

ЦИТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.6-006.04-076.5

Савостикова М.В., Кудайбергенова А.Г., Федосеева Е.С., Фурминская Е.Ю.

ПАРИЖСКАЯ СИСТЕМА ИНТЕРПРЕТАЦИИ УРИНАРНОЙ ЦИТОПАТОЛОГИИ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава РФ, 115478, Москва, Россия

В работе представлена Парижская система оценки уринарной цитопатологии, разработанная совместными усилиями цитологов, патологов и урологов в апреле 2016 г. Представлены семь принятых категорий цитологических заключений и критерии их оценки, риск озлокачествления при различной уринарной патологии и рекомендуемая тактика ведения пациентов.

Ключевые слова: онкоурология; цитология; моча; уротелиальный рак.

Для цитирования: Савостикова М.В., Кудайбергенова А.Г., Федосеева Е.С., Фурминская Е.Ю. Парижская система интерпретации уринарной цитопатологии. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (3): 169-173. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-169-173>

Savostikova M.V., Kudaybergenova A.G., Fedoseieva E.S., Furminskaya E.Yu.

THE PARIS SYSTEM OF INTERPRETATION OF URINARY CYTOPATHOLOGY

The Federal State Budget Scientific Institution "The N.N. Blokhin Russian Oncologic Scientific Center" of Minzdrav of Russia, 115478, Moscow, Russia

The article presents the Paris system of interpretation of urinary cytopathology developed by joint efforts of cytologists, pathologists and urologists in April 2016. The seven accepted categories of cytological opinion letters are presented, including criteria of their evaluation, risk of malignancy development under various urinary pathology and recommended tactics of management of patients.

Key words: oncurology; cytology; urine; urothelial cancer

For citation: Savostikova M.V., Kudaybergenova A.G., Fedoseieva E.S., Furminskaya E.Yu. The Paris system of interpretation of urinary cytopathology. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2018; 63(3): 169-173. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-169-173>

For correspondence: Savostikova M.V., candidate of medical sciences, the head of the Laboratory of Clinical Cytology of the Department of pathological anatomy of human tumors, e-mail: savostikovamv@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 19.10.2017
Accepted 30.10.2017

По данным М.И. Давыдова и Е.М. Аксель [1], в России в 2012 г. зарегистрировано 14 212 впервые выявленных больных раком мочевого пузыря (РМП). С 2007 по 2012 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 6,8% у мужчин и 18,2% у женщин [1]. Заболеваемость РМП увеличивается примерно на 13% в год, однако показатель смертности неуклонно снижается благодаря ранней диагностике заболевания и повышению эффективности его лечения. Более 70% карцином мочевого пузыря (МП) представлены опухолями, растущими в пределах слизистого и подслизистого слоев (pTa-T1). Такие опухоли имеют склонность к рецидивированию в 47–88,2% наблюдений, чаще являются генетически стабильными, и диагностика раннего рецидива именно по цитологическому материалу смывов и мочи представляет важную задачу для клинического ведения таких пациентов [2]. Однако из всех диагностируемых случаев этого заболевания лишь около половины обнаруживаются при цитологическом исследовании. Консолидация усилий морфологов

и клинических специалистов определила неопределимую роль цитологического исследования в выявлении уротелиальных карцином высокой степени злокачественности (HGUC), как возникающих *de novo*, так и находящихся под наблюдением. Одним из главных достоинств цитологического метода является неинвазивность процедуры получения материала, при этом в отношении HGUC чувствительность цитологической диагностики варьирует от 80 до 90%, специфичность – от 90 до 99% [3, 4].

В настоящее время специалисты-цитоморфологи признают нецелесообразность определения всех гистологических типов уротелиальных опухолей. Поэтому для адекватной интерпретации цитологических образцов мочи потребовался междисциплинарный подход. В мае 2013 г. на 18-м международном цитологическом конгрессе в Париже совместными усилиями цитологов, патологов и урологов были обсуждены возможности уринарной цитологии в скрининге и диагностике РМП [3]. Так в 2016 г. была утверждена Парижская система интерпретации патологии уринарного тракта, аналогичная системе Бетесда, которая принята для оценки цервикальной патологии или патологии щитовидной железы. Было представлено 7 категорий заключений, приведённых ниже [4].

Для корреспонденции: Савостикова Марина Владимировна, канд. мед. наук, зав. лаб. клин. цитологии отдела патологической анатомии опухолей человека; e-mail: savostikovamv@yandex.ru

Категории цитологических заключений при уринарной патологии

Недиагностический/ неадекватный материал
Цитограмма, негативная по уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности (NHGUC)
Атипичные уротелиальные клетки (AUC)
Подозрение на наличие уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности (SHGUC)
Уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (LGUC)
Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (HGUC)
Другие опухоли, первичные и вторичные

Категория «Недиагностический/ неадекватный материал». Она выделена для препаратов полностью бесклеточных, а также для тех случаев, когда уротелиальные клетки затенены эритроцитами, нейтрофилами или любрикантом, и для тех случаев, когда материал хранился более 4 ч и клетки подверглись лизису (рис. 1, см.обложку).

