

Неинвазивная диагностика фиброза при хронической HCV-инфекции

И.Ю. Пирогова, А.Н. Горфинкель, С.А. Пышкин

*Городской центр хирургии печени и поджелудочной железы
городской клинической больницы № 8, Челябинск*

Обследовано 319 пациентов с хронической HCV-инфекцией, в 20% случаев выявлен нормальный уровень аланинаминотрансферазы. По данным биопсии печени у этой группы больных стадия фиброза печени F по Metavir ≥ 2 выявлена в 1/3 случаев. Разработан способ неинвазивной диагностики фиброза печени на основе рутинных методов исследования, представленный в виде компьютерной программы, сочетающей результаты дискриминантного анализа, ультразвуковой эластометрии печени и сывороточных тестов (MDA, APRI, GUCI, Forns). Диагностическая точность представленного способа составила при легком фиброзе 93%, при умеренном и тяжелом фиброзе – 67%, при циррозе печени – 100%.

Ключевые слова: хроническая HCV-инфекция, хронический гепатит, цирроз печени, биопсия печени, неинвазивные методы оценки фиброза печени.

Введение

В настоящее время в большинстве стран HCV-инфекция является основной причиной хронического гепатита (ХГ), цирроза печени (ЦП), в том числе декомпенсированного, и гепатоцеллюлярной карциномы, а также главным показанием к трансплантации печени. Клинические признаки хронической HCV-инфекции неоднородны, течение вариабельно и до сих пор остается недостаточно изученным. У 20–40% пациентов течение заболевания сопровождается нормальной или минимально повышенной активностью аланинаминотрансферазы (АЛТ), у 1/3 из них по данным морфологического исследования определяется выраженный фиброз (стадия $\geq F2$ по Metavir). Именно в этом случае при естественном течении заболевания в дальнейшем происходит прогрессирование стадии фиброза печени (ФП) – F3, F4 (ЦП) по Metavir. Учитывая отсутствие четких критериев прогноза при хронической HCV-инфек-

ции, диагностика и мониторинг стадии ФП у пациентов может являться единственным объективным предиктором.

Цель исследования: разработать метод неинвазивной диагностики легкого, умеренного и тяжелого ФП и ЦП, а также индекса гистологической активности (ИГА) при хронической HCV-инфекции.

Материал и методы

В исследование было включено 319 больных с хронической HCV-инфекцией, поступивших в центр хирургии печени и поджелудочной железы городской клинической больницы № 8 г. Челябинска в 2006–2009 годах (161 мужчина (50,4%), 158 женщин (49,6%); средний возраст 32 (19–49) года, средняя длительность заболевания 3,5 (2–7) года). Больным проведено стандартное клиническое, биохимическое обследование с использованием серологических тестов APRI, GUCI, Forns, MDA. Эти известные серологические тесты неинвазивной оценки фиброза содержат рутинные показатели. Ниже приведены формулы расчета и их трактовки:

Контактная информация: Пирогова Ирина Юрьевна, irina_pirogova@inbox.ru

1) $APRI = ACT \times 100 / ((\text{верхний предел } ACT) \times \text{тромбоциты} (\times 10^9/\text{л}))$, где ACT – аспаратаминотрансфераза. Если значение больше 1,0, то вероятность значительного фиброза велика, если меньше 0,5, то мала. Чувствительность метода 41%, специфичность 95%;

2) $GUCI = ACT / (\text{верхний предел } ACT) \times (\text{протромбиновое время}) \times 100 / \text{тромбоциты} (\times 10^9/\text{л})$. Если значение меньше 1, вероятность наличия цирроза мала (порядка 20%). Чувствительность метода 80%, специфичность 78%;

3) $MDA = [\text{альбумин (г/л)} \times 0,3 + \text{тромбоциты} (\times 10^9/\text{л}) \times 0,05] - [\text{ЩФ (МЕ/л)} \times 0,014 + (ACT/ALT) \times 6 + 14]$, где ЩФ – щелочная фосфатаза. Вероятность наличия цирроза высока (порядка 90%), если значение меньше 0. Если значение больше 0, то велика вероятность отсутствия цирроза (тоже порядка 90%). Специфичность метода 51%;

4) $Forns = 7,811 - 3,131 \times \ln(\text{тромбоциты}) + 0,781 \times \ln(\text{ГГТП}) + 3,467 \times \ln(\text{возраст}) - 0,014 \times (\text{холестерин, мг/дл})$, где ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза. Значение меньше 4,2 соответствует отсутствию стадии фиброза больше F1 по Metavir с вероятностью 96%. Чувствительность метода 94%, специфичность 51%.

