

# Вульгарний пемфігус. Ультраструктурна характеристика

Я.Ф. Кутасевич<sup>1</sup>, І.О. Олійник<sup>1</sup>, О.П. Лукашова<sup>2</sup>, М.В. Рєпін<sup>3</sup>, А.Е-С.Е-С. Абдалла<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»,

<sup>2</sup> ДУ «Інститут медичної радіології імені Григор'єва НАМН України»,

<sup>3</sup> ДУ «Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України»

## Резюме

**Мета.** За допомогою стандартних методів електронної мікроскопії вивчити ультраструктуру бульозних елементів шкіри у хворих на вульгарний пемфігус для удосконалення гістологічної та диференційної діагностики.

**Матеріали і методи.** За допомогою методів електронної мікроскопії досліджено ультраструктуру вмісту інтраепідермальних булл і покришок у 8 хворих на вульгарний пемфігус.

**Результати.** Встановлені особливості змін ультраструктури акантолітичних клітин у вмісті інтраепідермально розташованих бульозних елементів і відшарованого внаслідок аутоімунної реакції епідермісу.

**Висновки.** У вмісті бульозних елементів виявлено порушення десмосомальних контактів акантолітичних клітин з наявними дистрофічними змінами, різними видами загибелі внаслідок цитотоксичної дії лімфоцитів і нейтрофільних лейкоцитів. У відшарованому епідермісі між незміненими кератиноцитами відзначена активація клітин Лангерганса.

**Ключові слова:** вульгарний пемфігус, кератиноцити, акантолітичні клітини, ультраструктура.

DOI: 10.33743/2308-1066-2021-4-8-10

## Вступ

Вульгарний пемфігус (ВП) належить до групи аутоімунних бульозних дерматозів, є рідкісним і потенційно смертельним захворюванням [5]. Етіологія ВП досі невідома, але головною патогенетичною ланкою є утворення патогенних аутоантител проти десмоглінів, які є молекулами клітинної адгезії і містяться в десмосомах, характерних для клітин базального і шипуватого шару епідермісу [2, 3]. Результатом порушення цілісності десмосом є акантоліз і утворення булл та ерозій на шкірі і/або слизових оболонках [1, 6]. У деяких випадках діагностика ВП за обов'язковими критеріями утруднена [4]. Тому доцільним є застосування електронномікроскопічного дослідження, яке дає змогу оцінити морфофункціональні властивості як акантолітичних клітин (АК), так і інших компонентів інтраепідермальних булл і таким чином вдосконалити методи діагностики ВП.

**Мета дослідження:** за допомогою стандартних методів електронної мікроскопії вивчити ультраструктуру бульозних елементів шкіри у хворих на ВП для удосконалення гістологічної та диференційної діагностики захворювання.

## Матеріали і методи дослідження

За допомогою стандартних методів електронної мікроскопії досліджено ультраструктуру вмісту інтраепідермальних булл і покришок у 8 хворих на ВП.

## Результати та їх обговорення

Встановлено, що основним компонентом інтраепідермальних бульозних елементів є АК, розташовані поодинокі,

групами та у складі фрагментів епідермісу. Вони являють собою кератиноцити епідермального походження з притаманними цим клітинам ультраструктурними ознаками: великим світлим ядром, чітким ядерцем, наявністю вільних рибосом і тонофібрил у цитоплазмі. Характерним є руйнування десмосом з утворенням широких міжклітинних просторів внаслідок реакції аутоімунних антител до десмогліну з антигенами десмосом. У поодиноких АК десмосоми відсутні, самі вони набувають округлої форми, а їхня поверхня щільно вкривається цитоплазматичними ворсинками.

Серед кератиноцитів звичайної структури наявні АК на різних стадіях деградації. Часто реєструють зменшення розміру клітин, спотворення форми ядра, накопичення в цитоплазмі ліпідних краплин, появу вакуолей. У популяції АК трапляються клітини з ознаками різних типів загибелі: темні функціонально неактивні АК (темноклітинна загибель), окремі клітини у стані апоптичної загибелі, для якої характерним є концентрація хроматину коло ядерної мембрани, а також кератиноцити з великими фагосомами, що може вказувати на аутофагічну загибель. Наявність клітинного детриту може бути результатом некротичних процесів. Це свідчить про поступову деградацію АК, які опинилися в патологічній ситуації.

