

РОЛЬ ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНОЙ БИОПСИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА

Митрофанова Л. Б.

Обзор литературы посвящен роли эндомиокардиальной биопсии в диагностике воспалительных заболеваний миокарда. В статье обсуждаются показания к проведению биопсии, ее информативность и диагностическая ценность, дан перечень возможных осложнений процедуры, определен четкий алгоритм гистологического, гистохимического, иммуногистохимического исследования материала с дифференциальным диагнозом обнаруженных патологических изменений. В обзоре проведен анализ молекулярно-биологических методов, используемых для верификации этиологии миокардитов, даны современные морфологические критерии различных форм этого заболевания.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 73–79
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-73-79>

Ключевые слова: эндомиокардиальная биопсия, морфологический диагноз, миокардит.

ФГБУ Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Митрофанова Л. Б. — д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lubamitr@yandex.ru

МРТ — магнитно-резонансная томография, ОТ-ПЦР — полимеразная цепная реакция обратной транскрипции, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, CD3 — пан-Т-клеточный антиген (Т-лимфоциты), CD4 — антиген Т-лимфоцито-хелперов, CD8 — антиген супрессорных/цитотоксических Т-клеток, CD45 — общелейкоцитарный антиген, CD68 — маркер моноцитов и гистиоцитов, экспрессируется в цитоплазме моноцитов, макрофагов, остеобластов и тучных клеток, FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*, HLA-DR — антигена главного комплекса гистосовместимости II класса, ICAM — молекулы межклеточной адгезии, MHC — главный комплекс гистосовместимости.

Рукопись получена 30.11.2015

Рецензия получена 03.12.2015

Принята к публикации 10.12.2015

THE ROLE OF ENDOMYOCARDIAL BIOPSY IN DIAGNOSTICS OF INFLAMMATORY MYOCARDIUM DISEASES

Mitrofanova L. B.

Literary review focuses on the role of endomyocardial biopsy in diagnostics of inflammatory diseases of myocardium. The article discusses indications for biopsy, its informativity, and diagnostic value; the list of possible complications is provided, the clear algorithm defined for histological, histochemical, immunohistochemical investigation of the specimens with differential diagnosis of the pathological findings. The review provides with the analysis of molecular-biological methods, that are in use for verification of myocarditis etiology, recent morphological criteria provided for different types of the disease.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 73–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-73-79>

Key words: endomyocardial biopsy, morphological diagnosis, myocarditis.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) является признанным методом мониторинга состояния трансплантата при ортотопической трансплантации сердца, тогда как ее место в изучении воспалительных заболеваний миокарда, дилатационных и рестриктивных кардиомиопатий, а также в исследовании морфологического субстрата желудочковых нарушений ритма нуждается в дальнейшей оценке.

Впервые преживленная биопсия миокарда была выполнена в 1958г. Благодаря появлению гибких биотомов, разработанных Sakakibara S и Konno S, метод стал более безопасным. В 1972г Стэнфордская группа разработала новые чрескожные гибкие хирургические щипцы для мониторинга состояния миокарда после трансплантации сердца, которые предполагали забор биопсии из правого желудочка. В настоящее время широко применяется гибкий биотом фирмы Cordis (J&J, США), сертифицированный и доступный в России.

ЭМБ выполняется под местной анестезией из правого желудочка через *v. jugularis* и *v. femoralis*,

а из левого желудочка — через *a. femoralis* под контролем флуороскопии, эхокардиографии, а также магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии. Двухмерная эхокардиография может применяться только для биопсии внутрисердечных образований, тогда как трехмерная эхокардиография может заменить компьютерную томографию. Катетеризация артерий должна сопровождаться адекватной дезагрегантной терапией или терапией гепарином. Информативность ЭМБ, по данным разных авторов, колеблется от 53 до 98%, а диагностическая ценность — от 35 до 45%. Так при локализации патологического процесса в левом желудочке информативность биопсийного исследования из правого желудочка снижается до 53%, поэтому для верификации диагноза требуется проведение бивентрикулярной биопсии, которая ассоциирована с большим риском развития осложнений [1]. При выполнении процедуры квалифицированным персоналом ЭМБ крайне редко сопровождается развитием осложнений

(1-2%), среди которых наиболее грозными следует признать перфорацию стенки с тампонадой сердца (0,08%) и развитие нарушений проводимости, требующих временной электрокардиостимуляции (0,004%) [2]. Непосредственные и отдаленные осложнения ЭМБ представлены в таблице 1 [3].