В исследуемой группе у пациентов были исключены другие диффузные заболевания печени (гемохроматоз, аутоиммунные поражения печени, неалкогольный стеатогепатит). Для скринингового исследования на амбулаторном этапе использовалась методика иммуноферментного анализа (ИФА). Из методов молекулярной диагностики применяли полимеразную цепную реакцию в реальном времени с проведением качественного анализа на наличие РНК вируса в крови, его количественное определение (в копиях/мл или МЕ/мл), типирование вируса.

Ультразвуковое исследование печени с доплерографией вен портальной системы

(УЗДГ) выполнено в стандартном режиме в сочетании с амплитудной гистографией с калибровкой (АГК) 232 больным (72,7%). Фиброгастроскопию проводили при выявлении портальной гипертензии по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Ультразвуковая эластометрия печени проведена 155 пациентам (48,5%). Биопсия печени (БП) под контролем УЗИ выполнена 275 пациентам (86,2%) в отсутствие признаков портальной гипертензии по данным УЗДГ, в остальных случаях ($n = 31$; 9,7%) – лапароскопия с БП. Двадцати двум пациентам (6,8%) с хронической HCV-инфекцией при наличии варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) БП не проводилась. При морфологическом исследовании определялась стадия фиброза по Metavir (F0, F1, F2, F3, F4) и ИГА по Knodell. После проведения морфологического исследования у 266 больных был установлен ХГС (стадия фиброза F0 – у 48 человек (15,0%), F1 – у 132 (41,3%), F2 – у 62 (19,4%), F3 – у 24 (7,5%)) и у 53 пациентов (16,6%) – ЦП в исходе ХГС (у 31 – без ВРВП, у 22 – с ВРВП) (рис. 1).

Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета программ Statistica 6.0, SPSS-17. Для решения поставленной задачи – выявления лиц с умеренным и тяжелым фиброзом – пациенты бы-

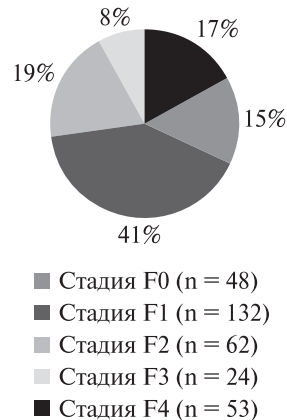


Рис. 1. Распределение пациентов с хронической HCV-инфекцией по стадиям фиброза.

ли разделены на три большие группы: 1) с легким ФП (стадия F0–1 по Metavir); 2) с умеренным и тяжелым ФП (стадия F2–3 по Metavir); 3) с ЦП (стадия F4 по Metavir). Разделение на указанные группы определяет дальнейшую лечебную тактику в отношении больных. Применялись следующие методы математического анализа: дискриминантный анализ (ДА) и компьютерное программирование. В перечень переменных ДА вошли возраст, индекс массы тела, длительность заболевания. Из результатов УЗДГ были включены краниокаудальный размер печени, плотность и дисперсность ткани печени по АГК, диаметр портальной и селезеночной вен (ПВ и СВ), линейная и объемная скорость кровотока (ЛСК и ОСК) в ПВ и СВ, спленопортальный индекс (СПИ). Из биохимических показателей в ДА вошли АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, альбумин, холестерин, γ -глобулины, билирубин, а также количество тромбоцитов. Были включены данные стандартной коагулограммы – активированное время рекальцификации, тромбиновое время, длительность кровотечения, фибриноген, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение (МНО). Результаты ДА позволили выделить наиболее значимые лабораторные, биохимические, ультразвуковые характеристики для распределения больных на вышеуказанные группы при HCV-инфекции. Следующим этапом было выполнено компьютерное программирование, позволяющее применять этот неинвазивный метод диагностики в практике. На представленный способ диагностики получен патент Российской Федерации (заявка МКИ-8A61B 8/06, 8/08, приоритет от 15.03.2010, решение о выдаче патента Российской Федерации от 15.02.2011).