Розташовані поряд з ними сегментоядерні лейкоцити й лімфоцити надходять до булл із капілярів дерми, залучені в розвиток запального процесу. Спостерігається взаємодія лімфоцитів з окремими АК, при якій їхні мембрани тісно змикаються (рис. 1, а). Очевидно, це відображає первинний етап цитотоксичної реакції, коли

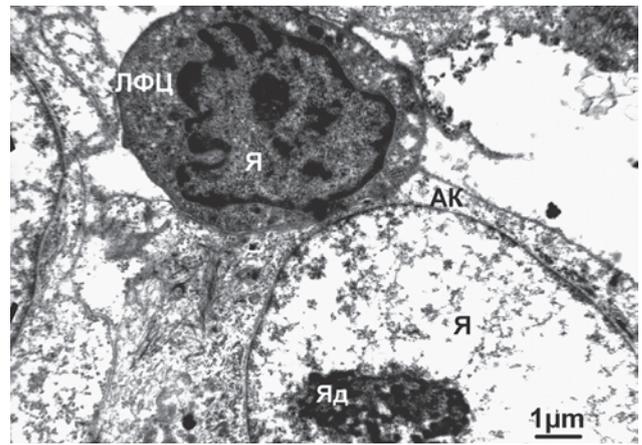
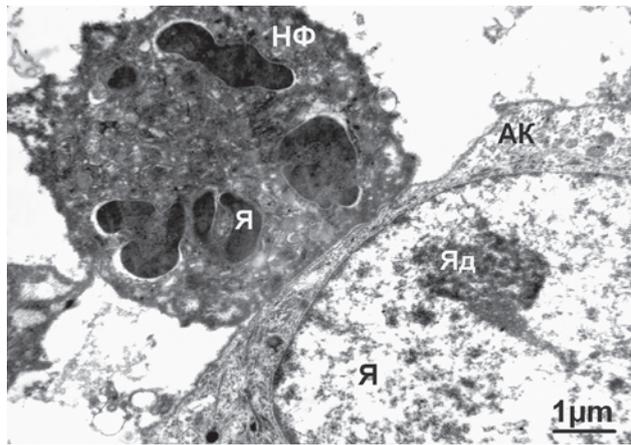


Рис. 1. Тісний контакт нейтрофільного лейкоцита (а) і лімфоцита (б) з АК у вмісті інтраепідермального пухиря пацієнта з ВП (АК – акантолітична клітина; НФ – нейтрофіл; ЛФЦ – лімфоцит; Я – ядро; Яд – ядерце)

Т-лімфоцити-кілери з'єднуються з антигенами на поверхні клітини, після чого відбувається вивільнення цитотоксину (білка перфорину) та руйнування клітини. Подібне явище відзначалося і для нейтрофільних лейкоцитів (рис. 1, б).

Покришки бульозних елементів являють собою пласт епідермісу, який відшарувався в ході аутоімунної реакції. Встановлено, що основні порушення спостерігають в його базальному відділі, який першим взаємодіє з антитілами до десмоглінів, що призводить до ураження десмосом і порушення зв'язку з сусідніми клітинами (рис. 2).

Кератиноцити зменшуються в розмірах, ядра набувають звивистого контуру, ущільнюється цитоплазматичний матрикс, клітини стають темними, функціонально неактивними, серед них виявляються нейтрофільні лейкоцити, які вступають у щільний контакт із плазматичною мембраною кератиноцитів. В одному з випадків виявлявся кератиноцит із фігурою мітозу, що свідчить про його належність до базального шару. Шипоподібні кератиноцити (ШК) вражаються тим менше, чим далі вони відстоять від базального відділу. Десмосоми в таких ШК часто неушкоджені, кератиноцити щільно прилягають одне до одного, а тонка будова ядра і цитоплазми не має помітних змін. Лише в деяких із них відбувається розширення міжклітинного простору внаслідок часткової втрати десмосом, перинуклеарна зона цитоплазми просвітлюється

і втрачає органили. Можливо, це відбувається внаслідок вичерпання запасу антитіл. Відсутність значних порушень виявляється і у розташованих вище шарах епідермісу, зокрема в зернистому. Поверхневий шар із рогових лусок також не зазнає кардинальних змін.

Найхарактернішим є наявність серед ШК підвищеної кількості клітин Лангерганса. Деякі з них утворюють псевдоподії, що свідчить про активацію процесів макрофагальної інвазії (рис. 3). Це може бути реакцією клітин Лангерганса на патологічні зміни в епідермісі, які, вочевидь, розгорталися ще до моменту відшарування.