Категория «Цитограмма, негативная по уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности (NHGUC)». Эта категория означает, что препарат состоит из доброкачественных уротелиальных клеток и полностью отсутствуют подозрения в том, что эти клетки могут отдалённо напоминать HGUC. При этом клеточный состав не исключает наличия уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности (LGUC) (рис.2, см. обложку), так как цитоморфология клеток при LGUC сходна с морфологией реактивного уротелия. Клинические подходы к наблюдению и ведению пациентов с таким диагнозом являются предметом дальнейших исследований. **Парадокс уринарной цитологии состоит в том, что плеоморфные клетки с увеличенными гиперхромными ядрами, выраженными ядрышками могут быть доброкачественными, в то время как практически нормально выглядящие мономорфные клетки с обычными ядрами могут быть злокачественными.**

Морфологические критерии «цитогрaмм, негативных по HGUC» включают:

- доброкачественные уротелиальные и другие эпителиальные клетки;
- реактивные уротелиальные клетки (низкое ядерно-цитоплазматическое соотношение, нежный хроматин, равномерная гладкая ядерная мембрана, выраженные мелкие ядрышки, небольшие бесструктурные скопления клеток);
- цитопатический эффект полиомавируса: хроматин в виде матового стекла, очень тёмный, ядра округлые и гладкие (Десоу-клетки, или клетки-ловушки). Некоторые исследователи отмечают, что обнаружение таких клеток не исключает наличия уротелиальной карциномы – описаны единичные случаи одновременного их присутствия в препарате (рис. 3, см.обложку) [5, 6];
- доброкачественные уротелиальные тканевые фрагменты (мономорфные клетки, нежный хроматин, ядра с округлыми гладкими контурами, мелкие ядрышки) (рис. 4, см.обложку),
- посттерапевтические эффекты (изменения на фоне иммунотерапии, лучевой и химиотерапии, элементы гранулёмы, многоядерные гигантские клетки) (рис. 5, см.обложку),
- изменения, связанные с уролитоазом.

Категория «атипичные уротелиальные клетки (AUC)». Наиболее противоречивая категория для клиницистов и морфологов. В литературе нет чёткого определения атипичности – это трудно определяемая категория с высокой частотой разногласий в диапазоне 2–30% [7]. Целью выделения этой группы является идентификация пациентов с высоким риском развития HGUC. В эту категорию не входят атипичные изменения при реактивных или дегенеративных изменениях, а также при уролитоазе.

Критерии AUC определяются как:

- не поверхностные сохранные уротелиальные клетки с увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением (более 0,5) – это *требуемый диагностический признак* (рис. 6, см.обложку)!

В дополнение необходим один из следующих признаков:

- гиперхромия,
- неравномерный, грубый хроматин,
- неравномерный контур ядра.

Если ядерно-цитоплазматическое соотношение более 0,7 (рис. 7, см.обложку) и присутствуют два дополнительных признака, то вместо заключения «присутствуют атипичные уротелиальные клетки» следует отметить «подозрение на уротелиальную карциному высокой степени злокачественности»!

Важно понимать, что использование этой категории цитологом означает трудности в интерпретации препарата, необходимо более тщательное клиническое наблюдение. Кроме того, у пациентов с уротелиальной карциномой высокой степени злокачественности в анамнезе и отсутствием клинических признаков опухоли возможно наличие недиагностированной опухоли в верхних отделах уринарного тракта. Для таких больных обнаружение в цитологических препаратах клеток HGUC означает высокую вероятность клинического выявления опухоли.

Цитологический диагноз AUC зачастую игнорируется урологами. При этом риск выявления high-grade уротелиальной карциномы при гистологическом исследовании биопсийного материала после цитологического заключения AUC составляет от 8,3 до 37,5% [4] и может зависеть от временного интервала между двумя исследованиями. У пациентов с цитологическим диагнозом AUC при дальнейшем обследовании выявляются самые разнообразные доброкачественные (уролитоаз, цистит, доброкачественная гипертрофия простаты, заболевания почек, сахарный диабет, облучение, внутрипузырная химиотерапия, иммунотерапия БЦЖ, недавний ТУР, катетеризация, инструментальные вмешательства, инвертированная папиллома, гиперплазия, нефрогенная аденома и т.д.) и злокачественные (LGUC, HGUC) патологические состояния. Поскольку главная задача цитологической диагностики – выявление HGUC, то заключение об «атипичности» неприемлемо в отношении таких доброкачественных состояний, как реактивные зонтичные клетки, изменения, связанные с полиомавирусом или другими вирусами, гранулёма, уролитоаз [8]. Таким образом, часть заключений об «атипичных клетках» должна перейти в категорию доброкачественных неопухолевых изменений (NHGUC); однако у небольшой части пациентов с AUC при дальнейшем обследовании выявится HGUC, что требует пересмотра клинической тактики ведения таких больных (см.таблицу).