Результаты исследования

Как указывалось выше, для определения лечебной тактики в отношении пациентов с легким, умеренным и тяжелым ФП и ЦП

больные были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли больные ХГ со стадиями фиброза F0 и F1 по Metavir ($n = 180$; 56%), во 2-ю – больные ХГ со стадиями фиброза F2 и F3 ($n = 86$; 27%), в 3-ю – пациенты с ЦП со стадией F4 ($n = 53$; 17%). Характеристика обследованных по клинико-биохимическим данным представлена в таблице. Приведенные данные еще раз подтверждают последовательное, стадийное течение хронической HCV-инфекции. Клиническая симптоматика и отклонения в биохимических пробах нарастают с увеличением длительности заболевания, возраста пациента. Если при легком ФП доминируют субъективные жалобы и клинико-биохимические признаки активности заболевания, то при ЦП отмечаются нарушения синтетической функции печени, портальная гипертензия. Так, из клинических симптомов наиболее часто встречался астеновегетативный синдром, являясь единственной жалобой пациентов. Болевой синдром в виде синдрома “правого подреберья” присутствовал при наличии гепатомегалии или сопутствующей патологии билиарного тракта. Диспепсия (желудочная) также наблюдалась при сопутствующем хроническом гастрите, язвенной болезни, панкреатите. Желтуха (по клиническим данным) сочеталась с гипербилирубинемией и синдромом цитолиза (по биохимическим данным). Геморрагический синдром, портальная гипертензия, печеночная энцефалопатия были характерны только для больных ЦП. Системные проявления (субфебрилитет, артралгии, патология щитовидной железы) встречались в небольшом проценте случаев на стадии ХГ. По лабораторным данным при этом наблюдалась диспротеинемия с повышением уровня γ -глобулинов, криоглобулинемия. В 22% случаев отсутствовала клиническая симптоматика, в 20% случаев в целом по группе отмечался стойко нормальный (не менее двух определений за последние 6 мес) уровень АЛТ. Эта группа больных подлежит отдельному рассмотрению.

Характеристика группы больных с хронической HCV-инфекцией по клинико-биохимическим данным

Клинические и биохимические синдромы	Легкий фиброз (стадии F0 и F1 по Metavir) (n = 180)	Умеренный и тяжелый фиброз (стадии F2 и F3 по Metavir) (n = 86)	Цирроз печени (стадия F4 по Metavir) (n = 53)
Возраст, годы (Ме 25–75%)	30 (19–49)	38 (29–49)	51 (36–49)
Мужчины	88	53	20
Женщины	92	33	33
Длительность заболевания, годы (Ме 25–75%)	3,0 (2–7)	3,5 (3–9)	4,0 (3–5)
Клинические синдромы			
астеновегетативный, n (%)	44 (24)	64 (86)	53 (100)
болевого, n (%)	18 (10)	21 (24)	12 (23)
диспептический, n (%)	17 (10)	28 (32)	31 (58)
желтуха, n (%)	10 (5)	15 (17)	15 (28)
системные проявления, n (%)	4 (2)	9 (10)	1 (2)
геморрагический, n (%)	0	0	32 (55)
портальная гипертензия, n (%)	0	0	22 (41)
латентная печеночная энцефалопатия, n (%)	0	0	49 (92)
Биохимические синдромы			
цитолитический, n (%)	108 (60)	64 (74)	49 (92)
мезенхимально-воспалительный, n (%)	97 (53)	58 (67)	46 (86)
холестатический, n (%)	10 (5)	15 (17)	15 (28)
печеночной недостаточности, n (%)	0	0	41 (77)

Из 319 пациентов с хронической HCV-инфекцией у 64 (20%) определялся стойко нормальный уровень АЛТ за последние 6 мес. После проведения БП установлено, что у 30% пациентов указанной подгруппы имелся ФП $\geq$ F2 стадии (рис. 2). При анализе данных этой подгруппы обращает на себя внимание преобладание женщин — 44 из 64 (68%), мужчин — 20 (32%). Средний возраст пациентов составил 24,5 (22–30) года, длительность заболевания от года до 6 лет — 3 (2–4) года, у 18% больных — до 2 лет. Эти параметры меньше, чем в среднем по группе больных с HCV-инфекцией. Клинические симптомы в этой подгруппе больных ограничивались астеновегетативным синдромом в 32% случаев (20 больных). Из объективных данных отмечалась гепатомегалия у 35 больных (54%), в 1-й группе — у 29 больных (в 64% случаев), во 2-й — у 8

