

Тодоров С. С., Дерибас В. Ю., Казьмин А. С., Тодоров С. С. (мл)

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ МИАСТЕНИИ

Представлено редкое клиническое наблюдение больного 45 лет, страдавшего генерализованной формой миастении с поражением мышечного аппарата конечностей и сердца. Особенностью случая было поражение миокарда в виде альтеративно-продуктивного интерстициального миокардита, имевшего своеобразный иммунофенотип клеточного инфильтрата: Cd3+, Cd4+, Cd8–, Cd68+. При этом клетки, экспрессирующие Cd68, были представлены крупными макрофагами с цитоплазматической зернистостью, которые окружали поврежденные кардиомиоциты. Вокруг участков альтерации кардиомиоцитов имелись явления неоангиогенеза с признаками экспрессии белка Cd34 в тонкостенных сосудах капиллярного типа. Описанные морфологические и иммуногистохимические изменения в миокарде дополняют представление о морфогенезе миастении.

Ключевые слова	Миастения; альтеративно-продуктивный миокардит; клеточный инфильтрат; неоангиогенез
Для цитирования	Todorov S.S., Deribas V.J., Kazmin A.S., Todorov S.S. (jr). Morphological and immunohistochemical characteristics of myocardial damage in myasthenia (Description of rare observation). <i>Kardiologiia</i> . 2022;62(2):47–51. [Russian: Тодоров С.С., Дерибас В.Ю., Казьмин А.С., Тодоров С.С. (мл). Морфологические и иммуногистохимические особенности поражения миокарда при миастении. <i>Кардиология</i> . 2022;62(2):47–51]
Автор для переписки	Тодоров Сергей Сергеевич. E-mail: sertodorov@gmail.com

Введение

Миастения гравис (myasthenia gravis; МГ) представляет собой аутоиммунное заболевание с поражением нейромышечного аппарата. Известно, что образование антител к рецепторам ацетилхолина блокирует проведение нервного импульса в поперечнополосатой мускулатуре, что приводит к появлению мышечной слабости [1]. Несомненно, при МГ аналогичные изменения могут возникать в сердце, что может быть причиной миастенической кардиомиопатии, сердечной недостаточности, аритмий, однако данные изменения чаще всего описаны при наличии тимомы [1].

При МГ встречаются также специфические антитела к поперечнополосатой мышечной ткани, тирозинкиназе, кальциевым каналам, бета-адренергическим рецепторам. Кроме того, в развитии иммунного ответа могут принимать участие Т-лимфоциты [2, 3].

В клиническом отношении антитела к поперечнополосатой мускулатуре имеют наибольшее значение (антититин-, антирианодин-рецептор, анти-KV 1.4). Титин представляет собой гигантский белок скелетной мускулатуры и кардиоспецифичного саркомера, который локализуется в местах А-І соединений. Рецептор к рианодину содержит кальциевый канал, способствуя сокращению мышечной клетки. KV 1.4 представляет собой клеточный транспортер натрия и бикарбоната, тем самым влияет на потенциал действия мышечной клетки [4].

Таким образом, активация гуморального иммунного ответа может приводить к блокаде рецепторов ацетилхолина, различных рецепторов саркомера (титина, риано-

дина, KV 1.4). В ряде случаев отмечается активация клеточного иммунного ответа с участием Т-лимфоцитов, однако данный механизм развития остается неясным [4].

Морфологические изменения в сердце при МГ базируются на немногочисленных описаниях секционных наблюдений и могут быть представлены гигантоклеточным миокардитом и стресс-индуцированной кардиомиопатией Такоцубо [5, 6]. По мнению некоторых исследователей, гигантоклеточная реакция мышечных клеток миокарда, поперечнополосатой мускулатуры, чаще возникает при тимоме и сопровождается мионекрозом и выраженной клеточной воспалительной инфильтрацией из Т-лимфоцитов и гигантских макрофагов [5]. Полагают, что подобные клеточные трансформации не являются специфическими для МГ. По мнению некоторых авторов, такие патологические процессы можно наблюдать при других аутоиммунных заболеваниях – болезни Крона, ревматоидном артрите, системной красной волчанке [6].

В случае развития стресс-индуцированной кардиомиопатии Такоцубо при МГ может наблюдаться обратимое повреждение кардиомиоцитов с развитием дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Это состояние в миокарде часто возникает у больных МГ пожилого возраста с частыми миастеническими кризами, после проведения плазмафереза или внутривенного введения иммуноглобулинов, которые не ассоциированы с тимомой [7–9].

В связи с особенностями поражения миокарда при МГ приводим собственное клиническое наблюдение.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Материалом для иссле-

дования послужили фрагменты миокарда, поперечно-полосатой мускулатуры конечностей, диафрагмы, полученные при аутопсии мужчины 45 лет. Гистологические срезы окрашивали по стандартной методике гематоксилином и эозином для оценки состояния мышечных волокон. Иммуногистохимическое исследование проводилось стрептавидин-биотиновым методом с использованием иммуноштейнера Bond (Германия) с определением экспрессии в миокарде и поперечнополосатой мускулатуре следующих антигенов: виментин (V9, мышинные моноклональные, США), Cd34 (QBEnd/10, мышинные моноклональные, США), Cd3 (кроличьи поликлональные, США), Cd4 (SP35, кроличьи поликлональные, США), Cd8 (C8/144B, мышинные моноклональные, Дания), Cd68 (мышинные моноклональные, Дания). Полученные гистологические и гистохимические особенности строения МГ изучали и фотографировали на микроскопе DM1000 («Leica») с фотокамерой ICC50 E при увеличениях 100, 200, 400.

Пациент И., 45 лет, находился в неврологическом центре клиники РостГМУ с 05.02.2020 по 10.02.2020. При поступлении мужчина предъявлял жалобы на затруднение при дыхании, выраженную одышку, слабость в конечностях, мышцах шеи, затруднение при выполнении активных движений и ходьбе, пережевывании пищи, на периодическое нарушение глотания и поперхивание, ухудшение состояния во второй половине дня и после физической нагрузки. Из анамнеза известно, что заболевание началось с июня 2019 г., когда впервые отметил слабость в руках (не смог поднять руки вверх), позже присоединилась слабость в ногах, затруднение в удерживании головы. Неоднократно выполнялась магнитно-резонансная томография головного мозга, при которой очаговые изменения не обнаружены. С диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия II степени, синдром вестибулопатии» проходил лечение в неврологическом отделении КБ № 1243 ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА Одинцово. В конце июня 2019 г. в связи с появлением и нарастанием дыхательных нарушений и появлением бульбарной симптоматики повторно обращался к неврологу Московской городской поликлиники № 1, где после электронейромиографии были обнаружены признаки нарушений нервно-мышечной передачи на постсинаптическом уровне генерализованного типа. Была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, при которой патология легких, органов средостения не обнаружена. В связи с полученными данными был выставлен клинический диагноз: «миастения, генерализованная форма, с бульбарными нарушениями, тяжелой степени». Был назначен пиридостигмина бромид 60 мг 3 раза в день с частичным положительным эффектом. С 28.06.2019 по 17.07.2019 проходил стационарное

лечение в неврологическом центре клиники РостГМУ. Получал пиридостигмина бромид, метилпреднизолон, неоднократно проводился плазмаферез, был выписан в удовлетворительном состоянии. Однако в сентябре 2019 г. после психоэмоционального стресса состояние пациента резко ухудшилось, появилась одышка, стала нарастать мышечная слабость. С учетом плохой переносимости глюкокортикостероидов к терапии был добавлен азатиоприн в начальной дозе 0,025 г 2 раза в день с медленным титрованием по схеме. Были обнаружены антитела к ацетилхолиновым рецепторам – более 20 (положительный тест).

Очередное ухудшение состояния пациента возникло после стресса в виде нарастания одышки и общей слабости, затруднения дыхания. В неврологическом статусе отмечались слабость мимической и жевательной мускулатуры, мышц шеи, снижение глотательных рефлексов, дисфагия. Мышечная сила в конечностях достигала 4–4,5 балла (выраженная мышечная слабость), имелся феномен патологической мышечной утомляемости. На электрокардиограмме имелись следующие изменения (рис. 1).

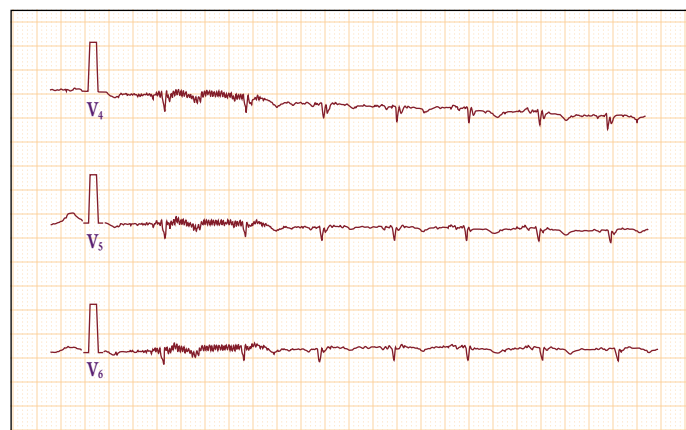
Данные эхокардиографии: гипертрофии и дилатации камер сердца не выявлено. Глобальная систолическая функция миокарда ЛЖ диффузно снижена. Фракция выброса ЛЖ 42%. Диастолическая дисфункция ЛЖ I типа. Давление в легочной артерии 38 мм.вод.ст.

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей: поверхностные и глубокие вены с двух сторон проходимы, признаки тромбоза не выявлены.

Консультация кардиолога: вторичная кардиомиопатия («миастеническое сердце»), легочная гипертензия.

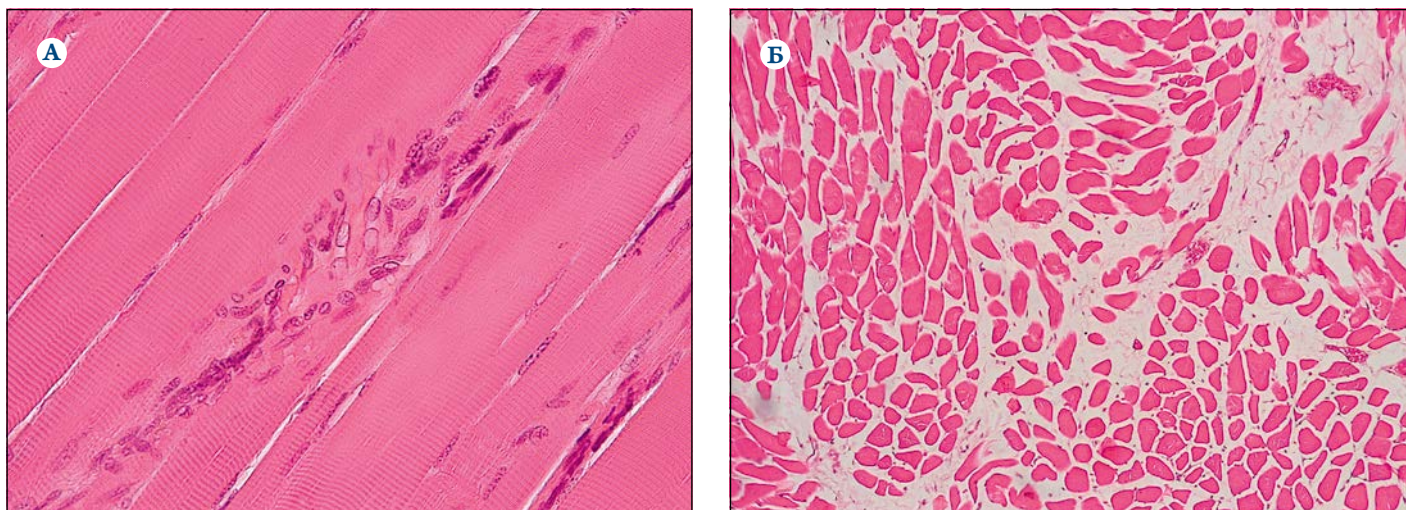
Проводились патогенетическая терапия, плазмаферез. Однако, несмотря на проводимые лечебные мероприятия, пациент скоропостижно скончался.

Рисунок 1. Электрокардиограмма пациента И.



Электрическая ось отклонена влево. Ритм синусовый. Частота сердечных сокращений 89 в минуту. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, в сочетании с блокадой левой передней ветви. Признаки очаговых рубцовых изменений миокарда верхушки и нижнебоковых отделов левого желудочка.

Рисунок 2. Поражение поперечнополосатой мускулатуры при миастении



Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 20.

А – макрофагальный инфильтрат и гиперплазия клеток-сателлитов на месте лизированных мышечных волокон;
Б – неравномерная атрофия мышечных волокон и липоматоз.

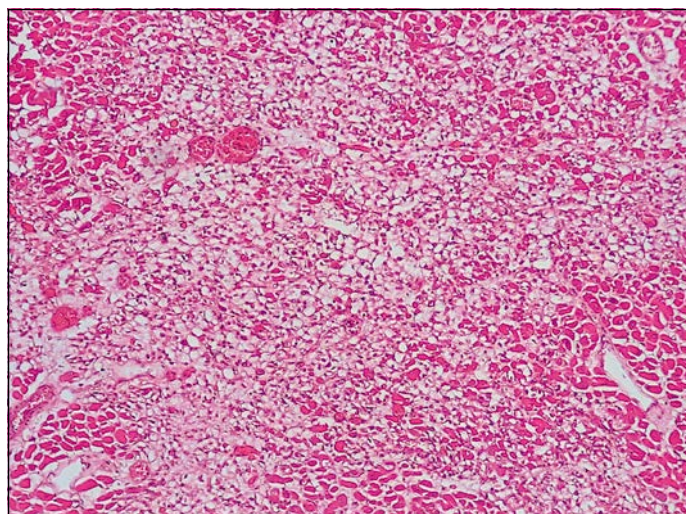
Данные аутопсии: обращало внимание состояние мышечной системы, мышцы верхних и нижних конечностей, диафрагмы были умеренно полнокровные, дряблые, матовые, вида «вареного мяса». Сердце размерами 14×12×6 см без признаков гипертрофии (толщина стенки ЛЖ 1,7 см), с наличием в миокарде ЛЖ белесовато-серых и желтоватых дряблых участков размерами от 0,5×0,1 до 1,0×0,5 см. В проекции тимуса имелась жировая ткань, признаков тимомы не обнаружено. В венозных сплетениях малого таза имелись обтурирующие красные сухие матовые кровяные свертки – тромбы, которые гистологически верифицированы как прижизненные красные тромбы без признаков организации.

Механизм развития венозного тромбоза можно объяснить замедлением кровотока, вызванного комплексом факторов: снижением сократительной функции сердца, слабостью скелетных мышц нижних конечностей, а также постельным режимом пациента.

Непосредственной причиной смерти явилась тромбоэмболия мелких и средних ветвей легочной артерии с развитием множественных геморрагических инфарктов обоих легких.

Патогистологическое исследование мышц нижних и верхних конечностей, диафрагмы выявило следующие особенности поражения. Мышечные волокна на большем протяжении сохраняли поперечнополосатую исчерченность, в отдельных группах волокон отмечались явления выраженной дистрофии и некроза с окружающей макрофагальной инфильтрацией и гиперплазией клеток-сателлитов, что указывало на наличие очагов миозита с явлениями репарации (рис. 2А). Кроме того, встречались изменения, характерные для атрофии мышечной ткани, в виде диссоциации и уменьшения размеров

Рисунок 3. Альтеративно-продуктивный миокардит при миастении: некроз кардиомиоцитов с окружающей клеточной инфильтрацией (лимфоциты, макрофаги), частично сохранившиеся «островки» кардиомиоцитов



Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 10.

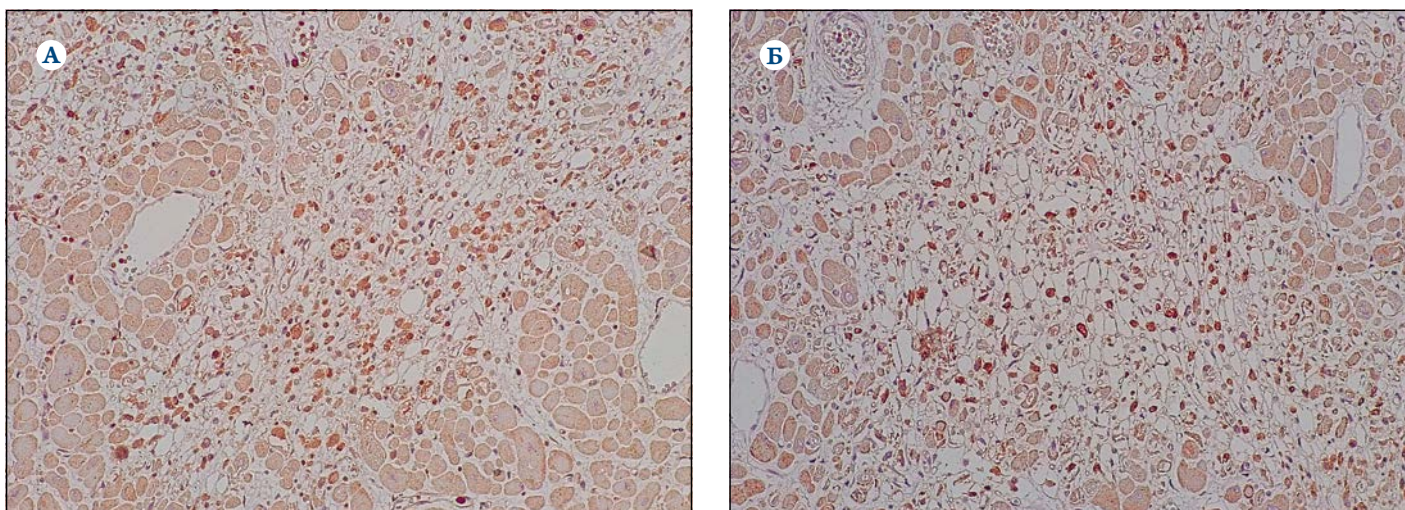
и количества мышечных волокон, окруженных выраженными прослойками жировой клетчатки (липоматоз) (рис. 2Б).

В миокарде имелись участки коагуляционного некроза кардиомиоцитов и клеток стромы (рис. 3).

Иммуногистохимическое исследование миокарда позволило определить иммунофенотип клеточного инфильтрата. Он состоял из крупных Т-лимфоцитов Cd3+, расположенных вокруг некротизированных кардиомиоцитов (рис. 4А).

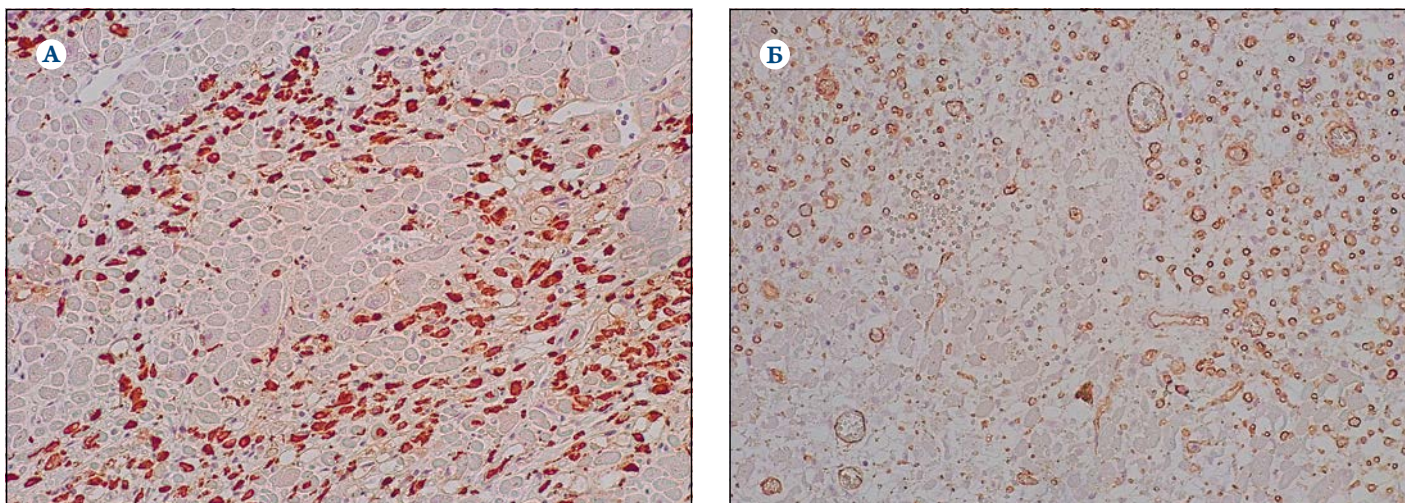
Среди популяций Т-лимфоцитов отмечались Т-клетки Cd4+, в то время как Т-клетки Cd8+ отсутствовали (рис. 4Б).

Рисунок 4. Миастенический миокардит: скопление Т-лимфоцитов Cd3+ (А) и Т-лимфоцитов Cd4+ (Б) в местах альтеративно-продуктивного миокардита при миастении



Стрептавидин-пероксидазная иммуногистохимическая реакция. Ув. 20.

Рисунок 5. Миастенический миокардит



Стрептавидин-пероксидазная иммуногистохимическая реакция. Ув. 20.

А – очаги некроза и апоптоза кардиомиоцитов с окружающей клеточной инфильтрацией из крупных макрофагов с цитоплазматической зернистостью (Cd68+); Б – мелкие тонкостенные сосуды капиллярного типа – неоангиогенез (Cd34+) вокруг зоны некроза кардиомиоцитов.

В местах альтеративно-продуктивного миокардита, вокруг некротизированных и апоптотически измененных мышечных клеток наблюдалась яркая экспрессия крупных макрофагов Cd68+, содержащих в цитоплазме большие гранулы (рис. 5А). Отмечалась яркая цитоплазматическая экспрессия белка Cd34 в мелких новообразованных сосудах капиллярного типа вокруг очагов некроза кардиомиоцитов, что свидетельствовало о неоангиогенезе (рис. 5Б).

Заключение

Миастения гравис – хроническое аутоиммунное заболевание с образованием антител к рецепторам ацетилхолина в мышечном аппарате конечностей, диафрагмы, что вы-

зывает развитие прогрессирующей мышечной слабости. Чаще всего миастения гравис обусловлена наличием тимомы, реже встречается идиопатическая форма заболевания.

Поражение сердца при миастении представляет собой редкое патологическое состояние и может быть обусловлено, с одной стороны, образованием антител к компонентам саркомера (титин-, KV 1.4, рианодин-рецептор), а с другой – активацией Т-лимфоцитов, макрофагов. Морфологические и иммуногистохимические изменения миокарда при идиопатической миастении мало освещены в современной литературе и основаны на описании отдельных клинических и секционных наблюдений.

Настоящее секционное наблюдение идиопатической миастении у мужчины 45 лет выявило морфологи-

ческие особенности поражения мышц и сердца. Показано, что наряду с атрофией и липоматозом мышечной ткани конечностей и диафрагмы имелись явления очагового продуктивного миозита с признаками репарации клеток. В миокарде отмечался альтеративно-продуктивный интерстициальный миокардит с клеточными инфильтратами из Т-лимфоцитов Cd3+, Cd4+, Cd8- и макрофагов Cd68+, развитием неоангиогенеза (Cd34+)

вокруг очагов повреждения кардиомиоцитов. Данные структурные особенности поражения сердца позволяют уточнить морфогенез развития миастенической кардиомиопатии.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 01.06.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Helgeland G, Luckman SP, Romi FR, Jonassen AK, Gilhus NE. Myasthenia gravis sera have no effect on cardiomyocytes in vitro. *Journal of Neuroimmunology*. 2008;201–202:74–9. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.05.021
2. Suzuki S, Baba A, Kaida K, Utsugisawa K, Kita Y, Tsugawa J et al. Cardiac involvements in myasthenia gravis associated with anti-Kv1.4 antibodies. *European Journal of Neurology*. 2014;21(2):223–30. DOI: 10.1111/ene.12234
3. Romi F, Skeie GO, Gilhus NE, Aarli JA. Striational Antibodies in Myasthenia Gravis: Reactivity and Possible Clinical Significance. *Archives of Neurology*. 2005;62(3):442–6. DOI: 10.1001/archneur.62.3.442
4. Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, Motomura M, Matsubara S, Yokoyama K et al. Autoimmune Targets of Heart and Skeletal Muscles in Myasthenia Gravis. *Archives of Neurology*. 2009;66(11):1334–8. DOI: 10.1001/archneurol.2009.229
5. Sasaki H, Yano M, Kawano O, Hikosaka Y, Fujii Y. Thymoma associated with fatal myocarditis and polymyositis in a 58-year-old man following treatment with carboplatin and paclitaxel: A case report. *Oncology Letters*. 2012;3(2):300–2. DOI: 10.3892/ol.2011.501
6. Kon T, Mori F, Tanji K, Miki Y, Kimura T, Wakabayashi K. Giant cell polymyositis and myocarditis associated with myasthenia gravis and thymoma: Giant cell polymyositis and myocarditis. *Neuropathology*. 2013;33(3):281–7. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2012.01345.x
7. Joudinaud TM, Fadel E, Thomas-de-Montpreville V, Mussot S, Flecher EM, Darteville PG. Fatal giant cell myocarditis after thymoma resection in myasthenia gravis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;131(2):494–5. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.09.035
8. Wong CP, Chia PL. Recurrent takotsubo cardiomyopathy precipitated by myasthenic crisis. *International Journal of Cardiology*. 2012;155(1):e11–2. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.06.129
9. Shivamurthy P, Parker MW. Cardiac manifestations of myasthenia gravis: A systematic review. *IJC Metabolic & Endocrine*. 2014;5:3–6. DOI: 10.1016/j.ijcme.2014.08.003