Категория «Подозрение на наличие уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности (SHGUC/AUC-H)». Данная категория означает, что цитопатолог видит единичные клетки с характерными для HGUC признаками, но их количество либо дегенеративные и дистрофические изменения не позволяют утвердительно высказаться о HGUC (рис.8 см.обложку).

Диагноз «подозрение на уротелиальную карциному высокой степени злокачественности» определяется в сохранных клетках уротелия (кроме зонтичных), которые имеют указанные ниже признаки.

Обязательные диагностические критерии SHGUC/AUC-H:

- увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение более 0,7,
- гиперхромия.

Дополнительные диагностические критерии (по меньшей мере один или два):

- неравномерно распределенный, грубый хроматин,

- неровный контур ядерной мембраны.

На данный момент не накоплено достаточное количество данных, позволяющих определить чёткие морфологические критерии данной категории. По результатам четырёх крупнейших исследований в этой области частота встречаемости диагноза SHGUC или его аналога AUC-H варьирует от 2 до 6% (в среднем 3,2%). Риск обнаружения HGUC при последующем гистологическом исследовании оценивается в 37,8–95%, что зависит от временного интервала между двумя исследованиями. Так, если оценивать данные исследования в промежутке не более 6 мес, то прогностическая значимость цитологического исследования составляет от 37,8 до 79%, в то время как сопоставление SHGUC/AUC-H с гистологией без временных ограничений повышает риск обнаружения HGUC до 80–95% [9–12]. Цитологическое заключение SHGUC/AUC-H требует тщательного клинического наблюдения с цистоскопией и биопсией (см. таблицу).

Категория «Уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (LGUC)». Атипия в клетках уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности практически отсутствует, что делает эту категорию трудной для цитологической диагностики. Этот диагноз может быть уверенно поставлен только при гистологическом исследовании, когда в биоптате обнаруживается хорошо определяемый фиброваскулярный сосочек с четкими капиллярами внутри. В цитологических препаратах из свежесывывленной мочи и смывов с мочевого пузыря эта находка определяется крайне редко – менее чем в 1% наблюдений. Многими авторами предпринимались попытки определить цитологические критерии LGUC: увеличенные и эксцентрически расположенные ядра, увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение, слабо базофильная цитоплазма, неровный контур ядерной мембраны, более гранулярный хроматин, относительно увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение, гомогенная цитоплазма, наличие объёмных 3D-кластеров. Однако чувствительность цитологической диагностики невысока – 45–85% [13–17]. Так, по данным одного из авторов Парижской системы интерпретации уринарной цитопатологии E. Wojciesz [8], чувствительность цитологической диагностики в отношении LGUC составила всего лишь 21–53%. Возможна ли однозначная трактовка LGUC в цитологических препаратах мочи, полученной инструментальным путём? Цитоморфологические особенности LGUC и реактивного уротелия имеют явное сходство, делая точную диагностику практически невозможной. Иногда препарат может быть клеточным и состоять из мономорфных, преимущественно разрозненных клеток, без выраженных признаков атипии (рис. 9, см. обложку). В таких случаях можно высказать подозрение о наличии LGUC. При

цистоскопии эти опухоли хорошо визуализируются.

В целом результаты цитологического исследования мочи рекомендуется сравнивать с результатами цистоскопии мочевого пузыря, особенно при диагнозе «уротелиальная опухоль низкой степени злокачественности». Учитывая трудности, с которыми сталкивается цитолог в выявлении поражений с низким потенциалом злокачественности, рационально использовать дополнительные методы исследования и обработки материала (например, cellblock) [18].

Категория «Уротелиальная опухоль высокой степени злокачественности (HGUC)».

Цитологически HGUC – самая узнаваемая патология уринарного тракта. Данная категория означает, что в препарате представлены опухолевые клетки, полностью удовлетворяющие критериям, характерным для HGUC.

Цитологические критерии уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности (HGUC) (рис. 10, см. обложку):

- высокая клеточность препарата,
- наличие скоплений атипичных клеток,
- умеренный или выраженный полиморфизм клеток,
- высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение,
- неравномерный контур мембран ядер,
- эксцентрическая локализация ядра,
- крупные, полиморфные ядра,
- выраженные ядрышки,

• также могут быть представлены признаки плоскоклеточной и железистой дифференцировки.