Оптимальным следует признать забор 5-10 биоптатов, так как чувствительность метода при использовании одного биоптата составляет 25%, а 4-5 биоптатов — около 50% [4]. Традиционно забираются и маркируются 6-10 кусочков миокарда по 3x2x2 мм из верхушки правого желудочка, из средней трети межжелудочковой перегородки и выходного тракта правого желудочка ближе к клапану легочной артерии. Для диагностики криза отторжения первая ЭМБ забирается из верхних отделов межжелудочковой перегородки сразу под клапаном, а каждая последующая биопсия — ниже предыдущей, по направлению к верхушке сердца, то есть сверху вниз. Такой порядок предусмотрен для того, чтобы биопсия забиралась каждый раз из разных мест, и морфологу не приходилось сталкиваться с неинформативным материалом — участками заживления эндокарда и миокарда в зоне предыдущей биопсии. Один или более биоптатов в зависимости от задач забирается для проведения молекулярно-биологических исследований, остальные помещаются в забуференный 10% формалин или в 70° этиловый спирт в течение 2-24 часов. Проводить и красить материал следует в течение 6-24 часов. Минимальное время приготовления ЭМБ — 5,5-6 часов. Использование замороженных срезов для гистологических исследований ведет к потере информации. Готовятся срезы по 3-4 мкм, количеством не менее 15 на предметное стекло. В качестве обязательных используются следующие окраски: гематоксилин-эозин для стандартного гистологического исследования; по Ван Гизону с эластикой (или Masson elastic trichrome) для оценки

стромального компонента; толуидиновый синий и азур-эозин для качественной и количественной оценки воспалительных инфильтратов. Дополнительно выполняется ШИК-реакция для исключения гликогенозов, а также окраска Конго красным и окраска по Перлсу для исключения амилоидоза и гемохроматоза у пациентов после 50 лет. Следующим этапом проводится иммуногистохимическое исследование. Антитела к адгезионным молекулам ICAM-1, ICAM-3 используются в качестве маркеров воспаления, антитела к иммуноглобулинам IgA, IgG, IgM, C3-компоненту комплемента, C1q-компоненту комплемента, C4d-компоненту комплемента для характеристики состояния гуморального иммунитета. Важную роль в регуляции иммунного ответа играют молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса, которые, в основном, экспрессируются на мембранах иммунокомпетентных клеток. При воспалении экспрессия антигена может появляться на негемопоэтических клетках — эндотелии сосудов и кардиомиоцитах [5]. Экспрессия HLA-DR — антигена главного комплекса гистосовместимости II класса — оценивается в баллах: 1 балл — экспрессия антигена на единичных клетках воспалительного инфильтрата, 2 балла — на всех клетках инфильтрата, 3 балла — на всех клетках инфильтрата и на эндотелии некоторых сосудов, 4 балла — на всех клетках инфильтрата, на эндотелии всех сосудов и вдоль всех капилляров (рис. 1). Подобное исследование позволяет повысить чувствительность и специфичность морфологической диагностики миокардита с 38% и 78% до 80% и 85%, соответственно [6]. Следующим этапом проводится фенотипирование лимфоцитов и макрофагов с использованием специфических антител к CD-3, CD-4, CD-8, CD-68.

Для дифференциальной диагностики обнаруженных в ЭМБ изменений мы традиционно используем

Таблица 1

Осложнения эндомикардиальной биопсии [2, 3]

Осложнения	
Непосредственные	перфорация стенки желудочка с развитием тампонады сердца
	нарушения ритма и проводимости
	пневмоторакс
	тромбэмболия легочной артерии
	парез нервов
	местные гематомы
	непреднамеренная пункция крупных артерий
	повреждение трикуспидального клапана
	создание патологических сообщений между правыми и левыми отделами сердца
	Отдаленные
	повреждение трикуспидального клапана с регургитацией
	тампонада сердца
	тромбоз глубоких вен

