изучены морфологические изменения почек у умерших хроническими лимфолейкозами. Показано, что у больных хроническими лимфолейкозами в 100% наблюдений выявляются разной степени тяжести поражения почек, от минимальных канальцевых поражений до значительных гломерулярных и тубуло-интерстициальных изменений. Поражение гломерулярного аппарата сопровождается склеротическими изменениями в мезангии с умеренной мезангиальной гиперклеточностью. Тубуло-интерстициальные изменения характеризуются опухолевой инфильтрацией интерстиция с выраженной дистрофией канальцевого эпителия.*

***Ключевые слова:** патоморфологические изменения почек, хронические лимфолейкозы*

Хронические лимфолейкозы и сегодня остаются наиболее распространенными гемобластозами во всем мире. В странах Европы и Северной Америки они составляют до 30% всех лейкозов, ежегодная заболеваемость составляет 3 — 3,5 на 100000 населения, а среди лиц старше 65 лет – до 20 на 100000 [1]. Развитие системного опухолевого заболевания системы крови, сопровождается недостаточностью многих функциональных систем организма, повреждение которых также отягощается неблагоприятным влиянием проводимой химиотерапии лейкозов. При этом почки, как ключевой орган клиренса продуктов клеточного распада и химиопрепаратов, в первую очередь подвергаются значительному повреждающему воздействию.

Несмотря на то, что проблема висцеральных поражений при хронических лейкозах является актуальной для практической медицины, вопросы морфологических изменений почек при хронических лейкозах представлены в незначительном количестве научных публикаций последних лет [2, 3, 4, 5]. Однако важность раннего выявления патоморфологических изменений почек, а именно использование прижизненной диагностики методом пункционной биопсии, позволит оптимизировать тактику лечения и стабилизировать развитие почечной недостаточности у больных хроническими лимфолейкозами.

Цель исследования изучить патоморфологические изменения почек у умерших больных с хроническими лимфолейкозами.

### **Материал и методы**

В работе изучены почки 17 умерших больных хроническими лимфолейкозами, в возрасте от 37 до 55 лет, а также 4 пациента в качестве контроля, погибшие вследствие внезапной смерти (имеющие патологию сердечнососудистой системы). В пациентов с лимфолейкозами был также проведен ретроспективный анализ клиничко-лабораторных данных для документации нарушений функции почек. Забор материала проводился во время аутопсии с последующим изготовлением светооптических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, по Ван Гизон, ставилась PAS-реакция. Вычисление количественных показателей проводилось с использованием компьютерной системы цифрового анализа изображений KS 200 (Kontron Elektronik, Германия, лиц. №0200299). Для статистической обработки полученных результатов использовали лицензионные пакеты прикладных программ Microsoft Office Excel 2003, MedStat.

### **Результаты и их обсуждение**

Ретроспективный анализ клиничко-лабораторных данных умерших больных показал, что при жизни у них отмечалась незначительная почечная дисфункция. Показатели мочевины крови были в пределах  $10,5 \pm 2,8$  ммоль/л, креатинина –  $125 \pm 22,3$  ммоль/л. Генерализация опухолевого процесса была документирована проведением иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови, которая во всех наблюдениях выявила разной степени выраженности моноклональную пролиферацию В-лимфоцитов с иммунофенотипом CD7, CD3, CD19 $\lambda$ , CD 45+. Иммуногистохимическое исследование лимфоузлов также показало диффузную мембранную экспрессию в опухолевых клетках CD5,

CD20, CD23. При патогистологическом исследовании внутренних органов в печени, почках, легких, селезенке выявлена инфильтрация опухолевыми лимфоцитами.

В почках в 100% наблюдений выявлены признаки тубуло-интерстициального и гломерулярного повреждения. Тяжесть повреждения паренхимы почек варьировала от минимальных канальцевых поражений до значительных гломерулярных и тубуло-интерстициальных изменений и была выражена в большей степени у умерших с более длительным течением заболевания и более длительным сроком проводившейся химиотерапии. Поражение клубочков было фокальным, в некоторых наблюдениях нами отмечен диффузный характер изменений, практически во всех наблюдениях отмечены сегментарные изменения, в 2 наблюдениях – глобальное поражение. Микроскопически выявлено умеренно выраженная гиперклеточность, преимущественно за счет пролиферации мезангиальных клеток, часть клубочков имели дольчатый вид без увеличения их объема, фокальное увеличение мезангиального матрикса в виде гомогенных, PAS-позитивных участков с вовлечением до 30% площади поперечного сечения капиллярного клубочка. В таких зонах отмечалось увеличение мезангиальных клеток на 65% в условно стандартизованном поле зрения. При длительном течении заболевания в мезангиальной зоне определялись очаги увеличения мезангиального матрикса, расширение мезангиума, сдавление и/или коллабирование капиллярных петель, что было расценено, как начальные проявления гломерулосклероза.

Площадь поперечного сечения капилляров клубочка составила  $28486,29 \pm 4690,86$  мкм<sup>2</sup>, что на 46% больше в сравнении с контрольными наблюдениями. При этом значительно уменьшался объем мочевого пространства. В единичных наблюдениях в клубочках отмечались точечные сращения периферических капиллярных петель с капсулой Боумена.

В 2 наблюдениях (11,7%) отмечалась инфильтрация гломерул мононуклеарами, что считается признаком тяжелого поражения почечной паренхимы и влияет на исход необратимых структурных изменений [2, 5]. Состояние капиллярных петель клубочков отличалось разнохарактерностью изменений в пределах одного и того же наблюдения. Часть капилляров были значительно расширены с четкими контурами сосудистой стенки, хорошо определяемыми уплощенными или набухшими эндотелиальными клетками. Просветы капилляров заполнены эритроцитами, в 35,3% наблюдений в

микрососудах регистрировались формирующиеся фибриновые тромбы, часть микрососудов в таких наблюдениях были заполнены гемолизированными эритроцитами. Достоверного утолщения базальной гломерулярной мембраны в изученных светооптических препаратах не наблюдалось.