(80%), в 3-й — у 6 (66%). Спленомегалия наблюдалась у 17 больных (в 26% случаев латентного течения HCV-инфекции) во всех случаях при ЦП (3-я группа) и только в 13%

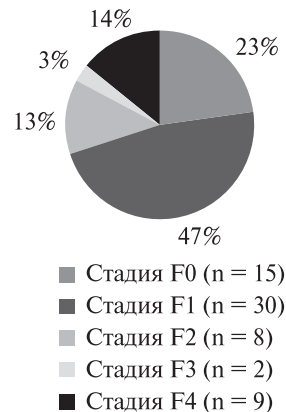


Рис. 2. Распределение пациентов с нормальным уровнем АЛТ по стадиям фиброза при HCV-инфекции.

случаев при легком фиброзе (1-я группа). По данным биохимических проб у 6 пациентов в группе больных ЦП (66%) при нормальном уровне АЛТ отмечался повышенный уровень АСТ, до 1,5–2 норм, коэффициент де Ритиса во всех случаях >1 . Гипербилирубинемия встретила у 6 пациентов (9%), не более 1,5 норм. У 44 больных (69%) нормальные значения АЛТ сочетались с низкой гистологической активностью (ИГА ≤ 4 баллов), причем наибольшее количество случаев низкой гистологической активности выявлено при легком ФП ($n = 27$; 60%) и при ЦП (во всех случаях).

Клинические примеры латентных форм HCV-инфекции

1. Больная И., 51 год, поступила в клинику с жалобами на общую слабость, боли в правом подреберье, тошноту, горечь во рту после еды. В анамнезе — гемотрансфузии дважды, протезирование зубов. При обследовании по изучаемым общеклиническим и биохимическим тестам — без патологии. Методом ИФА выявлены маркеры HCV-инфекции — анти-HCV IgM+, суммарные+ cog+++ ns+++, RNA HCV+, генотип 1b и 3a, вирусная нагрузка 6×10^5 копий/мл. По данным УЗИ — диффузные изменения печени, показатели доплерографии в пределах нормы. Эластометрия печени — 4,0 кПа. *Диагноз:* ХГС, HCV-RNA-положительный, генотипы 1b и 3a, с нормальным уровнем трансаминаз, вирусная нагрузка 6×10^5 копий/мл. Биопсия печени выполнена под контролем УЗИ. Осложнений не было (рис. 3 см. на цветной вкладке на с. 94). Согласно картине БП гистоархитектоника сохранена, портальные тракты структурны, слабо инфильтрированы лимфоцитами с примесью одиночных нейтрофилов. Пограничная пластинка цела, в дольках одиночные моноцеллюлярные некрозы и слабая дистрофия гепатоцитов. При окраске по Ван-Гизону признаков выражен-

ного фиброза не выявлено; ИГА по Knodell 2 балла, F0 стадия фиброза по Metavir.

2. Больная Д., 53 года, поступила с жалобами на общую слабость, утомляемость. При случайном обследовании методом ИФА выявлены маркеры HCV-инфекции — анти-HCV IgM+, суммарные+ cog+++ ns+++, RNA HCV+, генотип 1b, вирусная нагрузка 4×10^4 копий/мл. При обследовании отмечалось преобладание концентрации АСТ над АЛТ (коэффициент де Ритиса 1,4), повышенный уровень ГГТП и МНО, до 1,5 норм; уровень общего белка, альбумина, холестерина — у нижней границы нормы. По данным УЗИ — гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени, начальные признаки портальной гипертензии по результатам доплерографии (ОСК в СВ 0,7 л/мин, СПИ 0,67). Эластометрия печени — 12,5 кПа. При фиброгастроскопии ВРВП не выявлены. *Диагноз:* ЦП в исходе ХГС, неактивный, генотип 1b, вирусная нагрузка 4×10^4 копий/мл, в стадии компенсации. В связи с подозрением на цирроз для визуальной оценки печени проведена лапароскопия с биопсией. На лапароскопии: печень увеличена, ярко-красного цвета, с волнистой гладкой поверхностью, край ее закруглен, капсула прозрачна, круглая связка не инъецирована — ХГ с формированием цирроза? Результат БП: сформированный ЦП, мономультилобулярный, наиболее вероятно вирусной (HCV) этиологии, ИГА по Knodell 3 балла, F4 стадия фиброза по Metavir (рис. 4 см. на цветной вкладке на с. 94).

