

О.І. Залюбовська
Н.О. Гладких



Харківський національний
медичний університет,
Харків, Україна

Надійшла: 14.11.2020
Прийнята: 12.12.2020

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.4.95-100>

УДК 616.441-006-091.8-076.5:57.086

ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОЦИТОХІМІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ В ДООПЕРАЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ НОВОУТВОРЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Zalyubovska O.I. , Hladkykh N.O.  ✉ The feasibility of using immunocytochemical research in the preoperative diagnosis of thyroid tumors.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Thyroid cancer has long been an urgent problem of health care in Ukraine and requires both improved timely detection of the disease and increased coverage by special treatment of this category of patients to improve its results. **Objective.** Investigate the complex of immunocytochemical and ultrasound characteristics of thyroid tumors to improve diagnostic algorithms in the preanalytical stage. **Methods.** During the the research work the results of diagnostics of 60 patients with thyroid neoplasms aged 21 to 83 years who underwent fine-needle aspiration. Patients were divided into three groups according to the Bethesda System (BSRTC) classification category. The 1st group included 18 patients of category II BSRTC (Benign. Group 2 included 20 patients with category V BSRTC (Suspicious for Malignancy – SFM). And other 22 patients with category VI BSRTC (malignant tumor) formed the 3rd group). Patients of all groups underwent questionnaires, ultrasound examination with FNA, cytological and immunocytochemical examination. **Results.** There is no clear link between E-cadherin expression and neoplasia. Negative expression occurred in 36.4% of cases of metastatic lesions. This partially satisfies the requirements of timely preoperative diagnosis. That is why E-cadherin cannot be used as a separate marker. The expression of cytokeratin-19 with different degrees of intensity of cytoplasmic staining of tumor cells was determined in all studied neoplasms of V and VI category on the BSRTC scale. Strong expression of cytokeratin-19 was observed in 40.0% of cases with BSRTC-5 and 45.4% with BSRTC-6, moderate - in 50.0% and 36.4% of cases, respectively, weak - in 10.0% and 18.2%, without significant differences between groups ($p > 0.05$). At the same time, in the benign process in 55.6% of cases there was no reaction of cytokeratin-19, and in 44.4% - weak expression ($p < 0.001$ in comparison with the 2nd and 3rd groups). **Conclusion.** Benign thyroid disease (category II BSRTC) is likely to be associated with younger patients (46.6 ± 3.7 years), low serum REA (less than 0.95 ng / ml), poor thyroglobulin expression (77.8 %), negative reaction with TTF-1 (100%) and cytokeratin-19 (55.6%). Differential-prognostic markers of thyroid cancer with risk of malignancy (V category BSRTC) include elevated serum REA (0.95 ng / ml and above), the presence of a moderate reaction with antibodies to thyroglobulin (80.0%), a positive reaction - to TTF-1 (100.0%) and E-cadherin (90.0%), with moderate or strong expression of cytokeratin-19 (90.0%).


Key words: thyroid gland, carcinoma, immunocytochemical examination, fine-needle aspiration, malignancy.

Citation:

Zalyubovska OI, Hladkykh NO. [The feasibility of using immunocytochemical research in the preoperative diagnosis of thyroid tumors]. Morphologia. 2020;14(4):95-100. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.4.95-100>

 Zalyubovska O.I. 0000-0003-2165-6386

 Hladkykh N.O. 0000-0003-3966-7462

✉ gladkikh2602@icloud.com

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

Вступ

За даними Національного канцер-реєстру України у 2017 році було зареєстровано 137266 нових випадків захворювання на злоякісні новоутворення (ЗН); загальний показник захворюваності на ЗН складав 381,4 на 100 тис. населення, в тому числі 392,5 у чоловіків та 371,7 у жінок. Рак щитоподібної залози діагностується найчастіше серед злоякісних пухлин ендокринних

органів і складає в загальній структурі онкологічних захворювань 1-3%. В Україні поширеність раку ЩЗ у 2018 році становила 8,2 на 100 тис. населення, а у 2019 році – 8,3 на 100 тис. населення. Показник захворюваності на 100 тис. населення у Дніпропетровській області склав 6,7. З них 3,1 – серед чоловіків та 9,8 – серед жінок [1].