Позитивная предсказательная значимость и специфичность уринарной цитологии в отношении HGUC высоки. По данным разных авторов специфичность оценивается в диапазоне 78–100% (большинство исследователей докладывают о специфичности более 90%) [10, 12, 19–22]. Следует отметить, что в части работ «подозрение на злокачественность» приравнивалось к наличию злокачественного новообразования. Сопоставление результатов цитологического исследования с последующим гистологическим приводит к тому, что некоторые истинно положительные цитологические заключения переходят в разряд ложноположительных. Тем не менее хорошо известны случаи «скрытого» уротелиального рака, о которых «предупреждает» цитологическое заключение, длительное время не проявляющие себя клинически, выявляемые при более длительном и тщательном наблюдении. Поэтому, во избежание недооценки предсказательной значимости и специфичности уринарной цитологии, заключение HGUC следует расценивать как сигнал к цистоскопии с биопсией любого поражения, подозрительного в отношении интраэпителиальной карциномы, и при необходимости – к исследованию верхних

Категории цитологических заключений, риск озлокачествления опухоли, рекомендуемая тактика ведения пациентов

Категория	Риск озлокачествления, %	Рекомендуемая тактика ведения пациентов
Недиагностический/ неадекватный материал	0–10	Повторная цитология, цистоскопия через 3 мес при нарастании клинической симптоматики
Цитограмма, негативная по HGUC	0–10	Клиническое наблюдение по необходимости
Атипические уротелиальные клетки	8–35	Клиническое наблюдение по необходимости, применение дополнительных тестов
Подозрение на HGUC	50–90	Более пристальное клиническое наблюдение, цистоскопия, биопсия
LGUC	Около 10	Биопсия для точной оценки степени злокачественности и стадирования опухоли
HGUC	Более 90	Более пристальное клиническое наблюдение, цистоскопия, биопсия, стадирование опухоли
Другие опухоли, первичные и вторичные	Более 90%	Более пристальное клиническое наблюдение, цистоскопия, биопсия, стадирование опухоли

Примечание. АД – артериальное давление; * – $p < 0,05$.

отделов мочевыводящего тракта. Подобное цитологическое заключение требует взятия биопсии для определения глубины инвазии и стадирования опухоли (см. таблицу).

Категория «Другие злокачественные опухоли, первичные и вторичные».

К первичным злокачественным новообразованиям в первую очередь относятся плоскоклеточная карцинома (ПКР), аденокарцинома (АК), мелкоклеточный рак (МКР) (рис.11, см.обложку).

Плоскоклеточный рак – вторая по частоте злокачественная опухоль уринарного тракта (2–5%), составляющая 10–20% всех мышечно-инвазивных злокачественных новообразований (ЗНО) мочевого пузыря (МП) [23]. Развитие ПКР в МП ассоциируют с шистосомозом (или шистосоматозом, возбудитель – *Shistosomahematobium*), в эндемичных регионах ассоциированных с шистосомой ПКР составляет 25–30% ЗНО МП. Высокодифференцированные и умеренно дифференцированные карциномы имеют характерную цитоморфологическую картину и хорошо диагностируются в цитологических препаратах, а вот неороговевающий ПКР требует дифференциации с HGUC, низкодифференцированной АК [23, 24].

АК МП – третья по распространенности из первичных ЗНО уринарного тракта (0,5–2,5%), является очень редким заболеванием и составляет менее 2% всех случаев рака МП [23, 25–28]. Первичная АК обнаруживается реже, чем метастатическая [29]. Первичная АК МП представлена в двух основных формах: кишечного типа, более частая, и перстневидноклеточного типа, очень редкая. Смешанная уротелиальная карцинома с железистым компонентом встречается чаще, чем первичная АК.

В МП развиваются два типа **нейроэндокринных опухолей (НЭО)** – высокодифференцированные опухоли (типа карциноида) и нейроэндокринные карциномы, оба варианта могут вовлекать почки, простату и МП, морфологически и иммуногистохимически сходны с аналогичными опухолями лёгких и желудочно-кишечного тракта. Крупноклеточный и мелкоклеточный рак (МКРМП) составляют менее 1% ЗНО этой локализации, последний встречается чаще [30].

Первичные неэпителиальные опухоли. Неуротелиальные опухоли МП составляют менее 5% всех опухолей этой локализации, цитологически выявляются редко [31, 32].

Саркома. К ЗНО неэпителиальной природы в МП относят саркоматоидный вариант уротелиальной карциномы, лейомиосаркому, ангиосаркому, рабдомиосаркому, неклассифицированную саркому. Саркомы МП отличаются очень агрессивным клиническим течением с выраженной гематурией. Цитологически в отношении сарком настораживают веретенообразные клетки, однако по образцам мочи зачастую очень сложно поставить точный морфологический диагноз, что требует проведения иммуногистохимии, либо иммуногистохимии на более полном материале [33].

Гемобласты. Цитологически выявляют лимфому и плазмоцитому (множественная миелома) [34, 35]. Их следует дифференцировать с лимфомоподобной и плазмоцитомоидной уротелиальной карциномой, для этого прибегают к проточной цитометрии, биопсии.

Меланома. Первичная меланома в МП встречается крайне редко, чаще это метастатическое поражение, клинически может сопровождаться меланурией, меланозом [36]. Цитологические характеристики типичные.

Метастазы в мочевого пузыря редки, их следует дифференцировать с первичными не-уротелиальными (non-UC) опухолями МП [37]. Вторичные злокачественные опухоли составляют менее 10% опухолей МП, большая часть из которых – это прямая инвазия из простаты, шейки матки, тела матки или кишечного тракта.