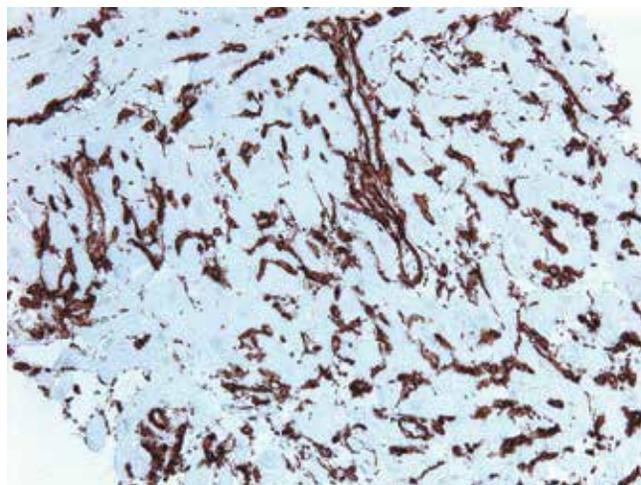


Рис. 1. Эндомикардиальная биопсия. Активный миокардит. Экспрессия HLA-DR на эндотелии и клетках инфильтрата, x 200.

адаптированный алгоритм, предложенный Cunningham KS, et al. [7] (табл. 2).

Параллельно с гистологической и иммуногистохимической диагностикой ЭМБ проводится для верификации этиологии воспалительного заболевания миокарда. В настоящее время существует пять основных методов идентификации вирусов в биоптатах миокарда. Иммуногистохимический метод направлен на выявление антигенных структур кардиотропных вирусов с помощью специфических антител. При этом следует учитывать высокую частоту ложноположительных ответов. Наиболее чувствительными и специфичными методами выявления вирусов в биоптатах миокарда остаются полимеразная цепная реакция (ПЦР) (или, в случае РНК-содержащих вирусов, ПЦР после обратной транскрипции, ОТ-ПЦР) и реже — гибридизация *in situ*. Для количественной характеристики используется ПЦР в реальном времени, которая дает возможность не только обнаружить в исследуемой ткани вирусный геном, но и, по динамике изменения концентрации информационной РНК, количественно оценить активность этого гена.

Сравнительно недавно предложен метод ПЦР *in situ*, который позволяет проводить ПЦР на срезе или в мазке. Метод хорошо себя зарекомендовал в онкологии и вирусологии, благодаря тому, что позволяет определить тип клеток, в которых произошли изменения, распределение измененных клеток в ткани, т.е. оценить степень повреждения и провести сравнительное исследование с результатами гистологического и иммуногистохимического анализа на одном парафиновом блоке. В качестве одного из вариантов ПЦР *in situ* используется метод гибридизации *in situ*. Накопление сведений о молекулярном строении вирусов с использованием этого метода позволило выявлять чужеродный генетический материал в гистологических препаратах, а также сопоставить то, что десятилетиями называлось морфологами “вирусными включениями” с реальными вирусами. Кроме того, гибридизация *in situ* как высокочувствительный метод необходим для диагностики “скрытых” или латентных инфекций. С возрастанием катаплазии клетка может перестать синтезировать специфические белки и стать отрицательной при проведении иммуногистохимических исследований.

Таблица 2

Гистологический алгоритм интерпретации данных эндомикардиальной биопсии [7]