Незважаючи на те, що рівень смертності від

раку ЩЗ є відносно низьким, швидкість рецидиву або персистенції захворювання висока, що пов'язано зі збільшенням випадків недолікування пацієнтів [2].

Золотим стандартом діагностики вузлових утворень ЩЗ є тонкогілкова аспіраційна біопсія, яку виконують під ультразвуковим контролем. Ефективність діагностики при комплексному застосуванні цих методів, згідно з даними зарубіжних авторів, становить до 97 %, точність остаточного діагнозу — до 88 % [3].

Виявлення пухлин, що характеризуються доброякісним перебігом і сприятливим прогнозом, дозволяє істотно знизити кількість оперативного втручання і уникнути довічної гормональної замісної терапії [4, 5].

Таким чином, очевидно, що РЩЗ вже тривалий час залишається актуальною проблемою охорони здоров'я України та потребує як поліпшення своєчасного виявлення хвороби, так і підвищення рівня охоплення спеціальним лікуванням цієї категорії хворих задля покращення його результатів [6].

Мета – дослідити комплекс сонологічних, цитологічних та імуноцитохімічних характеристик новоутворень щитоподібної залози для вдосконалення діагностичних алгоритмів в преаналітичному етапі.

Матеріали та методи

У дослідження включено пацієнтів з новоутвореннями ЩЗ у віці від 21 до 83 років (середній вік $54,6 \pm 1,9$ років), яким була виконана тонкогілкова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) в умовах поліклініки КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова». Пацієнти були розподілені на три групи, залежно від класифікаційної категорії за Bethesda System (BSRTC). До 1-ї групи увійшли 18 пацієнтів II категорії BSRTC (Benign, доброякісні ураження), з яких 88,9% склали жінки та 11,1% чоловіки, середній вік дорівнював $46,6 \pm 3,7$ роки. До 2-ї групи включено 20 пацієнтів з V категорією BSRTC (Suspicious for Malignancy - SFM, підозра злоякісної пухлини), жіночої статі (100%) та середнім віком $58,7 \pm 3,1$ роки. І 22 пацієнти з VI категорією BSRTC (Malignant, злоякісна пухлина) сформували 3-ю групу, з яких 90,9% склали жінки та 9,1% чоловіки, середній вік – $57,4 \pm 2,4$ роки. До дослідження включені пацієнти з вперше встановленою TR-4 категорією вузлового новоутворення ЩЗ за шкалою TI-RADS (4-6 балів, підозрілі на злоякісні зміни ЩЗ). Пацієнтам всіх груп було проведено ультразвукове дослідження з ТАПБ, цитологічне та імуноцитохімічне дослідження. Цитоморфологічне дослідження проводили на пунктатах, які висушували на повітрі та фіксували метанолом протягом 5 хвилин. Після цього, дані препарати знову висушували та фарбували протягом 30 хвилин за методом Романовського, після чого