Наиболее частыми метастазами являются метастазы меланомы, рака желудка, молочной железы, почки и лёгкого. Морфологически отличить non-UC или метастатическую

опухоль от уротелиальной карциномы бывает крайне трудно (описываются немногочисленные подобные случаи), а подчас и невозможно, одной из причин этого может быть низкая дифференцировка опухоли. В таких случаях часто требуется хирургическое иссечение опухоли для постановки уверенного диагноза. Первичные неэпителиальные опухоли МП клинически текут агрессивно и обнаруживаются, как правило, на запущенной стадии, общая выживаемость низкая [38].

Категории цитологических заключений, риск озлокачествления опухоли, рекомендуемая тактика ведения пациентов

Выводы. Цитологическое исследование при уринарной патологии остаётся значимым методом диагностики, позволяя выработать оптимальную тактику ведения больных с уротелиальным раком. Неинвазивность процедуры получения материала, а также возможность мониторинга пациентов с онкологическим анамнезом – это неоспоримые преимущества цитологического метода в сравнении с гистологическим. Даже при относительно невысокой диагностической чувствительности практически стопроцентная специфичность цитологического исследования исключает наличие HGUC.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3—38 см. REFERENCES)

1. *Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г.* Давыдов М.И., Аксель Е.М., ред. М.: Издательская группа РОНЦ; 2014.
2. Пугачев В.В., Горбань Н.А., Сафиуллин К.Н., Карякин О.Б. Иммуногистохимическое исследование в оценке степени злокачественности немышечно-инвазивного папиллярного уротелиального рака мочевого пузыря. *Онкоурология*. 2014; 3: 49-53.

REFERENCES

1. *Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. [Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2012 godu].* Davydov M.I., Aksel E.M., eds. Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONTs; 2014. (in Russian)
2. Pugachev V.V., Gorban N.A., Safullin K.N., Karyakin O.B. Immunohistochemical study in the grading of non-muscle-invasive papillary urothelial carcinoma of the bladder. *Oncourologiya*. 2014; 3: 49-53. (in Russian)
3. Amin M.B., Smith S.C., Reuter V.E. et al. Update for the practicing pathologist: The International Consultation On Urologic Disease-European association of urology consultation on bladder cancer. *Modern Pathology*. 2014; 1: 19.
4. Rosenthal D.L., Wojcik E.M., Kurtycz D.F.I.. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Springer*; 2016.
5. Galed-Placed I., Valbuena-Ruvira L. Decoy cells and malignant cells coexisting in the urine from a transplant recipient with BK virus nephropathy and bladder adenocarcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2011; 39:933-7.
6. Geetha D., Tong B.C., Racusen L. et al. Bladder carcinoma in a transplant recipient: evidence to implicate the BK human polyomavirus as a causal transforming agent. *Transplantation*. 2002; 73:1933-6.
7. Renshaw A.A. Subclassifying atypical urinary cytology specimens. *Cancer*. 2000; 90: 222-9.
8. Wojcik E.M. What should not be reported as atypia in urine cytology. *J. Am. Soc. Cytopathology*. 2015;4:30-6.
9. Piaton E., Decaussin-Petrucci M., Mege-Lechevallier F. et al. Diagnostic terminology for urinary cytology reports including the new subcategories 'atypical urothelial cells of undetermined significance' (AUC-US) and 'cannot exclude high grade' (AUC-H). *Cytopathology*. 2014; 25:27-38.
10. Sternberg I., Rona R., Olsfanger S. et al. The clinical significance of class III (suspicious) urine cytology. *Cytopathology*. 2011; 22: 329-33.
11. Vanden Bussche C.J., Sathiyamoorthy S., Owens C.L. et al. The Johns Hopkins Hospital template for urologic cytology samples: parts II and III: improving the predictability of indeterminate results in urinary cytologic samples: an outcomes and cytomorphologic study. *Cancer Cytopathol*. 2013;121: 21-8.
12. Ton Nu T.N., Kassouf W., Ahmadi-Kaliji B. et al. The value of the "suspicious for urothelial carcinoma" cytology category: a correlative study of 4 years including 337 patients. *Cancer Cytopathol*. 2014;122: 796-803.
13. Murphy W.M., Soloway M.S., Jukkola A.F. et al. Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell neoplasms. *Cancer*. 1984; 53: 1555-65.