Таким образом, наличие HCV-инфекции, даже при нормальных значениях АЛТ, обуславливает хронический воспалительный процесс в печени с прогрессированием ФП и возможным формированием ЦП. Учитывая неярко выраженную клиническую картину и минимальные отклонения при клиническом и биохимическом обследовании больных, необходимо определение стадии ФП для уточнения прогноза и лечебной тактики.

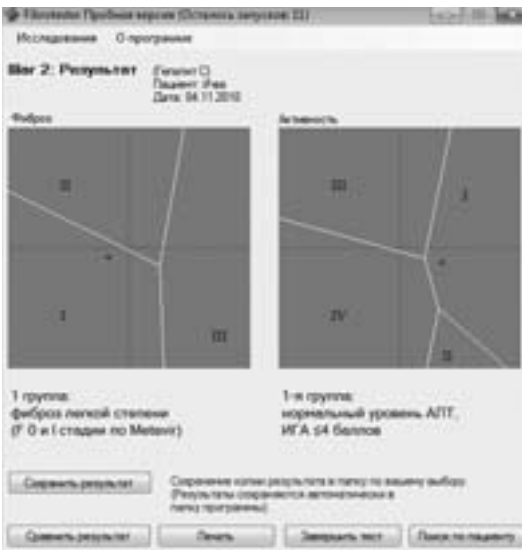


Рис. 5. Интерфейс программы (территориальная карта) диагностики стадии ФП и ИГА у пациентки И.

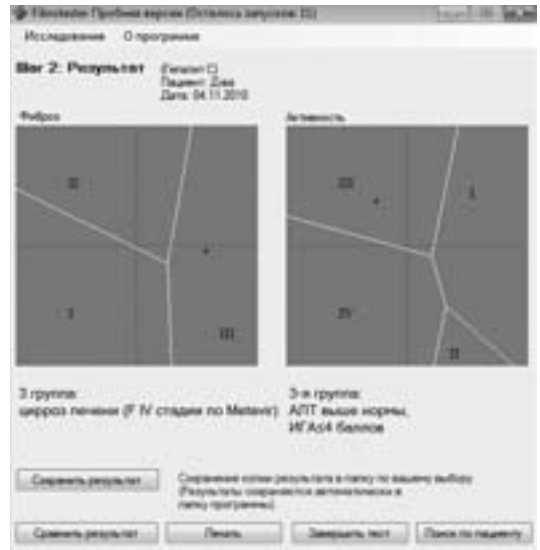


Рис. 6. Интерфейс программы (территориальная карта) диагностики стадии ФП и ИГА у пациентки Д.

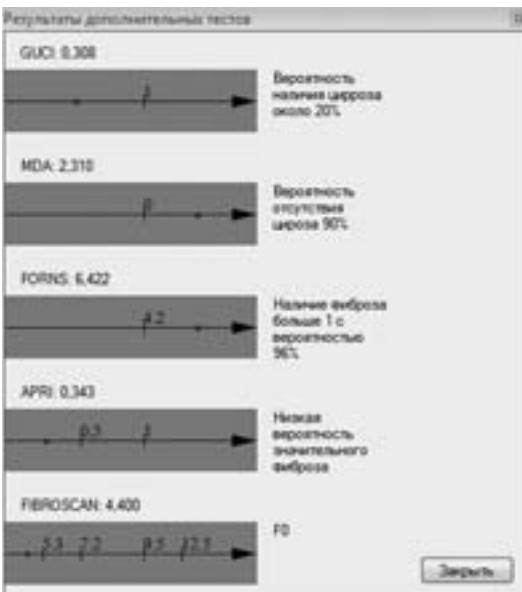


Рис. 7. Интерфейс программы с результатами дополнительных тестов диагностики ФП (данные пациентки И.).

