

Преимущества и ограничения эндомиокардиальной биопсии при кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности

Ю. Фабиан, Э. Гонсалвесова, С. Мизера, Й. Пачак, Д. Даниш

Словацкий институт сердечно-сосудистых заболеваний
Отделение патологической анатомии, Больница Ладислава Дерера¹

Братислава, Республика Словакия

Ключевые слова. Эндомиокардиальная биопсия, клиническое значение, кардиомиопатия, сердечная недостаточность.

Актуальность проблемы. Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) является безопасным методом получения образцов ткани миокарда для исследования. Абсолютными показаниями к ЭМБ являются реакция отторжения трансплантата или антрациклиновая интоксикация. Клиническое значение ЭМБ при других состояниях менее очевидно.

Цель. Анализ эффективности ЭМБ у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне кардиомиопатии.

Больные и методы. ЭМБ выполнена 86 больным (средний возраст 39 лет, 20 женщин) с ХСН. У 68 больных диагностирована дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 11 — рестриктивные/констриктивные нарушения функции миокарда (Р/К), и у 7 больных показанием к ЭМБ являлось утолщение миокарда неясной этиологии. ЭМБ выполнялась из правого желудочка доступом через яремную вену. Среднее число образцов ткани миокарда, полученных при каждом исследовании, составило 3,3 (от 1 до 6).

Результаты. ЭМБ оказалась диагностически значимой у 25 (30%) больных. У 16 больных был выявлен миокардит, у 5 — амилоидоз, у 3 — гипертрофическая кардиомиопатия и у 1 — эозинофильный миокардит. ЭМБ позволила поставить диагноз у 15 (22%) больных с ДКМП, у 6 (65%) больных с рестриктивными/констриктивными нарушениями и у 5 (72%) больных с утолщением стенки левого желудочка неясной этиологии. У 7 больных стратегия лечения устанавливалась только на основании результатов ЭМБ.

Выводы. Результаты ЭМБ лишь в редких случаях являются определяющими при выборе стратегии лечения ХСН и кардиомиопатии. ЭМБ наиболее эффективна при рестриктивных/констриктивных нарушениях и утолщении стенки левого желудочка неясной этиологии.

Эндомиокардиальная биопсия является инвазивным методом диагностики, который позволяет получить прижизненные образцы эндокарда и миокарда в физиологических условиях без применения хирургического вмешательства (1).

Первое устройство для эндомиокардиальной биопсии было разработано в Японии, а затем усовершенствовано в США. В этой же модификации с некоторыми доработками оно используется и до настоящего времени.

Данное исследование отражает 20-летний опыт использования автором данного метода. В период с 1980 по 2001 г. с перерывом в несколько лет он выполнял ЭМБ с помощью своих коллег вначале в Институте клинической и экспериментальной медицины (ИКЭМ) в Праге (Чешская Республика), а в последнее время в Словацком институте сердечно-сосудистых заболеваний (СИССЗ) в Братиславе. Всего данная манипуляция была выполнена 504 больным (табл. 1). Ста тридцати шести из них ранее выполнялась пересадка сердца, остальным обследование проводилось по другим показаниям. В этой группе больных было проведено более 2500 биопсий, получено и исследовано более 10 000 образцов тканей.

Данный метод является безопасным. Недавно Felker и соавт. (2) представили результаты исследования, в котором изучались осложнения ЭМБ в группе из 1230 больных. Общая смертность составила 0,2%, другие осложнения имелись у 8% боль-

Таблица 1. Число процедур ЭМБ и число больных, которым выполнялась ЭМБ в период с 1980 по 1989 гг. и с 1994 по 2002 гг. в ИКЭМ и Словацком институте сердечно-сосудистых заболеваний

Институт	ИКЭМ	ИССЗ	Всего
Период	1980-1989	1994-2002	9 лет
Больные	314	203	507 больных
Больные после трансплантации сердца	49	95	144 больных
Остальные пациенты	265	108	373 больных
Число ЭМБ	1362	1 411	2773
Число ЭМБ после	1077	1299	2376
Остальные ЭМБ	285	112	397
Число полученных образцов тканей	5564	5470	11 034

¹ Prof. MUDr. Juraj Fabian, DrSc,
Transplant Department,
Slovak Institute of Cardiovascular Diseases,

ных. Сходные результаты описаны и других работах (3, 4). В контексте осложнений ЭМБ мы представляем свои результаты исследования частоты осложнений в СИССЗ (табл. 2). Наряду с побочными эффектами, представленными в таблице, могут иметь место и другие осложнения. В другом исследовании (4) мы приводим подробное описание случая технической неисправности биоптома, с которым удалось справиться хирургическим путем.