промивали у дистильованій воді, висушували та досліджували під мікроскопом. Результати цитологічного дослідження оцінювались за Bethesda System (BSRTC) з формуванням стандартного цитологічного протоколу. Для імуноцитохімічного дослідження застосовувався непрямий імунопероксидазний метод із використанням моноклональних антитіл (Dako Cytomation, Данія). Як вторинні використовували антитіла проти g-глобулінів, які мічені пероксидазою хрому (Dako Cytomation, Данія). Використовувались контрольні тести для оцінки адекватності методичної процедури. Оцінка специфічності взаємодії антитіл з тканинними антигенами відбувалась за допомогою позитивного та негативного контролю. Статистична обробка результатів проведена з використанням методів параметричної та непараметричної статистики, реалізованих у пакетах прикладних програм MDCalc statistical software та Microsoft Excel 2019 (Microsoft). Оцінка відповідності розподілу кількісних значень даних нормальному закону виконана з використанням критерію Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk test). За умов нормального закону розподілу використовували середнє арифметичне та його стандартну похибку ($M \pm m$), однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA (F) з апостеріорним порівнянням груп між собою за критерієм Tukey (HSD); в інших випадках – медіану (Me), міжквартильний розмах (25-75%), непараметричний аналіз Kruskal-Wallis ANOVA (H) з наступним Multiple Comparisons (MC). Порівняння відносних показників проводили за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2) і двостороннім точним критерієм Фішера (Fisher's Exact Test – FET). Наявність взаємозв'язку між факторами визначали за критерієм χ^2 і коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена (r). Для оцінки дискримінаційної значущості показника РЕА для прогнозування злоякісності процесу проводився ROC-аналіз з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC) та операційних характеристик (чутливість, специфічність) з 95% довірчим інтервалом (95% ДІ). Статистично значущий вважався рівень $p < 0,05$ (5%).

Результати та їх обговорення

Порівняльний аналіз досліджуваних показників (табл. 1) показав, що виділені групи вірогідно не відрізнялись між собою за статтю пацієнтів ($\chi^2=2,21$, $p>0,05$), індексом маси тіла ($F=0,25$, $p>0,05$), розмірами і площею новоутворення за даними УЗД ($H=2,30$, $p>0,05$ і $H=1,92$, $p>0,05$ відповідно). Водночас пацієнти 1-ї групи були молодші за віком як (коли) порівняти з пацієнтами інших груп ($p<0,05$ за критерієм HSD). Слід зазначити, що понад половини пацієнтів у всіх групах дослідження мали надлишкову масу тіла або ожиріння I-II ступеня (BOO3, 1997) – 55,6%; 50,0%; 72,7%, відповідно в 1-ї, 2-ї та 3-ї групах.

Загальна характеристика пацієнтів і новоутворень щитовидної залози

Показник	Групи дослідження			Відмінність між групами в цілому
	1 група (n=18)	2 група (n=20)	3 група (n=22)	
Стать, % жіноча/ чоловіча	88,9/ 11,1	100/ 0	90,9/ 9,1	$\chi^2=2,21$, $p=0,331$
Вік, роки, $M\pm m$	46,6 \pm 3,7	58,7 \pm 3,1*	57,4 \pm 2,4*	$F=4,51$, $p=0,015$
ІМТ, $кг/м^2$, $M\pm m$	28,7 \pm 1,3	27,5 \pm 1,4	27,8 \pm 0,8	$F=0,25$, $p=0,777$
Максимальний діаметр утворення, мм, Me (25-75%)	15,0 (13,0-17,0)	11,0 (10,0-20,0)	12,0 (10,0-27,0)	$H=2,30$, $p=0,316$
Площа утворення, $мм^2$, Me (25-75%)	135,0 (112,0-225,0)	106,0 (60,0-312,0)	120,0 (70,0-513,0)	$H=1,92$, $p=0,383$

Примітка: * – $p<0,05$ порівняно з 1-ю групою (за критерієм HSD).

Порівняльний аналіз даних імуноцитохімічного дослідження у пацієнтів з новоутвореннями ЩЗ дозволив визначити взаємозв'язок експресії тиреоглобуліну, тиреоїдного фактора транскрипції-1 (TTF-1), Е-кадгерину та цитокератину-19 з потенціалом злоякісності пухлини для прагматичного аспекту передопераційної діагностики. Встановлено, що у пацієнтів з BSRTC-2 (1-а група) спостерігалась слабка експресія тиреоглобуліну (прогормону ЩЗ) у 77,8% (n=14) випадків та помірна у 22,2% (n=4). У 2-й групі пацієнтів з V категорією BSRTC відзначалось підвищення інтенсивності реакції з антитілами до тиреоглобуліну: лише у 20,0% випадків (n=4) експресія була слабкою, а в 80,0% (n=16) - помірною ($p<0,001$ у порівнянні з 1-ю групою). При метастатичному ураженні ЩЗ (3-я група) висока експресія тиреоглобуліну відзначалась у 63,6% (n=14) пацієнтів, помірна – у 9,1% (n=2), слабка – у 9,1% (n=2), негативний результат отриманий у 18,2% (n=4) випадків ($p<0,001$ проти даних у 1-й

