

# СОВРЕМЕННАЯ БИОПСИЙНО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Д.м.н. В.В. ГРИГОРОВСКИЙ

*Институт травматологии и ортопедии АМН Украины, Киев*

**Показаны принципы, технические особенности и диагностические возможности современных биопсийно-гистологических исследований. Сделан вывод о решающем значении результатов патогистологического метода при многих формах травматологической и онкологической ортопедической патологии, обсуждаются методические подходы к оптимизации биопсийно-морфологической диагностики.**

В современной травматологии и ортопедии, включая онкологическую ортопедию, биопсийно-гистологическая диагностика приобретает все большее, и не только диагностическое, но и прогностическое, значение. Если в последние два десятилетия аутопсийный метод в работе патологоанатомов постепенно утрачивает значение, то объемы биопсийных исследований во всех странах и во всех соответствующих медицинских специальностях увеличиваются, а сами исследования усложняются и совершенствуются [1; 2].

По данным ИТО АМН Украины, в 1998–2002 гг. годовое число биопсийно-гистологических исследований в год возросло по сравнению с началом 90-х годов более чем вдвое, значительно увеличилось также количество изучаемых объектов (блоков), абсолютное и относительное число диагнозов опухолей, опухолеподобных поражений (ОПП) костей и специфических воспалительных процессов, традиционно относимых к самым сложным. Из года в год остается стабильным (на уровне 20–25% от числа всех гистобиопсий) доля патоморфологических заключений, имеющих решающее диагностическое значение, т.е. значительно изменяющих либо существенно дополняющих клинический диагноз, указанный в направлении на гистологическое исследование.

Принципы, показания и технические приемы выполнения биопсийно-диагностического исследования достаточно полно разработаны для всех органов и тканей человеческого организма. Гистологические и цитологические исследования хотя и уступают по частоте назначения общеклиническим, иммунологическим, микробиологическим и биохимическим методам и выполняются не у каждого больного, но, обладая огромной диагностической информативностью, порой способны оказывать решающее влияние на тактику лечебного процесса, а значит, и на судьбу больного [3]. По сравнению с общехирургической клиникой, гинекологией, урологией, клинической онкологией и некоторыми другими специальностями биопсийные исследования в ортопедии-травматологии выполняются реже. Однако это не умаляет их значения в тех случаях, когда биопсия настоятельно необходима, и, по нашему мнению, именно эпизодичность выполненных биопсий может негативно отразиться на соответствующих практических навыках оперирующего врача и патогистолога.

Цель настоящей работы — с позиций современного состояния и запросов ортопедии, травматологии, онкологической ортопедии и патологической анатомии обсудить ряд важных аспектов клинико-биопсийной диагностики патологии опорно-двигательного аппарата, имеющих большое практическое значение.

**Определение и классификация биопсий.** Биопсия — иссечение (или изъятие другим способом) каких-либо тканей из живого организма с последующим морфологическим исследованием удаленного материала с целью определения характера патологического процесса (диагностическая биопсия) [1; 4]. В более широком смысле любая хирургическая операция с удалением фрагментов тканей, части или целого органа рассматривается как биопсия, так как предполагается обязательное выполнение морфологического исследования. Поэтому в нашем представлении изучение любых клеток, тканей и патологических образований, изъятых из живого организма, независимо от размеров объекта, с конечной целью установить нозологию поражения либо характер патологического процесса, следует рассматривать как биопсийно-морфологическое исследование.

Биопсии можно классифицировать в различных аспектах:

1. Уровневый аспект: органобиопсия, гистобиопсия, цитобиопсия.
2. Хирургический аспект:
  - эксцизионная биопсия — исследование полностью удаленного патологического образования (органобиопсия или гистобиопсия);
  - инцизионная биопсия — исследование фрагментов патологического образования (гистобиопсия);
  - трепанобиопсия (гистобиопсия);
  - троакарная биопсия (гистобиопсия или цитобиопсия);
  - тонкоигловая пункционная биопсия (цитобиопсия);
  - тонкоигловая пункционно-аспирационная биопсия (цитобиопсия);
  - соскобы патологически измененной ткани (цитобиопсия).
3. Целевой аспект:
  - диагностическая, в том числе экспресс-диагностическая биопсия;
  - лечебно-диагностическая биопсия.