Показания к ЭМБ, если отбросить сложные схемы, могут быть разделены на три группы. Эта процедура, без сомнения, показана больным после пересадки сердца для выявления и лечения реакции отторжения трансплантата и оценки эффективности иммуносупрессивной терапии. ЭМБ играет важную роль в диагностике и лечении антрациклиновой интоксикации у больных со злокачественными новообразованиями, она также применяется для диагностики миокардитов, некоторых форм кардиомиопатии и для дифференциальной диа-

Таблица 2. Осложнения ЭМБ (1411 исследований у 203 больных) в период с 1994 по 2002 гг.

Осложнения	Число больных	%
Смертность	0	0
Необходимость хирургического вмешательства	0	0
Гемоперикард	33	0,02
Тампонада сердца	0	0
Пневмоторакс	11	0,007
Перфорация артерии	44	0,03
Гемоторакс	1	
Смещение электрода кардиостимулятора	1	
Повреждение трикуспидального клапана	1	

гностики рестриктивной и констриктивной дисфункции сердца. Мнения различных авторов о роли ЭМБ в диагностике дилатационной кардиомиопатии и желудочковой тахикардии неясного генеза противоречивы и неопределенны (5, 6).

В данном исследовании мы оценивали преимущества ЭМБ при определении этиологии сердечной недостаточности (СН) неясного генеза, а также роль этого метода в выборе стратегии лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с задачами исследования, опытная группа включала в себя 86 больных (из них 20 женщин) с клинической картиной тяжелой сердечной недостаточности. Было выполнено 89 биопсий. В соответствии с данными эхокардиографии больные были разделены на три группы и в последующем оценивались отдельно. У 68 больных (первая группа) имелась дилатация левого желудочка (диастолический диаметр левого желудочка ≥ 60 мм) и систолическая дисфункция (средняя фракция выброса левого желудочка $27 \pm 8\%$). У 11 из этих больных были выявлены клинические признаки

миокардита. Вторая группа включала 11 больных с СН, у которых показанием к ЭМБ служили рестриктивные/констриктивные нарушения функции левого желудочка. В третью группу были включены 7 больных с эхокардиографической картиной утолщения стенки левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка ≥ 13 мм) неясного генеза.

Катетер для ЭМБ устанавливался по Сельдингеру практически во всех случаях доступом через внутреннюю яремную вену. Альтернативный доступ (в этой группе больных доступ всегда осуществлялся через вену) использовался в исключительных случаях и при наличии анатомических аномалий или других причин. Образцы тканей числом от 1 до 6 (в среднем 3,3) брали из правого желудочка и сразу же после удаления фиксировали в 4%-ном формалине. Все образцы стандартным образом обрабатывались, исследовались под световым микроскопом и оценивались согласно общепринятым правилам и критериям, описанным в других работах (7, 8).

Для оценки диагностической ценности ЭМБ результаты рассматривались как диагностически значимые (если они играли решающую роль для постановки диагноза), вспомогательные (если они подтверждали клинический диагноз) или незначимые (если они не влияли на постановку диагноза или если полученный материал был непригоден для исследования). Результаты ЭМБ, несущие важную информацию для постановки диагноза и/или определения прогноза, а также влияющие на выбор стратегии лечения, рассматривались как «прагматические».

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 25 из 86 больных (30%) результаты исследования были диагностически значимыми (табл. 3). Миокардит был обнаружен у 16 (19%) больных: у 2 — острый, у 14 — пограничный.

У 5 больных был диагностирован амилоидоз сердца (у 4 больных — AL амилоидоз, у одного больного — AA амилоидоз). У 3 больных была диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия и у одного больного — эозинофильный миокардит (табл. 3). На рис. 1-4 представлены характерные гистологические изменения, полученные в каждом случае.