14. Raab S.S., Lenel J.C., Cohen M.B. Low grade transitional cell carcinoma of the bladder. Cytologic diagnosis by key features as identified by logistic regression analysis. *Cancer*. 1994; Sep. 1; 74 (5): 1621-6.
15. Hughes J. H., Raab S. S., Cohen M. B. The cytologic diagnosis of low-grade transitional cell carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2000; 114: 59-67.
16. Xin W., Raab S. S., Michael C. W. Low-grade urothelial carcinoma: reappraisal of the cytologic criteria on ThinPrep. *Diagn. Cytopathol.* 2003; 29 (3):125-9.
17. Mai K. T., Ball C. G., Kos Z. et al. Three-dimensional cell groups with disordered nuclei and cellular discohesion (3DDD) are associated with high sensitivity and specificity for cystoscopic urine cytopathological diagnosis of low-grade urothelial neoplasia. *Diagn. Cytopathol.* 2014;42(7):555-63.
18. Nathan N.A., Narayan E., Smith M.M., Horn M.J. Cell block cytology. Improved preparation and its efficacy in diagnostic cytology. *Am. J. Clin. Pathol.* 2000;114: 599-606.
19. Reid M.D., Osunkoya A.O., Siddiqui M.T., Looney S.W. Accuracy of grading of urothelial carcinoma on urine cytology: an analysis of inter-observer and intraobserver agreement. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2012; 5: 882-91.
20. Raab S.S., Grzybicki D.M., Vrbin C.M., Geisinger K.R. Urine cytology discrepancies: frequency, causes, and outcomes. *Am. J. Clin. Pathol.* 2007;127: 946-53.
21. Rosenthal D.L., Vandenbussche C.J., Burroughs F.H. et al. The Johns Hopkins Hospital template for urologic cytology samples: part I-creating the template. *Cancer Cytopathol.* 2013;121:15-20.
22. Ubago J.M., Mehta V. Wojcik E.M., Barkan G.A. Evaluation of atypical urine cytology progression to malignancy. *Cancer Cytopathol.* 2013;121: 387- 91.
23. Koss L.G., Hoda R.S. Koss's cytology of the urinary tract with histopathologic correlations. *New York: Springer Press*; 2012.
24. Hoda R.S. Non-gynecologic cytology on liquid-based preparations: 3 morphologic review of facts and artifacts. *Diagn. Cytopathol.* 2007; 35:621-34.
25. Khaled H. Schistosomiasis and cancer in Egypt review. *J. Adv. Res.* 2013; 4: 461- 6.
26. Hattori M., Nishimura Y., Toyonaga M. et al. Cytological significance of abnormal squamous cells in urinary cytology. *Diagn. Cytopathol.* 2012;40: 798-803.
27. Gulmann C., Paner G.P., Parakh R.S. et al. Immunohistochemical profile to distinguish urothelial from squamous differentiation in carcinomas of urothelial tract. *Hum. Pathol.* 2013; 44: 164-72.
28. Zhong M., Gersbach E., Rohan S.M., Yang X.J. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: differential diagnosis and clinical relevance. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013; 137: 371-81.
29. Bardales R.H., Pitman M.B., Stanley M.W. et al. Urine cytology of primary and secondary urinary bladder adenocarcinoma. *Cancer*. 1998; 34: 335-43.
30. Ciesla M.C., Guidos B.J., Selvaggi S.M. Cytomorphology of small-cell (neuroendocrine) carcinoma on ThinPrep cytology as compared to conventional smears. *Diagn. Cytopathol.* 2001; 24: 46-52.
31. Dahm P., Gschwend J.E. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur. Urol.* 2003; 44: 672-81.
32. Chalasani V, Chin J.L., Izawa J.I. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Can. Urol. Assoc. J.* 2009; 3(6): 193-8.
33. Westfall D.E., Folpe A.L., Paner G.P. et al. Utility of a comprehensive immunohistochemical panel in the differential diagnosis of spindle cell lesions of the urinary bladder. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33: 99-105.
34. Cheson B.D., Schumann J.L., Schumann G.B. Urinary cytodiagnostic abnormalities in 50 patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer*. 1984; 54: 1914-9.
35. Jimenez-Hernandez M., Lopez-Guillermo A., Cobo F. et al. Bladder involvement of diffuse large B-cell lymphoma diagnosed by a cytological study of the urine. *Leuk. Lymphoma.* 2002; 43: 187-9.
36. Khalbuss W.E., Hossain M., Elhosseiny A. Primary malignant melanoma of the urinary bladder diagnosed by urine cytology: a case report. *Acta Cytol.* 2001;45:631-5.
37. Xiao G.Q., Chow J., Unger P.D. Metastatic tumors to the urinary bladder. Clinicopathologic study of 11 cases. *Int. J. Surg. Pathol.* 2012; 20: 342-8.
38. Abol-Enein H., Kava B.R., Carmack A.J. Nonurothelial cancer of the bladder. *Urology.* 2007; 69 (1): 93-104.

Поступила
Принята к печати

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.61-089.843-085.276.2.015.22:615.831]-078.33

Федулкина В.А.¹, Кофиади И.А.², Ватазин А.В.¹, Кильдюшевский А.В.¹, Чуксина Ю.Ю.¹, Зилькарнаев А.Б.¹

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОЦЕНКИ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА АКТИВАЦИЮ И ИНГИБИРОВАНИЕ Т-КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ

¹ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва;

²ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115478, Москва, Россия

Разработаны и апробированы тест-системы для оценки уровня экспрессии генов иммунной системы, ответственных за активацию и ингибирование Т-клеточного ответа, у реципиентов почечного трансплантата при проведении экстракорпоральной фотохимиотерапии.