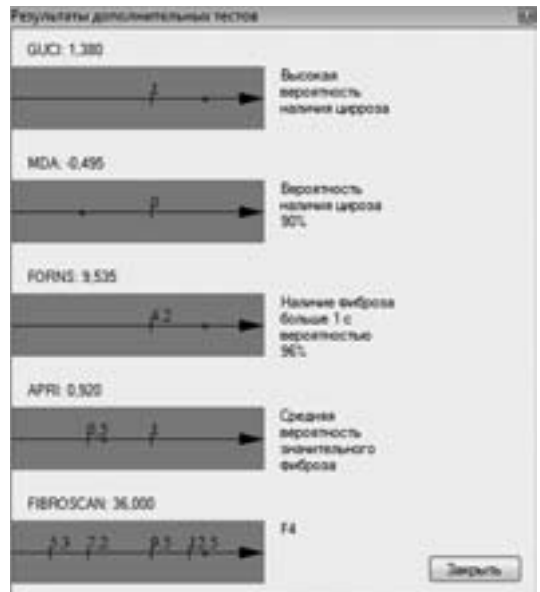


Рис. 8. Интерфейс программы с результатами дополнительных тестов диагностики ФП (данные пациентки Д.).

Для решения задачи разделения пациентов по группам ФП (1-я группа – легкий ФП, 2-я – умеренный и тяжелый ФП, 3-я –

ЦП), а также по ИГА (1-я группа – нормальный уровень АЛТ, ИГА ≤ 4 баллов; 2-я группа – нормальный уровень АЛТ, ИГА ≥ 5 бал-

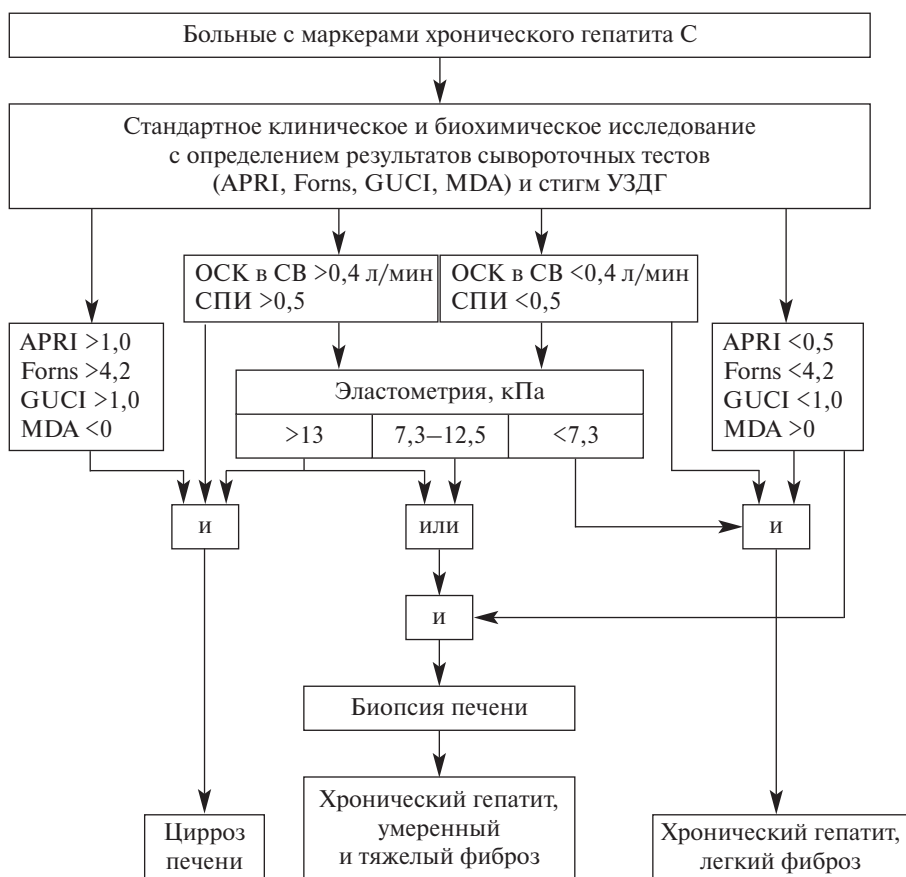


Рис. 9. Алгоритм дифференциальной диагностики ХГ и ЦП у больных с маркерами гепатита С.