Более значительные изменения наблюдались в интерстиции почек. Наиболее характерным признаком была опухолевая клеточная инфильтрация, плотность и распространенность которой определялась длительностью заболевания и эффективностью лечения. Наибольшая плотность клеточного инфильтрата выявлялась на границе коры и мозгового слоя, где она располагалась периваскулярно, а также в интерстиции между канальцами, распространяясь на значительные расстояния. Мелкие сосуды (артерии и вены диаметром до 50 мкм) были окружены клеточным инфильтратом в виде муфт с инфильтрацией сосудистой стенки. Просвет сосудов чаще был заполнен эритроцитами, без опухолевых клеток. В венах, находящихся в зоне опухолевой инфильтрации встречались фибриновые свертки с незначительным количеством клеточных элементов, которые не обтурировали просвет сосудов. По мере редукции опухолевой инфильтрации, как следствие проводившегося лечения в значительных по плотности инфильтратах появлялись островки интерстициального фиброза. Мелкие сосуды, диаметром 10-15 мкм находившиеся в этих участках, были полностью облитерированы. В коре клеточная инфильтрация также имела периваскулярную локализацию, однако носила мелкоочаговый характер без значительного распространения. В зонах таких инфильтратов выявлялись склеротические изменения сосудов, клубочков и канальцев. В клеточных инфильтратах наряду с опухолевыми клетками в перигломерулярных и перитубулярных пространствах выявлялось большое количество фибробластов, которые могут способствовать отложению экстрацеллюлярного матрикса в тубуло-интерстициальной зоне с последующим развитием интерстициального фиброза, который сегодня рассматривают как патоморфологическую основу почечной недостаточности [2].

В эпителии извитых канальцев отмечались выраженные дистрофические изменения с их вакуолизацией, накоплением внутриклеточного мелкогранулярного материала, частичной десквамацией эпителия в просвет канальцев, часть канальцев была заполнена гиалиновыми цилиндрами.

## Выводы

У больных хроническими лимфолейкозами в 100% наблюдений выявляются разной степени тяжести морфологические признаки неопухолевого поражения почек, проявляющиеся от минимальных канальцевых поражений до значительных гломерулярных и тубуло-интерстициальных изменений. Поражение гломерулярного аппарата сопровождалось увеличением размеров клубочков с расширением мезангия, склеротическими изменениями в мезангии с умеренной гиперклеточностью. В интерстиции доминирует опухолевая клеточная инфильтрация с выраженными дистрофическими изменениями канальцевого эпителия. Изменения в почках у пациентов с химиотерапией по поводу лимфолейкозов могут существенно отягощать клиническое течение заболевания. Использование проведения нефробиопсии у пациентов с нарастающей почечной недостаточностью позволит на ранних этапах проводить профилактику развития почечной дисфункции и корректировать проводимую химиотерапию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М. А. Моноклональные антитела к антигену CD52: Оптимизация терапии хронического лимфолейкоза / М. А. Волкова // Гематология и трансфузиология. – 2006. – № 2. – С. 27–33.
2. Concurrent nephritic syndrome and acute renal failure caused by chronic lymphocytic leukemia (CLL): a case report and literature review / X. Dou, H. Hu, Y. Ju [et al.] // Diagn Pathol. – 2011. – Vol. 13, № 6. – P. 1596–1599.
3. Myeloproliferative neoplasms cause glomerulopathy / S. M. Said, N. Leung, S. Sethi [et al.] // Kidney Int. – 2011. – Vol. 80, № 7. – P. 753–759.
4. Severe renal complications in chronic myelomonocytic leukemia / R. Enriquez, A. E. Sirvent, F. Marin [et al.] // J. Nephrol. – 2008. – Vol. 21. – № 4. – P. 609–614.
5. Minimal change glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia: pathophysiological and therapeutic aspects / M. G. Alzamora, M. Schmidli, U. Hess [et al.] // Onkologie. – 2006. – Vol. 29, №4. – P. 153–156.

## ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НИРОК ПРИ ХРОНІЧНИХ ЛІМФОЛЕЙКОЗАХ

Тертишний С.І., Туманський В.О.

**Резюме.** У роботі вивчені морфологічні зміни нирок у померлих із хронічними лімфолейкозами. Показано, що у хворих з хронічними лімфолейкозами в 100% спостережень виявляються ураження нирок від мінімальних канальцевих поразок до значних гломерулярних і тубуло-інтерстиціальних змін. Ураження гломерулярного апарату супроводжується склеротичними змінами в мезангії з помірною мезангіальною гіперклеточністю. Тубуло-інтерстиціальні зміни

характеризувалися пухлинною інфільтрацією інтерстиція із значною дистрофією каналцевого епітелію.

**Ключові слова:** патоморфологічні зміни нирок, хронічні лімфолейкози

### **THE MORPHOLOGICAL RENAL CHANGES IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA**

Tertishniy S.I., Tumanskiy V.A.

**Summary.** The morphological renal changes in deceased from chronic lymphocytic leukemia were studied. It has been shown that patients with chronic lymphocytic leukemia have varied renal damage in 100% observations. It developed from the minimal channel affection to the meaningful glomerular tubular-interstitial transformations. Disorder of glomerular system associated with sclerotic mesangial changes and moderate mesangial hypercellularity. Tubular-interstitial changes were marked neoplastic infiltration of interstitial with severe degeneration of tubular epithelium.

**Key words:** renal changes, chronic lymphocytic leukemia

*Отримано до редакції 05.03.13*