## Висновки

1. При ВП у вмісті бульозних структур переважають АК, які втрачають десмосоми.
2. Відзначаються дистрофічні зміни АК і різні види їх загибелі, зокрема, темноклітинна, аутофагічна й апоптозна.
3. Спостерігають електронномікроскопічні ознаки цитотоксичної дії лімфоцитів і нейтрофільних лейкоцитів на АК.
4. У відшарованому епідермісі виявляють активацію клітин Лангерганса.
5. Кератиноцити у відшарованому епідермісі страждають тим менше, чим далі вони відстоять від базального відділу, можливо, внаслідок вичерпання запасу антитіл.

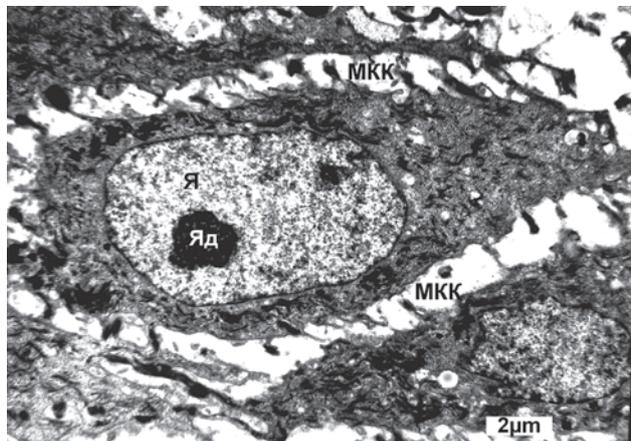


Рис. 2. Кератиноцит базального відділу відшарованого епідермісу з темною цитоплазмою, який втрачає контакти з сусідніми базальними клітинами, хворої на ВП (Я – ядро; Яд – ядерце; МКК – міжклітинні контакти)

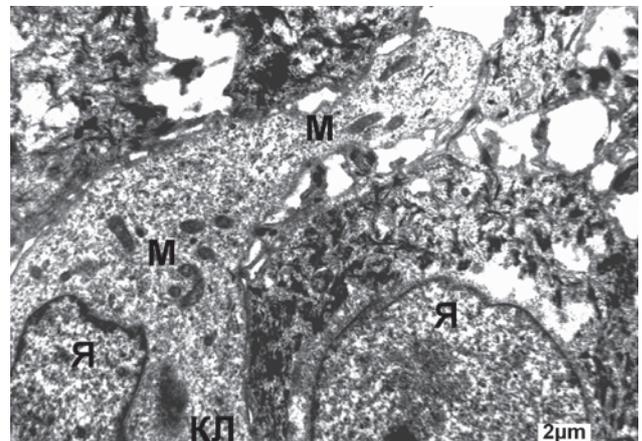


Рис. 3. Псевдоподія активованої клітини Лангерганса між ШК відшарованого епідермісу у хворої на ВП (Я – ядро; М – мітохондрії)

## Література

1. Electron microscopy in biology. In the practical approach series / J.R. Harris, ed., D. Richwood, B.D. Hames et al. New York, US: Oxford University Press, 1991. 308 p.
2. Kridin K., Sagi S.Z., Bergman R. Mortality and cause of death in Israeli patients with pemphigus. *Acta Derm Venereol.* 2017. Vol. 97. P. 607–611.
3. Pemphigus vulgaris / A.M. Porro, C.A. Seque, M.C.C. Ferreira, M.M.S.E.S. Enokihara. *An Bras Dermatol.* 2019. Vol. 94, Iss. 3. P. 264–278.
4. Signalling pathways in pemphigus vulgaris / X. Li, N. Ishii, C. Ohata et al. *Exp Dermatol.* 2014. Vol. 23, Iss. 3. P. 155–156.
5. Venuqopal S.S., Murrell D.F. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012. Vol. 32, Iss. 2. P. 233–243.
6. Witte M., Zillikens D., Schmidt E. Diagnosis of autoimmune blistering diseases. *Front Med.* 2018. Vol. 5. P. 296.