Ткань/патологические изменения	Интерпретация данных
Эндокард	
Фиброз	организованный тромб, заживление эндокарда в месте забора предыдущей биопсии, организованный инфаркт миокарда, исход острого криза отторжения трансплантата, место контакта с электродом, изменения гемодинамики в правых полостях сердца, гиперэозинофильный синдром, мастоцитоз, эндокардиальный фиброэластоз, исход миокардита, кардиомиопатия, действие токсических препаратов
Некроз или изъязвление эндокарда	место контакта с электродом, место забора биопсии, гиперэозинофильный синдром
Миокард	
Гипертрофия миокарда	гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, перегрузка давлением или объемом, болезни накопления, первичные миопатии (Дюшена и Бекера), миотонические мышечные дистрофии
Некроз мышечных волокон	криз острого отторжения трансплантата 2 и 3 R — стадии, инфаркт миокарда и ишемические (аноксические/ гипоксические, интраоперационные) повреждения, миокардит, повреждение лекарственными препаратами и токсическими веществами
Дискомплексация мышечных волокон	гипертрофическая кардиомиопатия, в зоне рубца после предыдущей ЭМБ, в верхушке желудочка и месте соединения свободной стенки желудочка с межжелудочковой перегородкой
Интерстиция	
Фиброз интерстиции	после предыдущей ЭМБ, организованные инфаркт миокарда и ишемические повреждения, исход острого криза отторжения трансплантата, место контакта с электродом, гиперэозинофильный синдром, мастоцитоз, исход миокардита, кардиомиопатии, действие лекарственных препаратов и токсических веществ
Лимфоцитарная инфильтрация	реакция отторжения (очаговая или диффузная инфильтрация), Quilty-эффект (A/B, в эндокарде и субэндокардиальном слое миокарда при трансплантации сердца), в неизменном аллогرافте, миокардит, дилатационная кардиомиопатия (ограниченное количество лимфоцитов), заболевания соединительной ткани, саркоидоз, токсический миокардит, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, лимфома, лейкопения
Нейтрофильная инфильтрация	бактериальный, грибковый миокардит или эндокардит (±некроз), молниеносное развитие острого криза отторжения, острый и молниеносный вирусный миокардит, гиперэозинофильный синдром (+эозинофилы), сепсис, инфаркт миокарда, ишемические повреждения
Эозинофильная инфильтрация	гиперэозинофильный синдром Леффлера, гиперчувствительность (например, к определенным лекарственным препаратам), острый криз отторжения, паразитарная инфекция
Гранулемы	саркоидоз, туберкулез, сифилис, грибковые, паразитарные и риккетсиозные инфекции, болезнь Whipple, амилоидоз, ревматизм, реакция на инородные тела, заболевания соединительной ткани, гигантоклеточный миокардит
Утолщение стенок интрамуральных артерий	васкулопатия аллогرافта (хроническое отторжение), гипертрофическая кардиомиопатия, системная артериальная гипертензия, ИБС, амилоидоз, коллагенозы, пролапс митрального клапана, васкулиты

Таблица 3

Показания к эндомикардиальной биопсии [11]

Показания	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Клиника СН в течение последних 2 недель у пациентов с нормальным или дилатированным ЛЖ	I	B
Клиника СН в течение 3 месяцев с дилатацией ЛЖ, желудочковыми нарушениями ритма, AV-блокадой II-III степени	I	B
Клиника СН в сроки >3 месяцев в сочетании с дилатацией ЛЖ, желудочковыми нарушениями ритма, AV-блокадой II-III степени	IIa	C
Клиника СН у больных с дилатацией полостей сердца, ассоциированная аллергическими реакциями или эозинофилией	IIa	C
Клиника СН с указанием в анамнезе на терапию антрациклиновыми препаратами	IIa	C
Клиника СН у детей без четких указаний в анамнезе на перенесенную инфекцию	IIa	C
Пациенты с желудочковыми нарушениями ритма неуточненной этиологии	IIb	C

В таких случаях методом гибридизации *in situ* можно определить потенциальную способность клетки к синтезу специфического белка с помощью выделения РНК, кодирующей данный белок. Однако чувствительность данного метода ограничена возможностью проникновения зондов внутрь клеток для связывания с искомой мишенью. Если зонд снабжается флуоресцентной меткой, то гибридизация *in situ* называется FISH методом.

С помощью молекулярно-биологических методов вирусный геном в миокарде выявляется у 23–68% больных с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией [8]. Однако нередко вирусный геном определяется у пациентов без кардиальной патологии. Так энтеро- и аденовирусы находят у 60% доноров и 47% реципиентов ортотопической трансплантации сердца, что может быть связано как с контаминацией исследуемого материала, так и с персистенцией вирусов [9]. Поэтому в соответствии с руководством по ЭМБ ПЦР рекомендуется проводить только в специализированных лабораториях, где, наряду со стандартной ПЦР, выполняется ПЦР в реальном времени для оценки вирусной нагрузки и определения клинических порогов, позволяющих дифференцировать активную вирусную инфекцию от латентной. Кроме того, молекулярно-биологический анализ на вирусный геном должен проводиться в образцах крови при подозрении на системную вирусную инфекцию, а также в периферических лейкоцитах для исключения контаминации в случае латентной/персистирующей вирусной инфекции [10].