Ключевые слова: РНК; экспрессия генов; гены иммунной системы; обратная транскрипция; экстракорпоральная фотохимиотерапия.

Для цитирования: Федулкина В.А., Кофиади И.А., Ватазин А.В., Кильдюшевский А.В., Чуксина Ю.Ю., Зилькарнаев А.Б. Разработка метода оценки уровня экспрессии генов, ответственных за активацию и ингибирование т-клеточного ответа у реципиентов почечного трансплантата при проведении экстракорпоральной фотохимиотерапии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2018; 63 (3): 173-178. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-173-178>

Для корреспонденции: Федулкина Вероника Андреевна, канд.мед.наук, ст.науч.сотр. хирургического отд-ния трансплантологии и диализа; e-mail: v.fedulkina@mail.ru

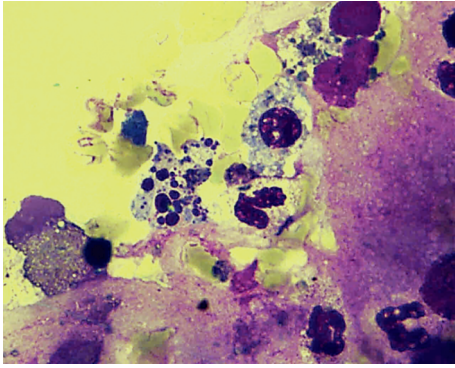


Рис. 1. Свободно выпущенная моча. Неадекватный материал: полуразрушенные, лизированные клетки.
Окраска по Лейшману. Ув. 1000.

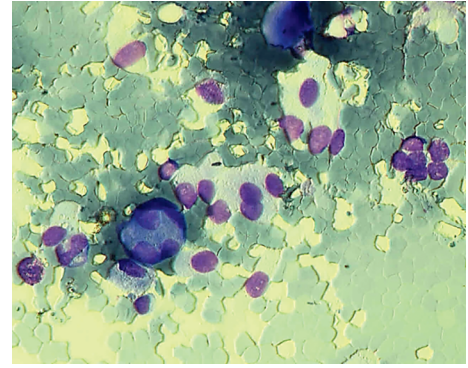


Рис. 2. Смыв с мочевого пузыря. Клетки уротелия и единичное небольшое скопление клеток LGUC.
Окраска по Лейшману. Ув. 100.

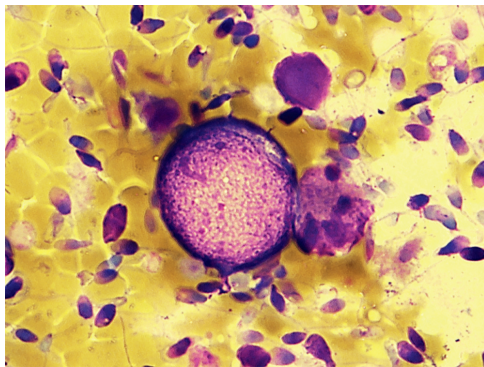


Рис. 3. Свободно выпущенная моча. Десоу-клетки -- признак манифестации полиомавируса.
Окраска по Лейшману. Ув. 100.

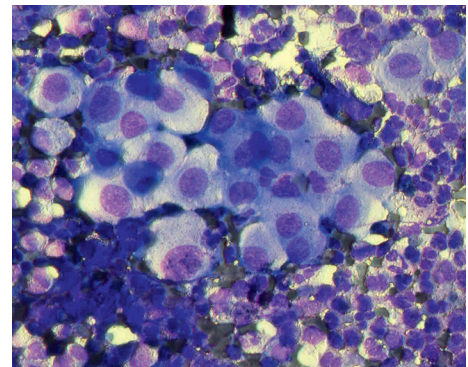


Рис. 4. Свободно выпущенная моча. Доброкачественные уротелиальные тканевые фрагменты.
Окраска по Лейшману. Ув. 100.

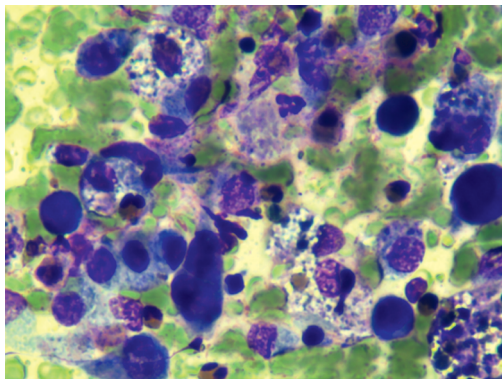


Рис. 5. Свободно выпущенная моча. Гистиоидные элементы, многоядерные гигантские клетки.
Окраска по Лейшману. Ув. 100.