При оценке диагностической ценности ЭМБ оказалась наименее доказательным методом у 68 больных с дилатацией левого желудочка и его систолической дисфункцией. В этой группе диагностически значимые результаты были получены у 15 (22%) больных. У всех был выявлен миокардит. Результаты были классифицированы как вспомогательные у 49 (72%) больных и как незначимые у 4 (6%) больных. В группе больных со вспомогательным значением результатов ЭМБ были обнаружены неспецифические изменения кардиомиоцитов и интерстиция миокарда, что позволило подтвер-

дить диагноз дилатационной кардиомиопатии (диаграмма 1).

Из 11 больных с рестриктивными или констриктивными нарушениями результаты были

Таблица 3. Результаты ЭМБ у 86 больных с сердечной недостаточностью неясной этиологии

Диагноз	Число больных	%
Миокардит	16	19
Амилоидоз	5	6
Гипертрофическая кардиомиопатия	3	4
Эозинофильный миокардит	1	1
Всего	25	30

диагностически значимыми в 6 случаях. В 2 из них были обнаружены изменения, характерные для гипертрофической кардиомиопатии. В одном случае был обнаружен миокардит, в другом — амилоидоз и в третьем — эозинофильный эндокардит с утолщением эндокарда. Данные эндомиокардиальной биопсии были нормальными у одного больного. Этот результат позволил подтвердить диагноз констриктивного перикардита, и данный больной был впоследствии прооперирован. У 5 больных были выявлены неспецифические патологические изменения, соответствующие клиническому диагнозу идиопатической

рестриктивной кардиомиопатии.

Максимальная диагностическая значимость результатов была отмечена в группе из 7 больных с утолщением миокарда левого желудочка неясной этиологии. В этой группе было отмечено 4 случая амилоидоза, один случай миокардита и один случай гипертрофической кардиомиопатии. У одного

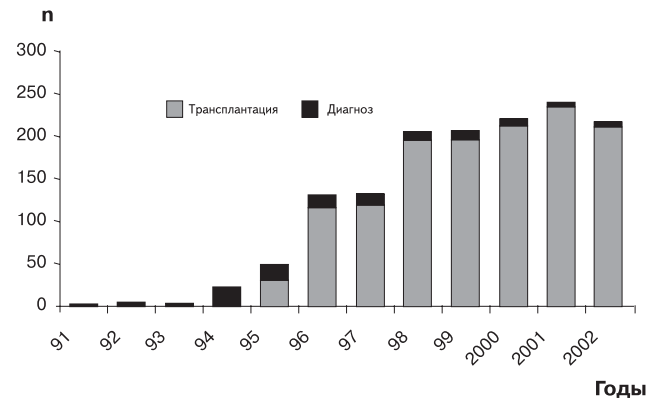


Диаграмма 1. Диагностическая ценность ЭМБ у больных с клиническими проявлениями дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), рестриктивными/констриктивными нарушениями функции миокарда (Р/К) и утолщением стенки левого желудочка неясной этиологии

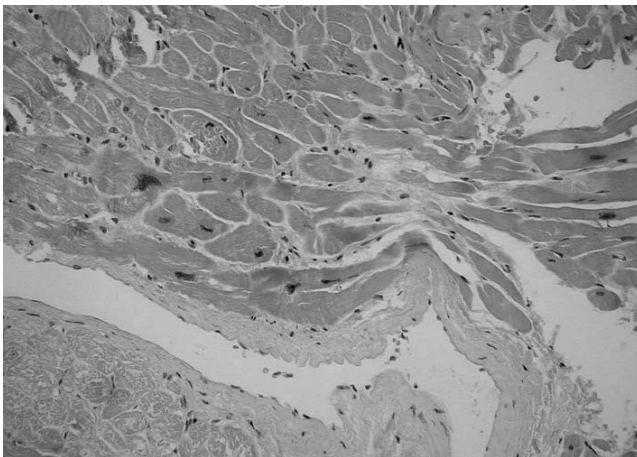


Рис. 1. Дилатационная кардиомиопатия. Участки атрофии и гипертрофии кардиомиоцитов, фиброз стромы