За исключением мониторинга аллотрансплантата после пересадки сердца, основные показания к проведению ЭМБ обозначены в согласительном документе Американского колледжа кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского кардиологического общества (табл. 3) [11]. Однако для каждого конкретного пациента показания определяются характером заболевания и потенциальными рисками проведения ЭМБ. В ряде случаев ЭМБ может иметь только прогностическое значение, тогда как в случае воспалительных заболеваний миокарда

данный метод может быть полезен не только для верификации диагноза, но и выбора лекарственной терапии. В соответствии с мнением Kindermann I, et al., гемодинамически стабильным пациентам с подозрением на миокардит в качестве первого шага рекомендуется определять маркеры повреждения миокарда и проводить МРТ сердца с контрастным усилением [12]. В случае положительных одного или двух референтных тестов (МРТ и/или маркеры повреждения) у больного, отвечающего на стандартную терапию, вопрос о проведении ЭМБ можно отложить на 2–3 месяца. Если при повторной МРТ сердца сохраняются признаки, характерные для воспалительных заболеваний миокарда, а состояние больного не меняется или ухудшается, то больной направляется на ЭМБ. Однако, по мнению экспертов Европейского общества кардиологов (2013), МРТ сердца не может заменить ЭМБ в диагностике миокардита, а положительные МРТ критерии не могут быть основанием для задержки проведения ЭМБ в случае наличия жизненных показаний [13].

В 2013–2014 гг в СЗФМИЦ имени В. А. Алмазова было выполнено 485 ЭМБ с целью исключения криза отторжения у пациентов с трансплантированным сердцем и 345 диагностических биопсий (табл. 4). По данным ЭМБ, воспалительные заболевания миокарда выявлялись в 36% случаев. Особого внимания и дальнейшего обсуждения заслуживала группа гистологически и иммуногистохимически документированной аутоиммунной кардиомиопатии, которая нередко развивается у больных с клинически значимой некардиальной сопутствующей патологией. В 9% случаев (31 пациент) иммуногистохимические признаки воспалительного заболевания миокарда выявлялись у больных с первичными кардиомиопатиями (гипертрофической и аритмогенной кардиомиопатией) и ишемической болезнью сердца, утяжеляя течение последних. Полученные данные еще раз подчеркивают необходимость проведения ЭМБ в тех случаях, когда клинические проявления заболевания (тяжесть сердечной недостаточности или наличие жизнеопасных нарушений ритма) нельзя объяснить

Таблица 4
Частота выявления воспалительных заболеваний
миокарда по данным эндомикардиальной биопсии

Нозология	Количество эндомикардиальных биопсий
Миокардит	126 (36%)
Аутоиммунная кардиомиопатия (HLA-DR++++, <7CD3+/mm ²)	8 (2,3%)
Миокардитический кардиосклероз	50 (14,4%)
Аритмогенная дисплазия (б.кр.- 36)	63 (18%) в т.ч. + миокардит 21 (6%)
ДКМП (клинико-морф.)	11 (3,1%)
ГКМП (клинико-морф.)	25 (7,2%) в т.ч. + миокардит 9 (2,6%)
Первичный амилоидоз	8 (2,3%)
Неуточненные первичные КМП	8 (2,3%)
ИБС	4 (1,1%) в т.ч.+ миокардит 1
Алкогольная КМП	3 (0,9%)
Гликогеноз	1 (0,3%)
Липома	2 (0,5%)
Гипертрофия и дистрофия миокарда	26 (7,5%)
Недостаточный объем биопсии	3 (0,9%)
Нет изменений	3 (0,9%)
Прочие	4 (1,1%)
Итого:	345 (100%)

основной патологией. В настоящее время определение генетических дефектов, лежащих в основе развития кардиомиопатий, внедряется в клиническую практику с целью генетического консультирования, пренатальной диагностики и ранней постановки диагноза бессимптомным носителям мутаций. Вместе с тем, молекулярные основы фенотипической пластичности ряда генетически мутаций по-прежнему остаются неизвестными. Существует мнение, что на тип кардиомиопатии у пациентов со специфическими мутациями саркомерных генов могут влиять различные модифицирующие факторы и, в первую очередь, гемодинамические. Вместе с тем, нельзя исключить вклад вирусной инфекции и активного воспалительного процесса, которые с высокой частотой выявлялись в нашем исследовании, в качестве причины фенотипической трансформации кардиомиопатий.