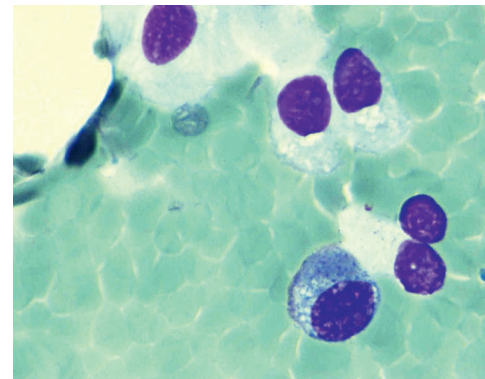


Рис. 6. Свободно выпущенная моча. Среди обилия эритроцитов единичные атипичные уротелиальные клетки (AUC).
Окраска по Лейшману. Ув. 1000.

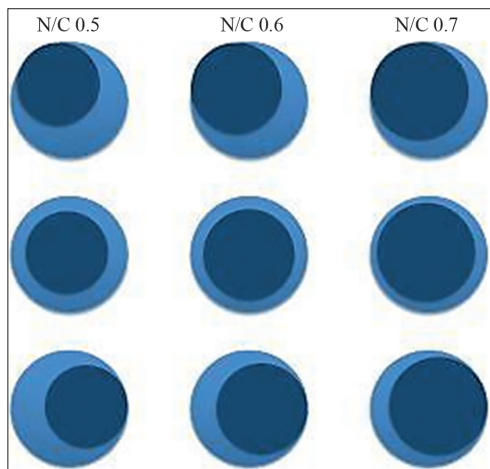


Рис. 7. Оценка ядерно-цитоплазматического соотношения в категории AUC.

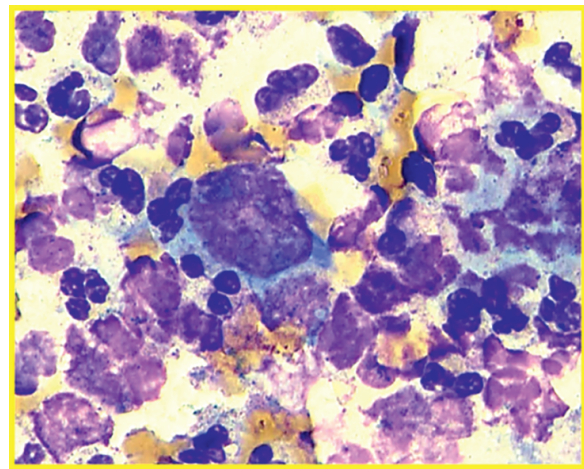


Рис. 8. Свободно выпущенная моча. Среди лейкоцитов определяются единичные атипичные уротелиальные клетки, по которым нельзя исключить уротелиальную карциному высокой степени злокачественности (AUC-H).

Окраска по Лейшману. Ув. 1000.

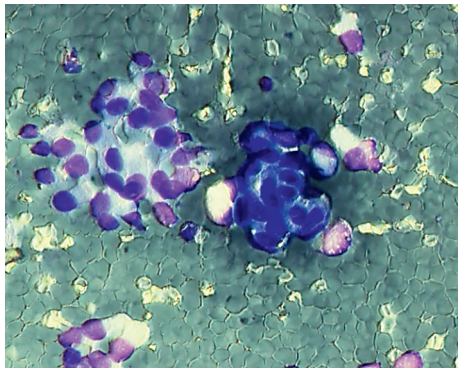


Рис. 9. Смыв с мочевого пузыря. Эритроциты, клетки уротелия и единичные небольшие скопления клеток LGUC.

Окраска по Лейшману. Ув. 200.

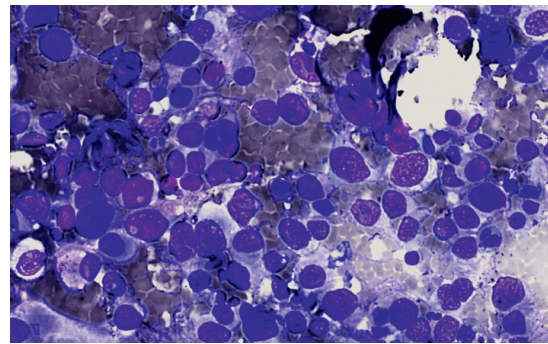


Рис. 10. Свободно выпущенная моча. Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (HGUC).

Окраска по Лейшману. Ув. 200.

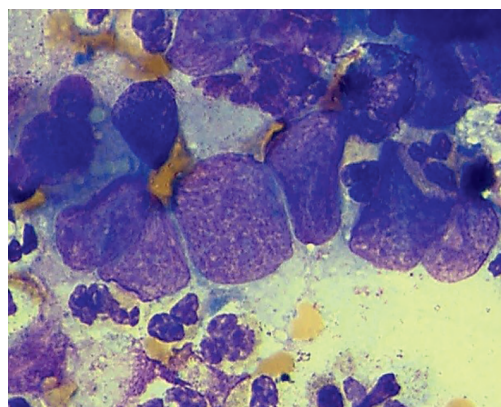


Рис. 11. Свободно выпущенная моча. Мелкоклеточный рак мочевого пузыря.

Окраска по Лейшману. Ув. 100.