Во многих случаях биопсийное исследование является по существу лечебно-диагностическим, так как хирургическое вмешательство по изъятию патологически измененных тканей первоначально преследует цель удалить патологический очаг в пределах здоровых тканей. У части же больных (преимущественно при инфильтративно растущих опухолях) определить границы патологического очага на операции весьма затруднительно, к тому же к моменту биопсии уже могут выявляться метастазы, в связи с чем радикальное иссечение опухоли откладывается на период проведения адьювантной терапии.

**Показания и противопоказания к биопсийно-диагностическому исследованию тканей опорно-двигательного аппарата.** Зачем, когда и какое именно биопсийное исследование надо назначать?

Так как биопсийно-морфологическое исследование всегда является частью диагностически-лечебного процесса в ортопедии, прежде всего следует руководствоваться заключениями специалистов по визуализирующим методам исследования, сделанными в результате анализа рентгенограмм, компьютерных томограмм, магниторезонансных томограмм, сонограмм; и в то же время необходимо учитывать клинические данные: давность заболевания, темпы развития патологического процесса, консистенцию патологической ткани, ее границы и т.п. Так, в соответствии с известными вариантами клинического поведения новообразования выделяют поражения с латентным, активным, агрессивным течением, низкой и высокой степени злокачественности [5].

С точки зрения клинико-ситуационной можно выделить абсолютные и относительные показания к проведению биопсийно-морфологического исследования.

Абсолютные показания:

1. Подозрение на наличие опухоли высокой или низкой степени злокачественности.
2. Подозрение на наличие доброкачественной опухоли или опухолеподобного поражения с активным или агрессивным клиническим течением.
3. Подозрение на наличие специфического воспалительного процесса.

Относительные показания:

1. Подозрение на наличие опухоли или опухолеподобного поражения с латентным клиническим течением.
2. Подозрение на атипично протекающий банальный воспалительный процесс, последствия местного нарушения кровообращения или другие неопухолевые процессы.
3. Подозрение на системное поражения костной ткани — показание для илиобиопсии гребня подвздошной кости [6; 7].

Круг противопоказаний к диагностической биопсии в настоящее время предельно сужен, особенно для применения ручного трепана малого диаметра. В зарубежной литературе упоминают как относительное противопоказание лишь кровотоочивость у больных с различными гематологическими расстройствами, указывая при этом, что на фоне соответствующей терапии трепанобиопсия все же допустима [8].

Сроки выполнения биопсии в большинстве случаев определяются клиницистом — ортопедом или онкологом, желательно по согласованию с радиологом и патоморфологом, и зависят от клинико-радиологических данных конкретного случая. И хотя у каждого пациента имеются индивидуальные особенности, при наличии абсолютных показаний откладывать диагностическую биопсию нельзя. Если клинико-радиологические данные свидетельствуют о наличии опухоли низкой либо высокой степени злокачественности, биопсия должна быть диагностической (инцизионной), так как предусматривает предоперационную химиотерапию или облучение. При опухолях или ОПП с активным или агрессивным течением [5] и тем более при относительных показаниях можно ставить вопрос о лечебно-диагностической биопсии, поскольку основной метод лечения при этом — хирургический, предусматривающий радикальное удаление патологического очага в пределах здоровых тканей с последующим тщательным гистологическим исследованием резецированных тканей.