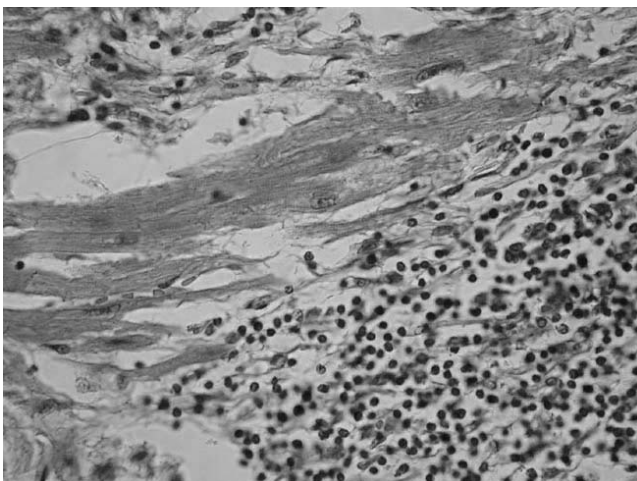


Рис. 2. Вирусный миокардит. Выраженная очаговая мононуклеарная инфильтрация

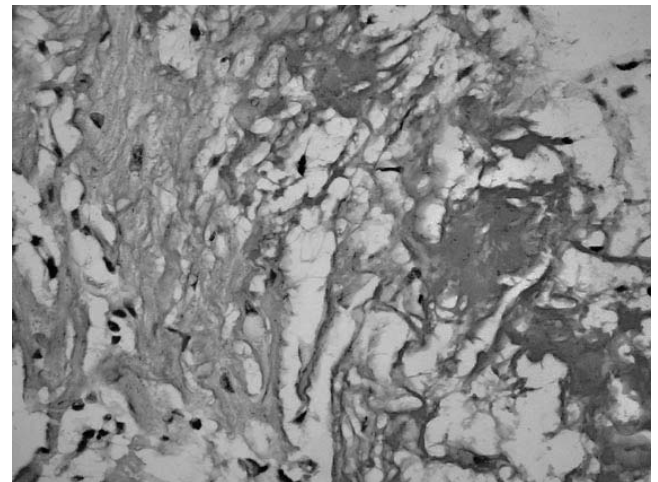


Рис. 3. Амилоидоз. Отложения аморфного вещества

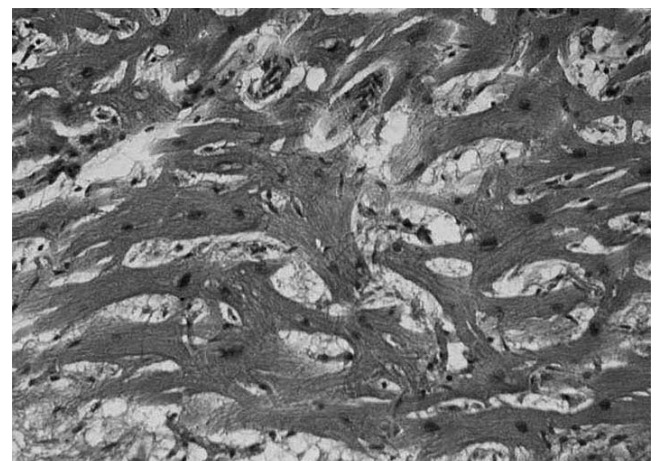


Рис. 4. Гипертрофическая кардиомиопатия. Характерная беспорядочная ориентация кардиомиоцитов

больного была обнаружена выраженная вакуолизация кардиомиоцитов. Используемый метод анализа не позволял определить содержимое вакуолей.

Кроме того, среди всех результатов, значение которых оценивалось как вспомогательное (30%), полученная информация помогала определить дальнейшую стратегию лечения («прагматические» результаты) лишь у 7 больных (8%) (табл. 4). Трем больным с амилоидозом было назначено этиотропное лечение. Однако у всех больных в этой группе диагностические данные позволяли определить прогноз и противопоказания к трансплантации сердца как одному из методов лечения.