В 1999г стандартные Далласские критерии были пересмотрены и обновлены Всемирной организацией здравоохранения и Всемирной федерацией сердца [14]. Согласно этим рекомендациям, для постановки диагноза “миокардит” необходимо не только гистологическое, но и иммуногистохимическое подтверждение. В соответствии с этими рекомендациями выделяют следующие формы миокардитов. Для острого (активного) миокардита необходимо наличие инфильтрата (диффузного, очагового или сливного) с определением не менее 14 инфильтрирующих лейкоцитов или лимфоцитов на 1 мм² (главным образом, CD-45-активированных лейкоцитов или CD3-активиро-

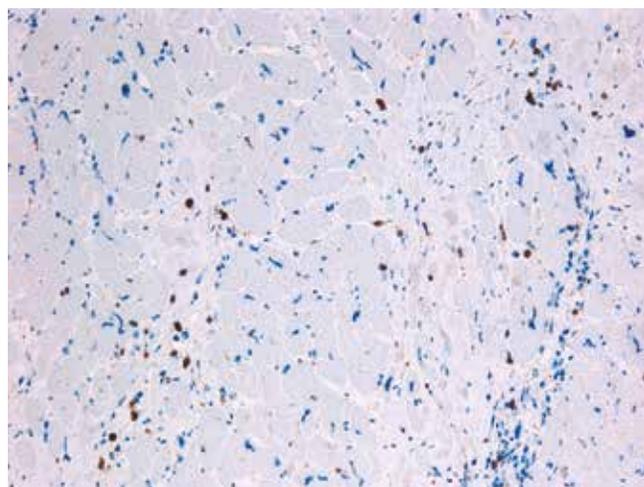


Рис. 2. Эндомикардиальная биопсия. Активный миокардит. CD3+T-лимфоциты в миокарде. X200.

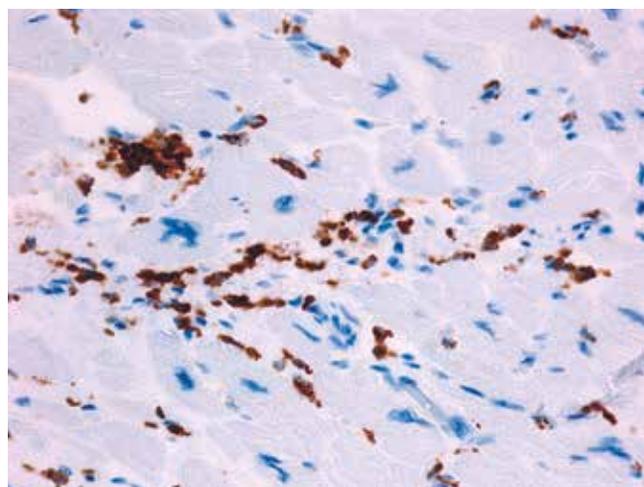


Рис. 3. Эндомикардиальная биопсия. Активный миокардит. CD68+макрофаги в миокарде. X400.

ванных Т-лимфоцитов, а также CD-4- и CD-8 — лимфоцитов) и до 4 макрофагов на 1 мм² (рис. 2, 3). Клетки воспалительного инфильтрата подсчитывают после проведения иммуногистохимического исследования. Дополнительно определяют наличие некроза или дегенерации (дистрофию и миоцитоллиз) мышечных волокон, учитывают фиброз. Для диагноза активного миокардита наличие некроза и/или дегенерации кардиомиоцитов обязательно. В случае небольших скоплений лейкоцитов вне просвета сосудов (более 3 лимфоцитов, преимущественно Т-клеток) диагностируется очаговый миокардит. Если клетки инфильтрата находятся в зоне фиброза, эту ситуацию расценивают как репаративный процесс.

Хронический миокардит диагностируется, если инфильтрат насчитывает не менее 14 лейкоцитов/лимфоцитов на 1 мм² (главным образом Т-лимфоциты или активированные Т-лимфоциты) и до 4 макрофагов на 1 мм², некроз и дегенерация мышечных волокон