**Особенности отдельных видов биопсии тканей при ОПП.** В последнее десятилетие в США и других странах активно обсуждается вопрос о возможности более частого применения тонкоигольной пункционно-аспирационной биопсии при патологии опорно-двигательного аппарата [9; 10]. При такой биопсии почти всегда выполняется цитологическое, а не гистологическое исследование. Во многих случаях цитологическое исследование представляется допустимым: оно технически намного проще, часто выполняется ортопедами, травматологами, онкологами, радиологами непосредственно на амбулаторном приеме без общего наркоза и других условий настоящей операции, которые неизбежны при открытой биопсии; кроме того, оно намного выгоднее экономически [9]. Сопоставление результатов цитологического исследования с гистологическими заключениями о патологии костей иногда обнаруживает довольно высокие параметры чувствительности и специфичности этого метода, достигающие 92–96% [11]. Однако в других работах цитологов приводятся менее оптимистичные данные: 78–85% совпадений цитологического и гистологического диагнозов при опухолях костей и мягких тканей [9; 12], что, по нашему мнению, совершенно неудовлетворительно. Наименее информативен цитологический метод при необходимости дифференцировать опухоли низкой степени злокачественности, доброкачественные опухоли и ОПП. Поэтому нам представляется, что тонкоигольная цитобиопсия может применяться как один из методов выделения групп риска, т.е. стратификации больных, и заключение по результатам цитологического исследования во многих случаях не является окончательным, а требует гистологического подтверждения.

В интересах повышения информативности биопсийно-гистологического исследования врач, берущий образец ткани, должен обеспечить его максимальную репрезентативность и сохранность. Кроме того, чем крупнее по размерам патологический очаг в кости, тем больше должен быть суммарный объем ткани биоптата, это следует из представлений о значитель-

ной тканевой гетерогенности крупных патологических очагов [13; 14].

Положение о необходимости иссечения достаточно большого объема биоптата иногда вызывает возражения, так как существует мнение об опасности ускорения диссеминации, отдаленных метастазов и сокращения продолжительности жизни онкобольных после операционной травмы опухолевой ткани. Однако известные нам работы последних десятилетий не подтвердили пессимистических предположений [15; 16]. Поэтому, подытоживая сказанное, отметим, что важность постановки нозологического диагноза при патологии опорно-двигательного аппарата диктует необходимость получения адекватно большого биоптата: при троакарной или трепановой биопсии — трех-четырёх столбиков ткани, взятых из одного разреза — насквозь через весь очаг в разных направлениях.

Важнейшим моментом, о котором, к сожалению, при выполнении биопсии забывают даже в специализированных учреждениях, является микробиологическое исследование удаленных тканей. Инфекционный воспалительный процесс в тканях кости довольно часто создает дифференциально-диагностическую дилемму с опухолями и ОПП, особенно у детей, и в тех случаях, когда подозрение на опухоль гистологически не подтверждается, а выявляется какая-то форма «атипичного» остеомиелита, отсутствие данных о возбудителе сильно ограничивает возможности этиотропного лечения инфекционного процесса [17].

Экспресс-биопсийные исследования, когда в ходе операции необходимо определить объем резекции и убедиться в полноте удаления опухолевой ткани, сохраняют свое значение и при костной патологии. Это бывает необходимо прежде всего при технически сложных хирургических доступах, например при патологических очагах в костях позвоночника, таза, области тазобедренного сустава, плечевого сустава и т.п. Однако наш опыт свидетельствует, что в силу особенностей обработки и изучения препаратов (замораживание тканей без декальцинации, проводки и заливки материала, вызывающее грубые деформации структур, потерю элементов срезов при окраске) примерно в 20–25% случаев экспресс-биопсия может привести к неточному диагнозу. Некоторые костные опухоли и ОПП имеют весьма сходную гистологическую картину, разобраться в которой удается лишь при исследовании высококачественных препаратов из срезов тканей, залитых в блоки, и то если тщательно исследовать много полей зрения микроскопа, так что 5–10 мин, отводимых гистологу на экспресс-диагностику, бывает явно недостаточно. Естественно, что иногда патолог по «замороженным» срезам высказывает предположительный диагноз, который после исследования «залитых» срезов бывает вынужден уточнять или изменять.

**Заключение врача-гистолога по результатам биопсийно-морфологического исследования и его трактовка врачом-клиницистом.** Выносимое патологом в результате биопсийно-гистологического исследования заключение должно трактоваться клиницистом с позиций глубокого понимания сущности происходящих в очаге патологических изменений, с учетом локальных, топографических особенностей, динамики

патологических процессов, а также возможностей и ограничений вида биопсии, применявшегося в каждом конкретном случае. Чисто схематически можно выделить несколько вариантов заключения патогистолога по результатам биопсийного исследования:

1. Заключение нозологическое, отражающее максимальную степень информативности биопсийного материала, которая позволяет уверенно идентифицировать нозологическую принадлежность поражения. В большинстве случаев это относится к опухолям либо к ОПП, имеющим достаточную качественную тканевую определенность и относительно однородную структуру.