лов; 3-я группа – АЛТ выше нормы, ИГА ≤ 4 баллов; 4-я группа – АЛТ выше нормы, ИГА ≥ 5 баллов) проведен ДА с выявлением наиболее значимых показателей из данных обследования пациентов. При хронической HCV-инфекции таковыми оказались: ЛСК и ОСК в ПВ, ОСК в СВ, СПИ, уровень АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, МНО, альбумина, холестерина, тромбоцитов, верхняя граница нормы АСТ, коэффициент де Ритиса, активированное время кальцификации, возраст, площадь селезенки – каждый со своим весовым коэффициентом, определяющим значимость. Предсказанная принадлежность для диагностики стадии ФП к 1-й группе составила 93,4%, ко 2-й – 67,4%, к 3-й – 100%. Предсказанная принадлеж-

ность для диагностики ИГА по группам составила 45,5; 48,8; 42,1; 84,2% (имеет значение только в 4-й группе). Компьютерное программирование на основе дискриминантного анализа позволило построить территориальную карту для визуальной оценки. На рис. 5 и 6 приведены результаты диагностики ФП и ИГА у пациенток И. и Д. соответственно. Как видно, результаты морфологического обследования и компьютерного программирования совпадают. Известно, что сочетание прямых и непрямых методов диагностики ФП повышает их достоверность. С этой целью затем была проведена диагностика стадии ФП с помощью сыровороточных тестов (APRI, Forns, MDA, GUCI) и эластометрии (рис. 7, 8). Комплексная оценка полученных результа-

тов у пациентки И. позволила диагностировать легкий ФП, у пациентки Д. — тяжелый ФП, что соответствовало морфологическим данным.

Обсуждение и выводы

По данным проведенного исследования, у 20% пациентов с хронической HCV-инфекцией имел место нормальный уровень АЛТ. У этой же подгруппы больных в 33% случаев при морфологическом обследовании определялся ФП $\geq$ F2 стадии по Metavir, что согласуется с данными других авторов. Клинические данные обследованных больных и приведенные клинические примеры подтверждают отсутствие возможности дифференцировки начальных и развернутых стадий ФП. Лишь формирование портальной гипертензии свидетельствует о наличии тяжелого ФП и ЦП. Морфологическое исследование остается “золотым стандартом” диагностики, так как позволяет выявить этиологию, стадию фиброза, уровень ИГА, наличие сопутствующих поражений печени. При невозможности проведения БП или при мониторинговании пациентов первым шагом в диагностике стадии ФП может быть применение неинвазивных методов, при сочетании прямых и непрямых методов оценки фиброза. При односторонних результатах можно воздер-

жаться от проведения БП, в обратном случае она показана (рис. 9). Использование сочетания неинвазивных методов для оценки стадии ФП в виде компьютерной программы помогает врачу первичного звена здравоохранения определить тактику ведения больного.

Рекомендуемая литература

- Жданов К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2000. 44 с.
- Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М., Гусев Д.А. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. СПб.: Фолиант, 2006. 192 с.
- Alberti A., Chemello L., Benvegna L. Natural history of hepatitis C // J. Hepatol. 1999. V. 31. P. 17–24.
- Bacon B.R. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase // Hepatology. 2002. V. 36. № 5. Suppl. 1. P. S179–S184.
- Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease // J. Hepatol. 1999. V. 31. P. 9–16.
- Pradat P., Alberti A., Poynard T. et al. Predictive value of ALT levels of histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study // Hepatology. 2002. V. 36. № 4. Pt. 1. P. 973–977.
- Hui C.-P., Belaye T., Montegrand K., Wright T.L. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis between persistently normal and elevated transaminase // J. Hepatol. 2003. V. 38. P. 511–517.

Non-Invasive Diagnosis of Fibrosis in Chronic HCV-Infection

I.Yu. Pirogova, A.N. Gorfinkel, and S.A. Pyshkin

We examined 319 chronic HCV-patients. Normal level of ALT was found in 20% of them. Liver biopsy revealed F stage on Metavir scale in one third of them. We developed method of non-invasive diagnosis of liver fibrosis based on routine examinations and presented as a computer program, that combined parameters of discriminant analysis, liver ultrasonic elastometry and serum tests (MDA, APRI, GUCI, Forns). In mild fibrosis diagnostic accuracy of method was 93%, in moderate and severe fibrosis diagnostic accuracy was 67%, in liver cirrhosis diagnostic accuracy was 100%.

Key words: chronic HCV-infection, chronic hepatitis, liver cirrhosis, liver biopsy, non-invasive estimation of liver fibrosis.