і 2-й групах) (рис. 1). Кореляційний аналіз підтверджує наявність прямого зв'язку між частотою підвищеної імуноекспресії тиреоглобуліну і потенціалом злоякісності новоутворення ЩЗ – $\chi^2=62,53$; $r=0,49$; $p<0,001$, що підкреслює прогностичне значення цього маркера для ідентифікації злоякісного процесу на передопераційному етапі. Дослідження проліферативної активності тканини ЩЗ на основі експресії білка TTF-1 показало його високу диференційно-прогностичну значущість для оцінки ризику злоякісного процесу у ЩЗ – $\chi^2=109,6$; $r=0,96$; $p<0,001$. Так, при доброякісному процесі у всіх випадках (100%) встановлено негативний статус експресії TTF-1, при підозрі на злоякісність пухлини – слабку реакцію (+) у 100% пацієнтів ($p<0,001$), при метастатичному ураженні – у 18,2% випадків сильну експресію (+++), у 72,7% – помірну (++) у 9,1% – слабку ($p<0,001$ у порівнянні з попередніми групами).

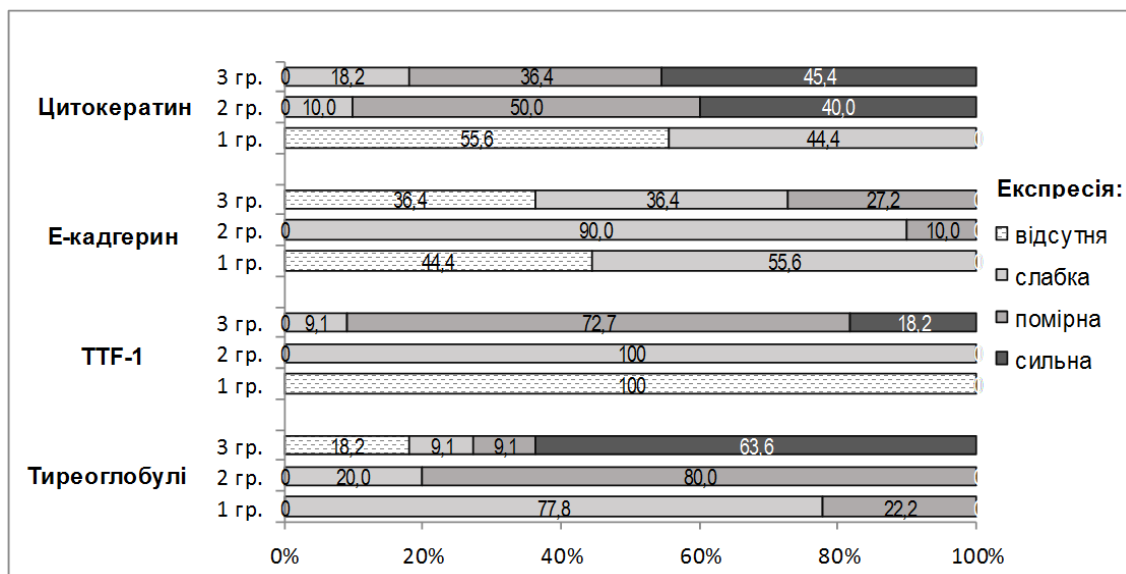


Рис. 1. Частота експресії тиреоглобуліну, TTF-1, Е-кадгерину та цитокератину-19 різної інтенсивності в клітинах новоутворень щитоподібної залози з різною класифікаційною категорією за BSRTC.