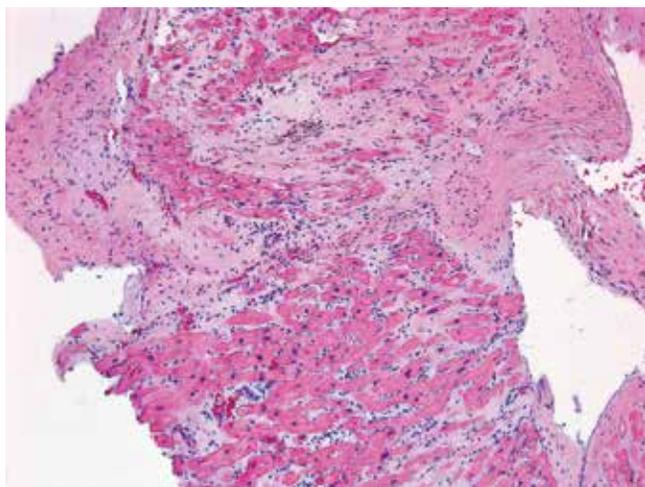


Рис. 4. Эндомиокардиальная биопсия. Хронический миокардит: фиброз и воспалительная инфильтрация миокарда. Окраска гематоксилином и эозином, x200.

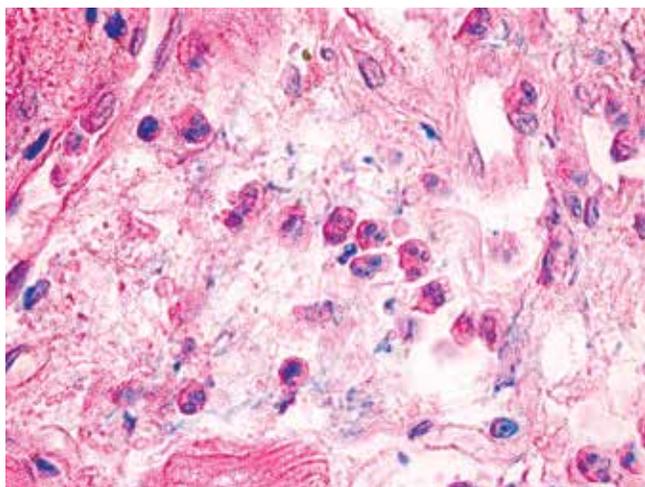


Рис. 5. Эндомиокардиальная биопсия. Эозинофильный миокардит. Окраска гематоксилином и эозином, x400.

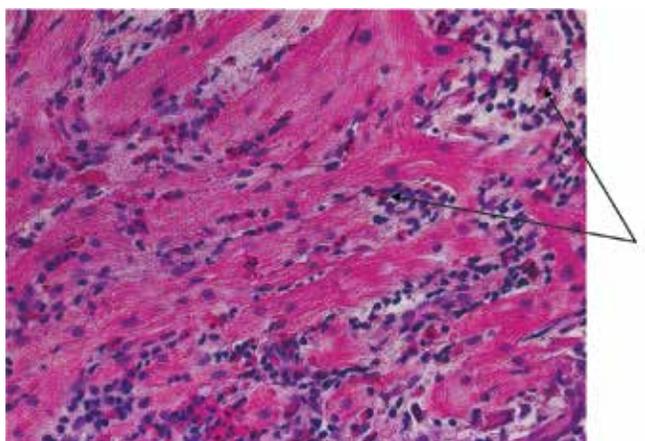


Рис. 6. Эндомиокардиальная биопсия. Полиморфноклеточный активный миокардит с наличием лимфоцитов, эозинофилов (указаны стрелками), макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином, x400.

обычно не выражены, но обязательно должен присутствовать фиброз (рис. 4). Диагноз миокардита может быть исключен, если клетки воспаления, инфильтрирующие миокард, отсутствуют или их количество менее 14 на 1 мм². Согласно консенсусу, оценку фиброза проводят следующим образом: 0 степень — отсутствие фиброза; 1 степень — начальный; 2 степень — умеренный; 3 степень — выраженный фиброз.

В ряде случаев рекомендуется проведение повторных ЭМБ, по результатам которых можно диагностировать: продолжающийся (персистирующий) миокардит (сохраняются критерии острого или хронического миокардита); разрешающийся (заживающий) миокардит, при котором иммуновоспалительный процесс менее выражен, чем при первичной биопсии; разрешившийся (заживший) миокардит. Следует помнить, что эти критерии не исключают одновременное присутствие в миокарде нескольких видов клеток инфильтрата: нейтрофилов, эозинофилов, плазмочитов, лимфоцитов, тучных клеток, макрофагов, гигантских многоядерных клеток.