Рисунки к статье И.Ю. Пироговой, А.Н. Горфинкель, С.А. Пышкина
“Неинвазивная диагностика фиброза при хронической HCV-инфекции”

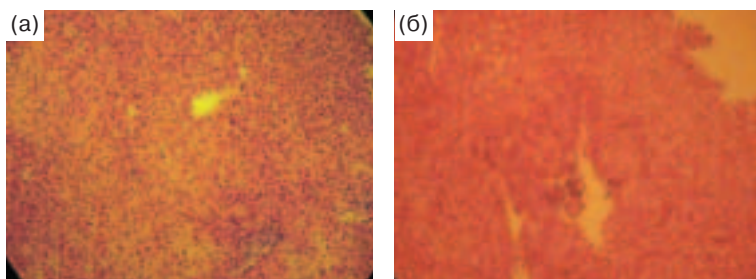


Рис. 3. Биоптат печени больной И. Хронический гепатит С, неактивный, ИГА по Knodell 2 балла, F0 стадия фиброза по Metavir. а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$, б – окраска по Ван-Гизону, $\times 200$.

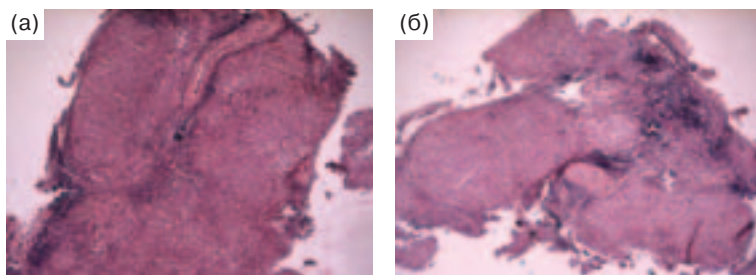


Рис. 4. Биоптат печени больной Д. Цирроз печени в исходе ХГС, неактивный, ИГА по Knodell 3 балла, F4 стадия фиброза по Metavir. а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$, б – окраска по Ван-Гизону, $\times 100$, видны ложные дольки.

Рисунок к статье А.А. Клименко, А.П. Ракши, Н.А. Демидовой, Н.А. Шостак
“Патогенез и патоморфология хронической постэмболической легочной гипертензии”

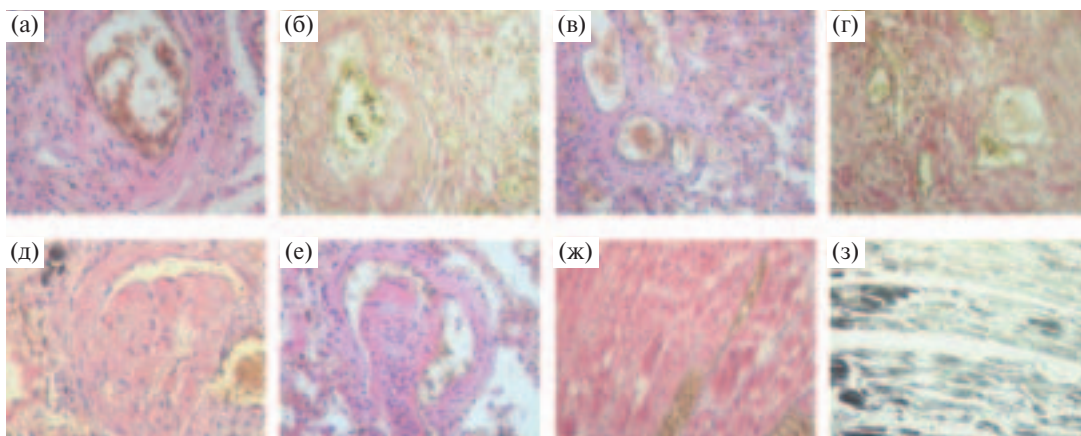


Рис. 5. Данные микроскопии того же больного. а – гипертрофия мышечных волокон стенки ветви ЛА. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$, б – пролиферация интимы и коллагенизация стенки ветви ЛА. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$, в – полнокровие микроциркуляторного русла, гипертрофия стенок мелких артерий. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$, г – разрастание соединительной ткани в межальвеолярных перегородках. Окраска по Ван-Гизону. $\times 200$, д – организованный пристеночный тромб в просвете ветви ЛА. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$, е – тромбоз в просвете ЛА. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$, ж – очаговые повреждения миокарда ЛЖ. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$, з – полнокровие сосудов миокарда и очаговые повреждения кардиомиоцитов ЛЖ. Окраска по Рего. $\times 200$.