Обсуждение

За последние 20 лет ряд наших публикаций был посвящен ЭМБ. Они были размещены главным образом в медицинских журналах Греции и Словакии. В них содержались основные сведения о методике ЭМБ и ее безопасности, осложнениях, правилах обработки биопсийного материала, преимуществах и недостатках данного метода для клинической диагностики, лечения и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний и патофизиологических исследований кардиомиопатии и реакции отторжения трансплантата. Поэтому мы воздержимся от подробного описания этих характеристик. Для тех, кто, возможно, заинтересовался этими материалами, мы предлагаем наши фундаментальные публикации на данную тему. В них вы также найдете ссылки на первичные литературные источники, связанные с данным вопросом (1, 5, 9).

Эта статья посвящена вопросу о диагностической ценности ЭМБ у больных с сердечной недостаточностью неясного генеза.

Клиническое значение ЭМБ в диагностике кардиомиопатии ограничено и окончательно не определено. Считается, что диагностическая ценность ЭМБ при дилатационных кардиомиопатиях незначительна. В клиническом исследовании Kasper и соавт. (10), которое включало в себя 673 больных с дилатационной кардиомиопатией неясной этиологии, диагноз был установлен на основании ЭМБ у 155 человек (17%). Самой частой причиной заболевания был миокардит (81 больной). По мнению большинства авторов, диагностическая ценность ЭМБ при дилатационной кардиомиопатии составляет от 4 до 10% (11-14).

В нашем исследовании среди больных с дилатационной дисфункцией левого желудочка миокардит был обнаружен у 15 (22%), что представляется вполне закономерным в свете литературных публикаций. Эти результаты могут быть объяснены критериями включения больных в исследование. По сравнению с другими исследованиями в нашей работе возраст больных был меньше, а дисфункция левого желудочка — более выраженной.

ЭМБ не имеет решающего значения при определении стратегии лечения больных дилатационной

кардиомиопатией. При миокардите, который диагностируется наиболее часто, обычная иммуносупрессивная терапия в настоящее время не применяется, поскольку ее эффективность не доказана. С этой точки зрения, диагноз миокардита как причины дилатации и дисфункции левого желудочка представляет лишь академический интерес.

По-видимому, терапия миокардита (виристатики, интерферон, иммуносупрессивные средства, иммуноадсорбция) должна определяться на основании доказанного наличия вирусного генома, полного иммуногистохимического анализа воспалительного инфильтрата и последующего дифференциального диагноза вирусной и аутоиммунной природы воспалительного процесса (15). В настоящее время схемы лечения находятся на стадии клинических исследований. Их результаты позволят более точно оценить значение ЭМБ в диагностике кардиомиопатии и миокардита.

Клиническое значение ЭМБ неоспоримо при кардиомиопатии, вызванной редкими заболеваниями, часто протекающими с инфильтративным воспалением (саркоидоз, гемохроматоз, амилоидоз, гигантоклеточный и эозинофильный миокардит, болезнь Чагаса), а также при некоторых кардиомиопатиях на фоне заболеваний соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия, узелковый периартериит). Согласно последним данным, эти заболевания являются причиной кардиомиопатии неясного генеза в 8% случаев (2, 16, 17). У большинства больных наряду с симптомами дисфункции миокарда имеются специфические экстракардиальные проявления, что позволяет сформировать четкие показания к ЭМБ.

Как показало наше исследование, доля диагностически значимых и «прагматических» результатов ЭМБ резко возрастает среди больных, у которых показанием к выполнению данного исследования явилось утолщение миокарда неясной этиологии, а также у больных с рестриктивным/констриктивным типом поражения левого желудочка. Эти признаки легко выявляются при эхокардиографии.

При систолической и диастолической дисфункции важным является не только установление специфической причины кардиомиопатии, но и отсутствие изменений миокарда. В подобном случае (как у одного из представленных больных) дальнейшая диагностика направлена на установление причины констриктивного перикардита (18).

Роль ЭМБ существенно возрастает у больных после трансплантации сердца, и наш опыт это подтверждает. До 1994 года ЭМБ в нашем институте выполнялась эпизодически, но во время подготовки и внедрения программы по трансплантации сердца частота ЭМБ существенно увеличилась (диаграмма 2). Частое применение ЭМБ гарантирует безопасность, эффективность и качество этой процедуры. Мы убеждены в том, что ЭМБ должна широко применяться в центрах, участвующих в программе трансплантации сердца, и не должна

распыляться между всеми медицинскими учреждениями.

Как было сказано выше, новый взгляд на роль ЭМБ у больных миокардитом будет сформирован на основании новых методов обработки и изучения полученных образцов ткани. Морфометрический анализ, иммуногистохимическое исследование, выявление и количественная оценка интенсивности апоптоза, методы молекулярной биологии станут источниками новой информации об этиологии и прогнозе заболеваний сердца (13, 19, 20).

При оценке эффективности ЭМБ необходимо учитывать ограничения данного метода диагностики. Наиболее важным из них является погрешность при заборе материала. Она заключается в том, что исследуемые образцы тканей не всегда содержат характерные патологические изменения. Главным образом эта погрешность проявляется при очаговых изменениях (миокардит, саркоидоз, заболевания соединительной ткани, васкулит). Чтобы свести к минимуму вероятность этой ошибки рекомендуется брать четыре или пять образцов ткани из различных отделов правого желудочка (6, 14).

Скорее всего, метод ЭМБ в дальнейшем не претерпит существенных изменений. С течением времени, возможно, произойдет улучшение качества подготовки срезов тканей. Возможно, будут использоваться более тонкие биотомы, их заточка позволит упростить катетеризацию и проводить более точную биопсию внутреннего слоя полостей

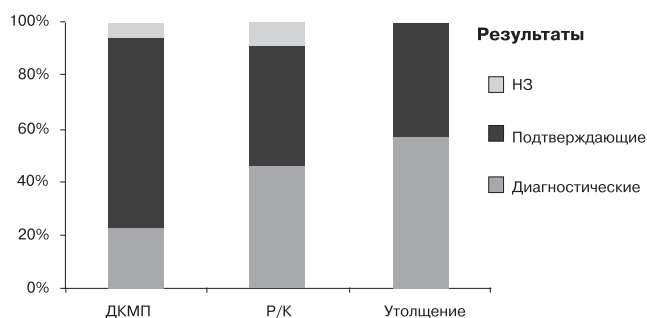


Диаграмма 2. Частота применения ЭМБ в Словацком институте сердечно-сосудистых заболеваний за указанный период

сердца. Во всяком случае, подобные тенденции уже просматриваются в медицинской литературе (21).

Можно ожидать некоторого усовершенствования методов визуализации, применяющихся для ЭМБ. До настоящего времени преобладающим методом визуализации являлась рентгеноскопия — простой и точный способ. Его главным недостатком является опасность облучения. Кумулятивная доза облучения может достигать высоких цифр и вызывать клинические проявления, особенно в отдаленном периоде у больных после трансплантации сердца. Таким больным выполняется 50 и более ЭМБ. С этой точки зрения ЭМБ представляет

опасность и для медицинского персонала. Альтернативой является ЭМБ под контролем эхокардиографии. В настоящее время этот метод преобладает и широко используется в ряде учреждений (22).

ВЫВОДЫ

ЭМБ является безопасным инвазивным методом, позволяющим получить прижизненные образцы тканей эндокарда и миокарда в физиологических условиях.

Данный метод крайне важен для диагностики реакции отторжения трансплантата и антрациклиновой интоксикации.

При сердечной недостаточности неясного генеза он помогает установить точный диагноз у больных с утолщением миокарда неустановленной этиологии, дифференцировать констриктивные и рестриктивные нарушения в миокарде. Его клиническая значимость при дилатационной кардиомиопатии невелика.

Практическое применение ЭМБ для выбора стратегии лечения ограничено, но в ряде случаев незаменимо.

БЛАГОДАРНОСТЬ

В течение многих лет наши сотрудники вместе работали над этой проблемой, заслужив уважение и благодарность. Мы не можем назвать каждого, поэтому мы упоминаем лишь тех врачей, которые сыграли важную роль не только при проведении ЭМБ и оценке ее результатов, но и в подготовке работы к публикации. Их имена приведены в алфавитном порядке, сначала — сотрудники ИКЭМ (Прага), а затем — СИССЗ.

ИКЭМ: Й. Хорак, П. Крикорка, З. Лойда, Й. Рохач, Й. Шохман, Д. Урбанова

СИССЗ: М. Гочар, Й. Малик, И. Слугень.

Авторы также выражают благодарность М. Лукач за перевод статьи на английский язык и техническую поддержку.