В 2013г Европейское общество кардиологов представило обобщенную информацию о современном состоянии проблемы диагностики и лечения больных с воспалительными заболеваниями миокарда, в соответствии с которыми для диагностики миокардита необходимо и достаточно 7 CD3+ T-лимфоцитов/мм² (≥ 7 CD3+T-лимфоцитов/мм²), а не ≥ 14 CD3+T-лимфоцитов/мм², как считалось ранее. Клеточная инфильтрация может быть очаговой, диффузной или сливной, периваскулярной или интерстициальной, агрессивной. Агрессивной инфильтрацией называют окружение и внедрение клеток инфильтрата в мышечное волокно с его некрозом. При преобладании эозинофилов в инфильтрате говорят об эозинофильном миокардите (рис. 5), при преобладании лимфоцитов — о лимфоцитарном, при преобладании плазмочитов — о плазмочитарном, при преобладании лимфоцитов и гистиоцитов — о лимфогистиоцитарном, нейтрофилов с лейкоциторексисом, окружающих очажки некрозов мышечных волокон — о гнойничковом миокардите, часто встречающемся при сепсисе, септикопиемии. Наличие гигантских многоядерных клеток говорит о гигантоклеточном миокардите. Вместе с тем, гигантские многоядерные клетки можно выявить в биоптатах миокарда при саркоидозе сердца. Присутствие в инфильтрате тучных клеток, эозинофилов и плазмочитов свидетельствует о выраженном аллергическом компоненте (рис. 6).

Миокардит также сопровождается изменением интрамиокардиальных сосудов. В стенках сосудов можно увидеть все виды васкулитов от лейкоцитарно-некротического до инфильтративного и продуктивного, тромбоз, набухание и пролиферацию эндотелия, пролиферацию и гипертрофию гладкомышечных клеток в интиме и меди, отек, серозное

пропитывание, некроз, фиброз сосудистой стенки, все виды дезорганизации соединительной ткани. Сосудистые изменения сопровождаются кровоизлияниями и инфарктами.

Кардиосклероз при миокардите может быть нежно- и грубоволокнистым, очаговым и диффузным, плексиморфным (оплетающим каждый кардиомиоцит), периваскулярным и перимускулярным. Часто выявляются очаги грануляционной ткани. Исходом миокардита может быть не только фиброз, но и липоматоз, который возникает на месте миоцитолита и может быть результатом апоптоза кардиомиоцитов.

Литература

- Chimenti C, Frustaci A. Contribution and risks of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathies: a retrospective study over a 28-year period. *Circulation* 2013 Oct 1; 128(14): 1531-41.
- Holzmann M, Nicko A, Kuhl U, et al. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach. *Circulation* 2008; 118: 1722-8.
- Paul M, Stypmann J, Gerss J, et al. Safety of Endomyocardial Biopsy in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy A Study Analyzing 161 Diagnostic Procedures. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2011; 4(10): 1142-8.
- Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clin Proc* 1989; 64, 10: 1235-45.
- Guardiola J, Maffei A. Control of MHC class II gene expression in autoimmune, infectious, and neoplastic diseases. *Crit Rev Immunol*. 1993; 13(3-4): 247-68.
- Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006; 113(6): 876-90.
- Cunningham KS, Veinot JP, Butany J. An approach to endomyocardial biopsy interpretation. *J. Clin. Pathol*. 2006; 59(2): 121-9.
- Chimenti C, Frustaci A. Histopathology of myocarditis. *Diagnostic histopathology*. 2008; 14, 8: 401-7.
- Guarner J, Bhatnagar J, Shieh W, et al. Histopathologic, immunohistochemical, and polymerase chain reaction assays in the study of cases with fatal sporadic myocarditis. *Human Pathology* 2007; 38(9): 1412-9.
- Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21: 245-74.
- Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1914-31.
- Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(9): 779-92.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013; 34(33): 2636-48.
- Karatolios K, Pankuweit S, Kisselbach Ch, et al. Inflammatory Cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol*. 2006; 47: 54-65.

Несмотря на то, что ЭМБ остается “золотым стандартом” диагностики миокардита, применение данного метода ограничено узкими клиническими показаниями, высокими требованиями к центру, проводящему иммуногистохимические и молекулярно-биологические исследования, низкой информативностью метода в случае неправильного или позднего забора материала.

Благодарности. Работа выполнена в рамках темы НИР государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации.