

# Этапы патоморфологических изменений в эпидермисе при различных клинических формах и стадиях пемфигуса и их патогенетическая значимость

Ф.Р.Махмудов<sup>1</sup>, И.А.Амирова<sup>1</sup>, Ю.А.Мирзоев<sup>1</sup>, В.Ф.Махмудов<sup>1</sup>

**Резюме.** Пемфигус – хроническое злокачественное заболевание. Клинически выражается образованием пузырей на невоспаленной коже и слизистых. Пузыри и эрозии имеют тенденцию к слиянию и генерализации процесса, что, при отсутствии своевременной и адекватной терапии, приводит к гибели больного. Изменения в клетках базального и шиповатого слоев эпидермиса при пемфигусе являются основной причиной развития апоптоза, затем акантолиза и разрыва межклеточной связи (десмосом), что указывает на нарушения в системе регуляции эпидермиса, которые предшествуют и затем, на конечном этапе способствуют развитию аутоиммунного процесса.

**Ключевые слова:** Пемфигус, акантолиз, апаптоз.

**Резюме.** Пемфигус – хроническое злокачественное заболевание. Клинически выражается образованием пузырей на невоспаленной коже и слизистых. Пузыри и эрозии имеют тенденцию к слиянию и генерализации

процесса, что, при отсутствии своевременной и адекватной терапии, приводит к гибели больного. Изменения в клетках базального и шиповатого слоев эпидермиса при пемфигусе являются основной причиной развития апоптоза, затем акантолиза и разрыва межклеточной связи (десмосом), что указывает на нарушения в системе регуляции эпидермиса, которые предшествуют и затем, на конечном этапе способствуют развитию аутоиммунного процесса.

**Ключевые слова:** Пемфигус, акантолиз,

---

**Yazışma üçün əlaqə:**

Ф.Р.Махмудов<sup>1</sup>, И.А.Амирова<sup>1</sup>,

Ю.А.Мирзоев<sup>1</sup>, В.Ф.Махмудов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра Дерматовенерологии АМУ



апаптоз.

**Summary.** Pemphigus is a chronic malignant disease. It is clinically expressed by the formation of blisters on non-inflamed skin and mucous membranes. Bubbles and erosion tend to merge and generalize the process, which, in the absence of timely and adequate therapy, leads to the death of the patient. Changes in the cells of the basal and spiny layers of the epidermis in pemphigus are the main cause of the development of apoptosis, then acantholysis and rupture of intercellular bonds (desmosomes), which indicates disturbances in the epidermal regulatory system that precede and then, at the final stage, contribute to the development of the autoimmune process.

**Key words:** Pemphigus, acantholysis, apoptosis.

**Xülasə.** Pemfiquis xroniki bədxassəli xəstəlikdir. Qeyri-iltihabi dəri və selikli qişalarda qovuqlar əmələ gəlməsi ilə klinik olaraq ifadə edilir. Qovuqlar və eroziya birləşməyə və genəlləşməyə meyillidir, vaxtında və adekvat terapiya aparılmadıqda, xəstənin ölümünə səbəb olur. Pemfiquisda epidermisin bazal və tikanlı təbəqələrinin hüceyrələrində baş verən dəyişikliklər apoptozun, daha sonra akantolizin və hüceyrələrarası əlaqələrin (desmosomların) pozulmasına gətirib çıxarır. Bu da epidermisin tənzimləmə sistemindəki pozğunluqları göstərir, son mərhələdə autoimmun prosesin inkişafına səbəb olur.

**Açar sözlər:** Pemfiquis, akantoliz, apoptoz.

Пемфигус – хроническое злокачественное заболевание. Клинически выражается образованием пузырей на невоспаленной коже и слизистых. Пузыри и эрозии имеют тенденцию к слиянию и генерализации процесса, что, при отсутствии

своевременной и адекватной терапии, приводит к гибели больного.

В настоящее время пемфигус рассматривают как аутоиммунный процесс, при наличии генетической принадлежности.

Срыв иммунологической толерантности к кожным антигенам (десмоглеин-1,3) является ключевым фактором патогенеза пемфигуса. Однако причины нарушения функционирования иммунной системы остаются неясными. Пемфигусные антитела вызывают акантолиз межклеточных структур в шиповатом слое эпидермиса, что приводит к образованию акантолитической щели между клетками, накоплению тканевой жидкости и формированию пузыря.

Описанная Тцанком в 1947 году «акантолитическая клетка», обнаруженная в мазках-отпечатках со дна пузыря у больных пемфигусом, является специфичной для пемфигуса и тест Тцанка до настоящего времени используется в диагностических целях. Акантолитические клетки деформированы, меньше размером, чем обычные, но ядра в них увеличены и значительно превосходят по площади ядра нормальной клетки. В увеличенном ядре всегда находятся 2-3 ядрышка. Цитоплазма клеток базофильная, окрашивается неравномерно, вокруг ядра проявляется светло-голубая зона, а по периферии - интенсивно синий ободок (окраска по Романовскому-Гимза).

При электронно-микроскопическом исследовании обнаруживается растворение межклеточного цементирующего вещества. В процессе развития акантолиза десмосомы почти полностью разрушаются в шиповатом слое. Базальная мембрана разрывается, митохондрии

растворяются в клетках, что свидетельствует об апоптозе. Все патологические изменения при пемфигусе локализуются и протекают исключительно в эпидермисе и все клинические проявления болезни во всех стадиях и клинических формах пемфигуса, вне зависимости от длительности, также наблюдаются в эпидермальном слое кожи и слизистых оболочек.

На сегодняшний день информации о поражении внутренних органов при пемфигусе отсутствуют. В связи с чем, получение более полной и расширенной информации о всех этапах внутриклеточных и внеклеточных патоморфологических изменений в эпидермисе пораженных очагов и видимо здоровой кожи в динамике при различных клинических формах, стадиях пемфигуса, длительности и распространенности процесса может внести ясность в протекающие в эпидермальном пласте патогенетические механизмы. Патоморфологические исследования на всех этапах патологического процесса при пемфигусе в динамике могут выявить первичное звено патологических изменений в эпидермисе. А именно, что изменяется первично: межклеточные структуры (десмосомы) или первоначальные изменения происходят в клетках базального и шиповатого слоя, а затем затрагивают десмосомы. Ответ на данный вопрос позволит откорректировать взгляд на клиническое течение заболевания с сопутствующими патоморфологическими изменениями, происходящими в эпидермисе и даст возможность прогнозирования болезни.

Как известно, гомеостаз эпидермиса характеризуется определенным уровнем постоянства качественного и количественного состава кератиноцитов, который обеспечивают следующие процессы: клеточное обновление (митоз) целенаправленная миграция клеток (в верхние слои) в эпидермальном пласте цитодифференцировка с превращением кератиноцитов в корнеоциты и апоптоз. Указанные патологические изменения в эпидермисе могут быть как изолированными, так и сочетанными. В этой связи необходимо обратить внимание на процессы происходящие при апоптозе: внутриклеточные изменения в клетке, на последовательность этих изменений и удаление клеток. Апоптотическая гибель клеток бывает в двух вариантах: в результате кератинизации и в патологически измененных клетках. Согласно принятой при пемфигусе концепции, формирование акантолитической клетки происходит в следующей последовательности: выработка антител к структурным белкам десмосом (десмоглеин 1,3), затем развитие акантолиза и в завершении - деформация клеток шиповатого слоя. Возможные и известные причины патологических изменений в десмосомах могут наблюдаться при вирусных и стафилококковых инфекциях, ожогах, синдроме Лайелла, механических травмах и в единичных случаях у больных пемфигусом. Однако в коже имеются большое количество собственных антигенов, расположенных в различных слоях: межклеточном веществе, на поверхности клеток и в межклеточных связях. Это - система антигенов, связанная с иммунной системой, основной функцией которой является активация иммунной

системы при патологических изменениях в клетках. При пемфигусе десмоглеины 1,3, к которым вырабатываются антитела, выполняют роль антигенов, активизирующих иммунную систему, не по причине их патологического изменения, а в связи с внутриклеточными изменениями в клетках базального и шиповатого слоев эпидермиса, выполняя при этом свою физиологическую функцию.

Выстраивание патогенетических звеньев процессов, происходящих в эпидермисе, является чрезвычайно значимым. Изменения в клетках базального и шиповатого слоев эпидермиса при пемфигусе являются основной причиной развития апоптоза, затем акантолиза и разрыва межклеточной связи (десмосом), что указывает на нарушения в системе регуляции эпидермиса, которые предшествуют и затем, на конечном этапе способствуют развитию аутоиммунного процесса.

Необходимо указать и на целый ряд

клинических симптомов при пемфигусе указывающих на изменения в клетках базального и шиповатого слоев, которые предшествуют разрыву десмосом. Так, патогномичный для пемфигуса симптом Никольского может быть вызван (положительный) на видимо здоровой коже, что указывает на то, что патологические изменения в клетках присутствуют, а десмоглеин еще не поврежден.

Как известно, регенерация эрозий при пемфигусе, при отсутствии лечения, протекает очень медленно или отсутствует, что также указывает на нарушения митотической активности базальных клеток.

Таким образом, аутоиммунный процесс при пемфигусе нужно рассматривать как конечный этап патологических изменений.

При этом мы увидим сходство акантолитической клетки при пемфигусе и акантолитической клеткой.

**Таблица 1.** Сравнение процессов при формировании акантолитической и апоптотической клеток

Акантолитические клетки	Апоптотические клетки
1. Размеры клетки изменены, сморщивание клеток	1. Изменение размеров клеток, сморщивание (деформация) клеток
2. Ядро увеличено, смещено к периферии, отмечается фрагментация ядра	2. Фрагментация ядра
3. Вокруг ядра зона просветления	3. Ядро окружено светлым кольцом (пространством)
4. Структура органелл нарушена	4. Разрушение органелл
5. Разрыв десмосом	5. Конденсация хроматина
6. Лизис клетки	6. Цитоплазма становится без структурной

## Дополнительная информация.

### Благодарность.

Эта статья является результатом исследований и анализа, проведенных на национальном уровне; Я благодарю всех своих коллег, принимавших участие в его подготовке.

### Вклад авторов.

Концепция и дизайн: М.Ф., А.И., М.Ю. Сбор, анализ или интерпретация данных: М.Ф., А.И., М.Ю. Составление рукописи: М.Ф., А.И., М.Ю. Критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания: М.Ф., А.И., М.Ю. Статистический анализ: . Управление данными: М.Ф., А.И., М.Ю. Полученная поддержка, финансирование и контроль: М.Ф., А.И., М.Ю. Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи

### Финансирование.

Данная статья подготовлена для «Международного конгресса по актуальным проблемам медицины», организованного Азербайджанским Медицинским Университетом. Внешнее финансирование для анализа и исследования, проведенного с целью подготовки статьи, не привлекалось. Никакая другая организация или спонсирующая организация не участвовали в разработке и проведении исследования или анализа; не участвовали в сборе данных, управлении, анализе, интерпретации данных или подготовке рукописи, рассмотрении или утверждении; не участвовали в принятии решения о представлении рукописи к публикации.

### Доступность информации и материалов.

Информацию (данные), использованную и/или проанализированную в ходе анализа, можно получить, обратившись к авторам или редакции журнала.

### Декларации.

#### Одобрение Этического Комитета и информированное согласие.

От каждого участника было получено письменное или устное информированное согласие. Этический комитет (АМУ, Азербайджан) и Научный комитет Конгресса одобрили этот анализ.

### Согласие на публикацию.

Не предусматривается.

### Конфликт интересов.

Автор(ы) заявил(и) об отсутствии конфликта интересов.

### Подробности об авторах.

<sup>1</sup> Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра общественных наук, г. Баку, Азербайджанская Республика

**Отправлено:** 10 апреля 2023 г. **Получено:** 27 апреля 2023 г. Электронная публикация: 14 июня 2023 г.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУР

1. Almeida HL Jr, Monteiro LM, Goetze FM, Silva RM, Rocha NM. Clinical variability in dystrophic epidermolysis bullosa and findings with scanning electron microscopy. *An Bras Dermatol*. 2012;87:127-30.
2. Cunha PR, Barraviera SRCS . Autoimmune bullous dermatoses. *An Bras Dermatol* 2009;84:111-24.
3. Di Zenzo G, Amber KT, Sayar BS, Müller EJ, Borradori L. Immune response in pemphigus and beyond: progresses and emerging concepts. *Semin Immunopathol*. (2016) 38:57–74. doi: 10.1007/s00281-015-0541-1
4. Gordon MK, Hahn RA. Collagens Cell Tissue Res. 2010;339:247-57.
5. Michenko A.V., Znamenskaya L.F., Lvov A.N. Methods for revealing therapeutic targets in case of true acantholytic pemphigus. *Vestn dermatol i venerol*. 2012; 5: 38-43. [Миченко А.В., Знаменская Л.Ф., Львов А.Н. и соавт. Методы выявления терапевтических мишеней при истинной акантолитической пузырчатке. *Вестн дерматол и венерол* 2012; (5): 38-43.]
6. Oliveira ZNP, Perigo AM, Fukumori LMI, Aoki V. Immunological mapping in hereditary epidermolysis bullosa *An Bras Dermatol*. 2010;85:856-61
7. Palleschi GM, Torchia D, Pacini P. Scanning electron microscopy in

- ultrastructural morphology of perilesional keratinocytes in pemphigus foliaceus. *Acta Cytol.* 2007;51:941-3.
8. Reshetnikova T.B., Yefremov A.V. Complex therapy for acantholytic pemphigus. *Rus J of skin and sexually transmitted diseases* 2005; 5: 28-31. [Решетникова Т.Б., Ефремов А.В. Комплексная терапия акантолитической пузырчатки. *Росс журн кож и вен бол* 2005; (5): 28-31.]
  9. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet.* (2019) 394:882–94.
  10. Suga H, Tsunemi Y, Sugaya M, Shinkuma S, Akiyama M, Shimizu H, et al. Hair shaft abnormalities in localized autosomal recessive hypotrichosis 2 and a review of other non-syndromic human alopecias. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:486-8