Дослідження реакції Е-кадгерину, який функціонує як протипухлинний супресор (антионкоген), у досліджуваних зразках новоутворень ЩЗ продемонструвало неоднозначні результати (рис. 1). При доброякісному характері новоутворення ЩЗ (1-а група) було визначено пригнічення експресії Е-кадгерину: у 44,4% випадків експресія була відсутня, у 55,6% – відмічена слабка реакція. Наявність позитивної реакції Е-кадгерину відзначена в усіх біоптатах (100%) з підозрою на злоякісне новоутворення (2-а група), в тому числі слабка експресія спостерігалась у 90,0% випадків, помірної реакція – в 10,0% ($p < 0,001$ у порівнянні з доброякісним ураженням). Водночас встановлено відсутність чіткого зв'язку експресії Е-кадгерину з неоплазією. Негативна експресія мала місце у 36,4% випадків метастатичного ураження ЩЗ, слабка реакція – у 36,4%, помірної реакція – у 27,2% ($p = 0,053$ і $p = 0,001$ у порівнянні з 1-ю і 2-ю групою відповідно). Це частково задовольняє вимогам своєчасної передопераційної діагностики. Саме тому Е-кадгерин не може бути використаний як окремий маркер. На протипагу попередньому маркеру, експресія цитокератину-19 з різним ступенем інтенсивності цитоплазматичного забарвлення пухлинних клітин визначалась у всіх досліджуваних новоутвореннях V і VI категорії за шкалою BSRTC. Сильна експресія цитокератину-19 відзначалась в 40,0% випадків при BSRTC-5 і 45,4% при BSRTC-6, помірної – у 50,0% і 36,4% випадків, відповідно, слабка – в 10,0% і 18,2%, без вірогідних відмінностей між групами ($p > 0,05$). Водночас при доброякісному процесі в 55,6% випадків відзначена відсутність реакції цитокератину-19, а в 44,4% – слабка експресія ($p < 0,001$ у порівнянні з 2-ю і 3-ю групами). Отже, на пункційному матеріалі з ЩЗ цитокератин-19 є перспективним маркером для ідентифікації злоякісного процесу.

Висновки

Проведені нами комплексні дослідження пацієнтів з новоутвореннями ЩЗ дозволяють

вказати, що імуноцитохімічна діагностика відіграє ключову роль для оцінки злоякісного потенціалу новоутворення на передопераційному етапі. Доброякісний процес у ЩЗ (II категорія BSRTC) вірогідно асоціюється з більш молодшим віком пацієнтів ($46,6 \pm 3,7$ років), слабкою експресією до тиреоглобуліну (77,8%), негативною реакцією з TTF-1 (100%) та цитокератином-19 (55,6%). До диференційно-прогностичних маркерів новоутворення ЩЗ з ризиком малігнізації (V категорія BSRTC) віднесено: наявність помірної реакції з антитілами до тиреоглобуліну (80,0%), позитивної реакції – до TTF-1 (100,0%) та Е-кадгерину (90,0%), з помірною або сильною експресією цитокератину-19 (90,0%). Статистично значущими маркерами злоякісного ураження ЩЗ (VI категорія BSRTC) визначено: наявність шкідливих факторів на роботі (45,5%), тютюнопаління (27,3%), наявність сильної цитоплазматичної експресії тиреоглобуліну (63,6%), помірної або сильної експресії TTF-1 (90,9%) та цитокератину-19 (81,8%). Таким чином, найбільш доцільним та практично значущим для передопераційної діагностики новоутворень ЩЗ є комплекс декількох діагностичних методів, які проводяться в умовах одного лікувального закладу — ультразвукове дослідження з ТАПБ, цитоморфологічне, імуноцитохімічне дослідження при первинному скринінгу.

Перспективи подальших розробок полягають у комбінації методів доопераційної діагностики новоутворень щитоподібної залози з оптимізацією діагностичного алгоритму.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Роботу виконано згідно з науковою тематикою «Дослідження лабораторних критеріїв патологічних, компенсаторних, адаптаційних реакцій і процесів в організмі людини з метою оптимізації алгоритмів діагностики».

Літературні джерела

References

1. Fedorenko ZP, Michailovich YY, Goulak LO. [Mortality and mortality from Malignant neoplasms. State of oncological care to the population of Ukraine in 2017-2018]. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine. 2019;20(2020):6. Ukrainian.
2. Voloshyn OI, Prysiazniuk IV, Voloshyna LO, Pankiv IV. Contemporary environmental pollutants and their negative effects on the thyroid gland. Mizhnarodnij endokrinologichnij zhurnal. 2019;15(7):62-8. Ukrainian DOI: 10.22141/2224-0721.15.7.2019.186060.
3. Horvath L, Kraft M. Evaluation of ultrasound and fine-needle aspiration in the assessment of head and neck lesions. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019;276:2903-11. DOI: 10.1007/s00405-019-05552-z
4. Amendoeira I, Maia T, Sobrinho-Simões M. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. Endocr Relat Cancer. 2018 Feb 9. pii: ERC-17-0513.
5. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). PathologyOutlines.com website.

<http://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidglandNIFTP.html>.

6. Fedorenko ZP, Michailovich YY, Goulak LO. [Characteristics of the oncoepidemiological

process and the state of organization of anti-cancer control in Ukraine in 2018-2019]. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine 2019;21(21):13. Ukrainian.

Залюбовська О.І., Гладких Н.О. Доцільність використання імуноцитохімічного дослідження в доопераційній діагностиці новоутворень щитоподібної залози.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Рак щитоподібної залози вже тривалий час залишається актуальною проблемою охорони здоров'я України та потребує як поліпшення своєчасного виявлення хвороби, так і підвищення рівня охоплення спеціальним лікуванням цієї категорії хворих задля покращення його результатів. **Мета** - дослідити комплекс імуноцитохімічних та сонологічних характеристик новоутворень щитоподібної залози для вдосконалення діагностичних алгоритмів в преаналітичному етапі. **Методи.** У дослідження включено пацієнтів з новоутвореннями ЩЗ у віці від 21 до 83 років, яким була виконана тонкогольова аспіраційна пункційна біопсія. Пацієнти були розподілені на три групи, залежно від класифікаційної категорії за Bethesda System (BSRTC). До 1-ї групи увійшли 18 пацієнтів II категорії BSRTC (Benign). До 2-ї групи включено 20 пацієнтів з V категорією BSRTC (Suspicious for Malignancy) та 22 пацієнти з VI категорією BSRTC (Malignant) сформували 3-ю групу. Пацієнтам всіх груп було проведено анкетування, ультразвукове дослідження з ТАПБ, цитологічне та імуноцитохімічне дослідження. **Результати.** Встановлено відсутність чіткого зв'язку експресії Е-кадгерину з неоплазією. Негативна експресія мала місце у 36,4% випадків метастатичного ураження. Це частково задовольняє вимогам своєчасної передопераційної діагностики. Саме тому Е-кадгерин не може бути використаний як окремий маркер. Експресія цитокератину-19 з різним ступенем інтенсивності цитоплазматичного забарвлювання пухлинних клітин визначалася у всіх досліджуваних новоутвореннях V і VI категорії за шкалою BSRTC. Сильна експресія цитокератину-19 відзначалась в 40,0% випадків при BSRTC-5 і 45,4% при BSRTC-6, помірною – у 50,0% і 36,4% випадків, відповідно, слабка – в 10,0% і 18,2%, без вірогідних відмінностей між групами ($p > 0,05$). Водночас при доброякісному процесі в 55,6% випадків відзначена відсутність реакції цитокератину-19, а в 44,4% – слабка експресія ($p < 0,001$ у порівнянні з 2-ю і 3-ю групами). **Висновки.** Доброякісний процес у ЩЗ (II категорія BSRTC) вірогідно асоціюється зі слабкою експресією до тиреоглобуліну (77,8%), негативною реакцією з ТТФ-1 (100%) та цитокератином-19 (55,6%). До диференційно-прогностичних маркерів новоутворення ЩЗ з ризиком малігнізації (V категорія BSRTC) віднесено: наявність помірної реакції з антитілами до тиреоглобуліну (80,0%), позитивної реакції – до ТТФ-1 (100,0%) та Е-кадгерину (90,0%), з помірною або сильною експресією цитокератину-19 (90,0%). Статистично значущими маркерами злоякісного ураження ЩЗ (VI категорія BSRTC) визначено: наявність шкідливих факторів на роботі (45,5%), тютюнопаління (27,3%), наявність сильної цитоплазматичної експресії тиреоглобуліну (63,6%), помірної або сильної експресії ТТФ-1 (90,9%) та цитокератину-19 (81,8%).

Ключові слова: щитоподібна залоза, карцинома, імуноцитохімічне дослідження, тонкогольова аспіраційна пункційна біопсія, малігнізація.

Залюбовская О.И., Гладких Н.А. Целесообразность использования иммуноцитохимического исследования в дооперационной диагностике новообразований щитовидной железы.

РЕФЕРАТ. Актуальность. Рак щитовидной железы уже длительное время остается актуальной проблемой здравоохранения Украины и требует, как улучшение своевременного выявления болезни, так и повышение уровня охвата специальным лечением этой категории больных для улучшения его результатов. **Цель** - исследовать иммуноцитохимические характеристики новообразований щитовидной железы для усовершенствования диагностических алгоритмов в преаналитическом этапе. **Методы.** В исследование включено пациентов с новообразованиями щитовидной железы в возрасте от 21 до 83 лет, которым была выполнена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от классификационной категории по Bethesda System (BSRTC). В 1-ю группу вошли 18 пациентов II категории BSRTC (Benign). Во 2-ю группу включены 20 пациентов с V категории BSRTC (Suspicious for Malignancy) и 22 пациента с VI категорией BSRTC (Malignant) сформировали третью группу. Пациентам всех групп было проведено анкетирование, ультразвуковое исследование с ТАПБ, цитологическое и иммуноцитохимическое исследование. **Результаты.** Установлено отсутствие четкой связи экспрессии Е-кадгерину с неоплазией. Отрицательная экспрессия имела место в 36,4% случаев метастатического поражения. Это частично удовлетворяет требованиям своевременной предоперационной диагностики. Именно поэтому Е-кадгерин не может быть использован как отдельный маркер. Экспрессия цитокератина-19 с разной степенью интенсивности цитоплазматического окрашивания опу-

холевых клеток определялась во всех исследуемых новообразованиях V и VI категории по шкале BSRTC. Сильная экспрессия цитокератина-19 отличалась в 40,0% случаев при BSRTC-5 и 45,4% при BSRTC-6, умеренная - у 50,0% и 36,4% случаев, соответственно, слабая - в 10,0% и 18,2%, без достоверных различий между группами ($p > 0,05$). в то же время при доброкачественном процессе в 55,6% случаев от предназначенная отсутствие реакции цитокератина-19, а в 44,4% - слабая экспрессия ($p < 0,001$ по сравнению со 2-й и третьей группами). **Выводы.** Доброкачественный процесс в ЩЖ (II категория BSRTC) достоверно ассоциируется со слабой экспрессией к тиреоглобулину (77,8%), негативной реакцией со TTF-1 (100%) и цитокератины-19 (55,6%). К дифференциально-прогностическим маркерам новообразования щитовидной железы с риском малигнизации (V категория BSRTC) отнесены: наличие умеренной реакции с антителами к тиреоглобулину (80,0%), положительной реакции - до TTF-1 (100,0%) и Е-кадгерину (90 0%), с умеренной или сильной экспрессией цитокератина-19 (90,0%). Статистически значимыми маркерами злокачественного поражения щитовидной железы (VI категория BSRTC) определено: наличие вредных факторов на работе (45,5%), курение (27,3%), наличие сильной цитоплазматической экспрессии тиреоглобулина (63,6%), умеренной или сильной экспрессии TTF 1 (90,9%) и цитокератина-19 (81,8%).

Ключевые слова: щитовидная железа, карцинома, иммуноцитохимическое исследование, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, малигнизация.