Список литературы

1. Fabian J, Krykorka P, Urbanova D et al. Endomyokardialni biopsie z prave komory. Vnitr. lek., 1982, 28 (10), 940-948.
2. Felker GM, Thompson RE, Hare JM et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. New Engl. J. Med., 2000, 342 (15), 1077-1084.
3. Fabian J, Krykorka P, Rohac J. Komplikace endomyokardialni biopsie. Ceskoslov. radiologie, 1983, 37 (1), 16-21.
4. Fabian J, Vojacek J, Hejnal J et al. Neobvykla komplikace pri endovazalni biopsii prave komory srdecni. Vnitr. lek., 1985, 31 (11), 1090-1095.
5. Fabian J, Krykorka P, Urbanova D et al. Clinical value of endomyocardial biopsy. Cor Vasa, 1984, 26 (1), 46-55.
6. Mason JW, O'Connell B. Clinical Merit of Endomyocardial Biopsy. Circulation, 1989, 79 (5), 971-979.
7. Slugen I, Danis D, Fabian J et al. Morfologicky prinos endomyokardialnej biopsie pri kardiopatiach. Lek. Obzor, 1996, 45, 153-154.

8. Urbanova D, Fabian J, Bulvas M: Kardiomyopatie a endomyokardialni biopsie v opticke mikroskopii. Vnitr. lek., 1986, 32 (2), 124-126.
9. Fabian J, Slugen I, Mizera S et al. Endomyokardialna biopsia u kardiopatii nejasneho povodu. Vnitr. lek., 1995, 41 (6), 385-389.
10. Kasper EK, Agema WRP, Hutchins GM et al. The Cause of Dilated Cardiomyopathy: A Clinicopathologic Review of 673 Consecutive Patients. J. Am. Coll. Cardiol., 1994, 23 (3), 596-590.
11. Arbustini E, Gavayyi A, DalBello B et al. Ten year experiences with endomyocardial biopsy in myocarditis presenting with congestive heart failure: frequency, pathologic characteristics, treatment and follow-up. G.Ital.Cardi., 1997, 27 (3), 209-23.
12. Yoshizato T, Edwards WD, Alboliras ET et al. Safety Utility of Endomyocardial Biopsy in Infants, Children and Adolescents: A Review of 66 Procedures in 53 Patients. J. Am. Coll. Cardiol., 1990, 15 (2), 436-42.
13. Mason JW. Endomyocardial Biopsy and the Causes of Dilated Cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol., 1994, 23 (3), 591-2.
14. Vienot JP, Diagnostic endomyocardial biopsy pathology — general biopsy considerations, and its use for myocarditis and cardiomyopathy: A review. Can. J. Cardiol., 2002, 18 (1), 55-65.
15. Feldman AM, Mcnamara D. Myocarditis. New Engl. J. Med., 2000, 343 (19), 1388-1398.
16. Vienot JP, Diagnostic endomyocardial biopsy pathology: secondary myocardial diseases and other clinical indications- A review. Can. J. Cardiol., 2002, 18 (2), 287-296.
17. Barretto ACP, Mady Ch, Arteaga Fernandez E et al. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. Am. Heart J., 1986, 111 (2), 307-312.
18. Schoenfeld MH, Supple EW, Dec GW et al. Restrictive cardiomyopathy versus constrictive pericarditis: role of endomyocardial biopsy in avoiding unnecessary thoracotomy. Circulation, 1987, 75 (5), 1012-1017.
19. Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Apoptosis and cardiomyopathy. Curr. Opinion Cardiol., 2000, 15, 183-188.
20. Wu LA, Lapeyre AC, Cooper TL. Current Role of Endomyocardial Biopsy in the Management Dilated Cardiomyopathy and Myocarditis. Mayo Clin. Proc., 2001, 76, 1030-1038.
21. Haupman JP, Gass A, Cohen M et al. Endomyocardial Biopsy: Advantages of Adding a Posterior Bend to the Biopome. Cathet. Cardiovasc. Diagn., 1992, 27, 228-229.
22. Bedanova H, Malik P, Necas J et al. Endomyokardialni biopsie u pacientu po OTS pod ECHO kontrolou. Cor Vasa, 1999, 41 (10), 483-485.