## References

1. Harris JR, Richwood D, Hames BD, et al. Electron microscopy in biology. In the practical approach series. New York, US: Oxford University Press; 1991. 308 p.
2. Kridin K, Sagi SZ, Bergman R. Mortality and cause of death in Israeli patients with pemphigus. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:607–611.
3. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSES. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol.* 2019;94(3):264–278.
4. Li X, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T. Signalling pathways in pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol.* 2014;23(3):155–156.
5. Venuqopal SS, Murrell DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32(2):233–243.
6. Witte M, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of autoimmune blistering diseases. *Front Med.* 2018;5:296.

## ВУЛЬГАРНИЙ ПЕМФИГУС. УЛЬТРАСТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Я.Ф. Кутасевич<sup>1</sup>, И.А. Олейник<sup>1</sup>, О.П. Лукашова<sup>2</sup>, Н.В. Репин<sup>3</sup>, А.Э.-С.-Э.-С. Абдалла<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»,

<sup>2</sup> ГУ «Институт медицинской радиологии имени Григорьева НАМН Украины»,

<sup>3</sup> ГУ «Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины»

## Резюме

**Цель.** С помощью стандартных методов электронной микроскопии изучить ультраструктуру буллезных элементов кожи у больных вульгарным пемфигусом для усовершенствования гистологической и дифференциальной диагностики.

**Материалы и методы.** С помощью методов электронной микроскопии исследована ультраструктура содержимого интраэпидермальных булл и покрывок у 8 больных вульгарным пемфигусом.

**Результаты.** Установлены особенности изменений ультраструктуры акантолитических клеток в содержимом интраэпидермально расположенных буллезных элементов и отслоенного вследствие аутоиммунной реакции эпидермиса.

**Выводы.** Выявлены акантолитические клетки с нарушенными десмосомальными контактами в содержимом пузыря с имеющимися дистрофическими изменениями, разными видами гибели вследствие цитотоксического действия лимфоцитов и нейтрофильных лейкоцитов. Отмечена активация клеток Лангерганса в отслоенном эпидермисе между неизмененными кератиноцитами.

**Ключевые слова:** вульгарный пемфигус, кератиноциты, акантолитические клетки, ультраструктура.

## PEMPHIGUS VULGARIS. ULTRASTRUCTURAL CHARACTERISTICS

Ya.F. Kutasevych<sup>1</sup>, I.O. Oliinyk<sup>1</sup>, O.P. Lukashova<sup>2</sup>, N.V. Repin<sup>3</sup>, A.E.-S.-E.-S. Abdalla<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»,

<sup>2</sup> SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of NAMS of Ukraine»,

<sup>3</sup> SE «Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of NAS of Ukraine»

## Abstract

**The objective.** Using standard electron microscopy methods to study the ultrastructure of bullous skin elements in patients with pemphigus vulgaris to improve histological and differential diagnosis.

**Materials and methods.** The ultrastructure of the contents of intraepidermal bullae and tires of 8 patients with pemphigus vulgaris was studied.

**Results.** Peculiarities of changes in the ultrastructure of acantholytic cells in the content of intraepidermally located bullous elements and exfoliated due to autoimmune reaction of the epidermis have been established.

**Conclusions.** Acantholytic cells with violation of desmosomal contacts in the content of bullous elements with existing dystrophic changes, different types of death due to cytotoxic action of lymphocytes and neutrophilic leukocytes were detected. Activation of Langerhans cells in exfoliated epidermis between unchanged keratinocytes.

**Key words:** pemphigus vulgaris, keratinocytes, acantholytic cells, ultrastructure.

## Відомості про авторів:

Кутасевич Яніна Францівна – д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8706-1487>

Олейник Ірина Олександрівна – д-р мед. наук, ст. наук співроб., головний наук. співроб. відділу дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6408-830X>

Лукашова Ольга Петрівна – канд. біол. наук, провідний наук. співроб. лабораторії променевої онкології ДУ «Інститут медичної радіології імені Григор'єва НАМН України»; e-mail: [olga.petrovna.Lukashova@gmail.com](mailto:olga.petrovna.Lukashova@gmail.com)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4518-5104>

Репин Микола Васильович – д-р біол. наук, завідувач лабораторією криоморфології, ДУ «Інститут проблем криобиології і криомедицини НАН України»; e-mail: [1nvrepin@gmail.com](mailto:1nvrepin@gmail.com)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8993-4789>

Абдалла Алія Ель-Саед Ель-Седик – аспірант відділу дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»; e-mail: [aliya.abdalla04@gmail.com](mailto:aliya.abdalla04@gmail.com)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6180-549X>