2. Заключение, устанавливающее общепатологический процесс, например банальное воспаление, специфическое воспаление, ишемический некроз (инфаркт) кости и костного мозга, регенерацию и перестройку костной ткани, опухоль, ОПП. Если исследуемые биоптаты недостаточно репрезентативны и не всегда отражают особенности этиологии, патогенеза, топографии поражения, биопсийный метод может помочь в уточнении характеристик общепатологического процесса. При этом патолог вправе указать в заключении ряд нозологических форм либо процессов, которые он предполагает у больного.

3. Заключение, устанавливающее тканевый состав патологического очага и на основании этого позволяющее до некоторой степени, косвенно судить о характере и динамике патологического процесса. Такого рода заключения клиницист чаще всего получает в случаях взятия недостаточно репрезентативного материала, что должно расцениваться как неудача.

4. Заключение о неинформативности биоптата. В ряде случаев неадекватно выполненной биопсии патолог не в состоянии судить ни о чем более, как об имевшей место интервенции врача в ткань того или иного органа.

**Современные методические возможности и приложения биопсийно-гистологических исследований.** В патологии всех органов и систем, в том числе опорно-двигательного аппарата, есть небольшая часть труднодиагностируемых нозологий и процессов. Даже опытные гистологи оказываются в затруднении при некоторых мелко-круглоклеточных саркомах, поражениях с веретеновидной структурой ткани, миксоидных изменениях, солидных эпителиальных опухолях и т.п. [8]. В таких случаях патологи традиционно прибегали к экспертным оценкам или суждениям, что так или иначе давало искомый диагностический результат, однако разной степени достоверности. Не отбрасывая ценный опыт предшествующих поколений исследователей, современная патоморфологическая диагностика все же опирается не столько на авторитетные мнения, сколько на твердо установленные доказательства, результаты и обобщения данных аналитических, особенно количественных, методов, что отражает стремление к хорошо обоснованным заключениям [2].

В последние два десятилетия во всех областях патологии активно внедряются методы, позволяющие, наряду с анализом структурных особенностей ткани, установить некоторые важные детали, раскрывающие их гистогенез, т.е. их клеточно-тканевое происхождение.

ние, степень пролиферативной активности, реакцию на некоторые воздействия, проявления агрессивного поведения и т.п. [18]. Все эти методы наиболее адекватно можно было бы определить как «функционально-информативные».

Из методов, внедрение которых позволяет существенно оптимизировать диагностический процесс в ортопедической онкопатологии, наибольшего внимания заслуживают гистохимический, иммуногистохимический и некоторые морфометрические методы. Остановимся на их принципах и возможностях.

Пожалуй, наиболее «старые», хотя и до сих пор используемые, — методы гистохимические, включая гистоэнзимологические. Из методик, имеющих определенное диагностическое значение и сохраняющих актуальность для патогистолога, можно назвать следующие.

1. ШИК-реакция (окрашивание реактивом Шиффа после окисления субстрата йодной кислотой, с контролем амилазой). Положительная ШИК-реакция в круглоклеточных костно-мозговых опухолях, снимаемая амилазой, свидетельствует о наличии гликогена в цитоплазме — признак, характерный для саркомы Юинга в отличие от злокачественной лимфомы [13].

2. Окрашивание липидов суданом. Внутриклеточные скопления простых и сложных липидов встречаются в опухолях и ОПП гистиоцитарной природы — ГКО, фиброзные гистиоцитомы, метафизарный фиброзный дефект, костные кисты, эозинофильная гранулема [8].

3. Окрашивание нейтральных мукополисахаридов и гликозаминогликанов. Дифференцированное окрашивание матрикса хрящевых и миксоидных опухолей костей и мягких тканей альциановым синим при различных рН среды способствует их идентификации [2; 19].

4. Выявление активности некоторых ферментов: миофосфоорилазы, сукцинатдегидрогеназы (СДГ), НАД-Н-дегидрогеназы, АТФазы при различных рН инкубации. Различия выявляемой в свежемороженых срезах активности таких ферментов, как миофосфоорилаза, СДГ и АТФаза (при различных рН среды) в скелетно-мышечных волокнах позволяют идентифицировать миоциты I, IIА, IIВ, IIС типов, количество, соотношение и распределение которых в срезе характерно для определенных видов миопатий [2].

5. Выявление активности щелочной и кислой фосфатаз, способствующее дифференцировке поражений остеогенной и моноцитарно-макрофагальной природы [4; 8; 19]. И все же гистохимические и гистоэнзимологические методы, как видится с современных позиций, часто не могут в силу недостаточной специфичности обеспечить нозологический диагноз и лишь изредка свидетельствуют о клинических особенностях поражения [2].

Метод иммуногистохимии (ИГХ) позволяет в гистологических срезах обнаруживать клетки

и межклеточное вещество по наличию специфических антигенных детерминант посредством специфических поликлональных и моноклональных антител; последние, в свою очередь, распознаются в ткани путем окрашивания в реакции с видоспецифическими антителами — это так называемые тест-системы [20]. Данный метод существенно расширил возможности идентификации клеток опухолей, обладающих антигенными маркерами определенного гистогенеза, а также других свойств: параметров пролиферативной активности, степени опухолевой прогрессии, признаков агрессивного поведения, включая метастазирование, чувствительности опухоли к химиотерапии и т.п. [14; 18]. В настоящее время известны сотни различных клеточных и матричных антигенов, маркеров тканей (для тканей опорно-двигательного аппарата — десятки), к которым имеются коммерческие препараты антител [18]. Несколькими упрощая, можно сказать, что ИГХ-метод (чувствительность и специфичность современных методик колеблется от 90 до 100%) позволяет не только установить гистогенетическую принадлежность трудноидентифицируемой опухоли или ОПП, но и в известной степени охарактеризовать ее свойства, что имеет значение для прогноза заболевания, стратификации контингентов больных, коррекции лечения [18; 20; 21]. Следует отметить, что ИГХ-метод способствует расширению возможностей цитологической идентификации опухолей, приближающейся по эффективности к методу гистологическому [22].

Определенную роль в дифференциальной гистологической диагностике опухолей костей играют количественно-морфологические, или морфометрические, методы, среди которых весьма условно выделяют проточную цитометрию и компьютерный анализ изображений [2]. Оба метода имеют свою диагностическую нишу, преимущества и недостатки, область максимальной информативности и позволяют судить о степени гетерогенности популяции опухолевых клеток на основе результатов анализа плоидности, что определяется по размерным либо оптическим характеристикам изображений опухолевых клеток [23].

В целом наш почти тридцатилетний опыт в области биопсийно-морфологической диагностики патологии опорно-двигательного аппарата свидетельствует о чрезвычайной теоретической и практической важности данного направления исследований. Потребность обеспечения должного методологического и кадрового уровня этого профиля специальности «Патологическая анатомия» диктует необходимость хотя бы периодического совершенствования методически-технологической и аппаратной оснащенности соответствующих отделов и лабораторий, которые традиционно выполняют ответственные научно-практические функции в ортопедии, травматологии, детской хирургии, онкологии опорно-двигательного аппарата.

#### Литература

1. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. — М: Ньюдиамед, 2002. — Т. 1. — 280 с.
2. Anderson's pathol. / Ed. I. Damjanov, J. Linder. — 10<sup>th</sup> ed. — St. Louis: Mosby, 1996. — Vol. 1, 2. — 2905 p.
3. Remmele W. Grundlagen der diagnostischen pathologie an biopsie und operationspraeparat // Pathologie / Hrsg W. Remmele. 2. Aufl. — Berlin: Springer, 1999. — B. 1. — S. 25–49.
4. Frisch B., Bartl R. Biopsy interpretation of bone and bone marrow. — London: Arnold, 1999. — 367 p.

5. Хирургия сарком мягких тканей и костей / Под ред. П.Х. Шугабейкера, М.М. Малауэра.— М.: Медицина, 1996.— 439 с.
6. *Meunier P.J.* Гистоморфометрия кости // Риггз Б.Л., Мелтон III Л. Дж. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение: Пер. с англ.— С.Пб.: Бином, Невский диалект, 2000.— С. 321–344.
7. *Дедух Н.В.* Морфологический анализ биоптатов костной ткани // Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца.— Харьков: Золотые страницы, 2002.— С. 108–114.
8. *Schajowicz F.* Tumors and tumorlike lesions of bone. Pathology, radiology and treatment.— Berlin: Springer, 1994.— 649 p.
9. Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors / M.C. Skrzynski, J.S. Biermann, A. Montag, M.A. Simon // *J. Bone and Joint Surg.*— 1996.— Vol. 78-A, 5.— P. 644–649.
10. *Mankin H.J., Mankin C.J., Simon M.A.* The hazards of the biopsy, revisited // *Ibid.*— P. 656–663.
11. Результаты цитологической диагностики опухолей костей / В.И. Новик, Л.А.Красильникова, В.А. Кочнев и др. // *Вопр. онкол.*— 1999.— Т. 45, 6.— С. 685–689.
12. Состояние и актуальные вопросы организации цитологических исследований в онкологии / В.И. Лобода, Н.В. Собко, Л.И. Воробьева, П.И. Олейниченко // *Лаб. диагностика.*— 1999.— 1.— С. 35–39.
13. *Unni K.K.* Dahlin's bone tumors.— 5<sup>th</sup> ed.— Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.— 470 p.
14. *Dorfman H.D., Czerniak B.* Bone tumors.— St. Louis: Mosby, 1998.— 1261 p.
15. The effect of biopsy on survival of patients with osteosarcoma / L.-A. Brostrom, M.A. Harris, M.A. Simon et al.// *J. Bone and Joint Surg.*— 1979.— Vol. 61-B, 2.— P. 209–212.
16. *Eriksson O., Hagmor B., Ryd W.* Effect of Fine-Needle aspiration and other biopsy procedures on tumor dissemination in mice. // *Cancer.*— 1984.— Vol. 54, 1.— P. 73–78.
17. Study of osteomyelitis: utility of combined histologic and microbiologic evaluation of percutaneous biopsy samples / L.M. White, M.E. Schweitzer, D.M. Deely, F. Gannon // *Radiol.*— 1995.— Vol. 197, 3.— P. 840–842.
18. *Соловьев Ю.Н.* Опухоли костей: классификация, номенклатура, проблемы диагностики // *Арх. патол.*— 2003.— 5.— С. 3–6.
19. *Inwards C.Y., Unni K.K.* Bone tumors // *Diagnostic surgical pathology* / Ed. S.S.Sternberg.— 3<sup>rd</sup> ed.— Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.— Vol. 1.— P. 263–315.
20. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина.— 2-е изд.— Казань, 2000.— 287 с.
21. *Григоровський В.В.* Номенклатура, гістологічні особливості та диференційна діагностика гігантклітинних проліферативних уражень кісток у дітей та підлітків // *Онкологія* — 2002.— Т. 4, 3.— С. 174–183.
22. Прогностическое значение экспрессии p53, HER2/неу, Ki-67 и VEGF в хондросаркомах / Е.В. Степанова, Т.К. Харатишвили, М.Р. Личиницер и др. // *Арх. патол.*— 2002.— 6.— С. 9–12.
23. *Quantitative clinical pathology* / Ed. P.W. Hamilton, D.C. Allen.— Oxford: Blackwell Science, 1995.— 342 p.

Поступила 19. 11. 2003

## UP-TO-DATE BIOPSY MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF MUSCULOSKELETAL PATHOLOGY

V.V. Grigorovsky

### S u m m a r y

The principles, technical characteristics and diagnostic capabilities of contemporary biopsy morphology studies are shown. The author concludes about decisive importance of the findings of pathohistological method at various forms of traumas and oncological orthopedic pathology. Methodological approaches and optimization of biopsy morphological diagnosis are discussed.