

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-47-51

Гнойный гидраденит. Часть I

Родионов А. Н.¹, Скрек С. В.^{1, 2}, Соболев А. В.³, Юновидова А. А.², Чернова Л. Р.², Волькенштейн П.⁴

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России 195067, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

² Клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна 191123, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Рылеева, д. 24

³ Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П. Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Минздрава России 194291, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д. 1/28

⁴ Дерматологическая служба университетского госпиталя Энри Мондор 94000, Франция, Кретей, ул. du Maréchal de Lattre de Tassigny, д. 51

До недавнего времени патогенез гнойного гидраденита являлся малоизученной и нерешенной проблемой, что неизменно создавало трудности в терапии этого заболевания. Зачастую тяжелое рецидивирующее течение, высокая частота встречаемости и отсутствие эффективного лечения предопределили актуальность проблемы и обусловили научно-практический интерес ученых всего мира в этой области. Последние данные свидетельствуют о существенной роли в развитии заболевания воспалительных молекул DAMP и активации врожденного иммунитета, связанного с Th17-лимфоцитами. Немаловажную роль в развитии гнойного гидраденита также играет нарушение передачи клеточного сигнала Notch-пути.

Ключевые слова: **гнойный гидраденит, Notch-путь, Th17-клетки, γ -секретаза**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Родионов А. Н., Скрек С. В., Соболев А. В., Юновидова А. А., Чернова Л. Р., Волькенштейн П. Гнойный гидраденит. Часть I. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(5):47–51. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-47-51

Purulent Hidradenitis. Part I

Anatolij N. Rodionov¹, Sergej V. Skrek^{1,2}, Aleksej V. Sobolev³, Anastasija A. Yunovidova², Lyudmila R. Chernova², Pier Wolkenstein⁴

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russian Federation
Piskarevsky prospect, 47, St. Petersburg, 195067, Russian Federation

² The Pierre Wolkenstein French Dermatological Clinic
Ryleeva str., 24, St. Petersburg, 191123, Russian Federation

³ Research Institute of Medical Mycology named after P. N. Kashkin, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russian Federation
Santiago de Cuba str., 1/28, St. Petersburg, 194291, Russian Federation

⁴ Dermatological Service of the Henri Mondor University Hospital
Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 51, Créteil, 94000, France

Until recently, the pathogenesis of purulent hidradenitis was a little- and sporadically studied issue, which invariably created difficulties in the therapeutic treatment of this disease. Its often severe recurrency rate, high incidence and the lack of effective treatment have predetermined the urgency of the problem and raised the scientific and practical interest in this field among the scientists worldwide. Recent data indicate a significant role of damage-associated molecular patterns (DAMP) and the activation of congenital immunity, associated with Th17 lymphocytes, in the development of inflammatory disease. Likewise, the violation of the transmission of the cellular Notch signaling pathway plays an important role in the development of purulent hidradenitis.

Keywords: purulent hidradenitis, Notch signaling pathway, Th17 cells, γ -secretase

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Rodionov A. N., Skrek S. V., Sobolev A. V., Yunovidova A. A., Chernova L. R., Pier Wolkenstein. Purulent Hidradenitis. Part I. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(5):47–51.
DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-47-51

Введение

Гнойный гидраденит (син.: инверсные акне, болезнь Вернея) – это хроническое рецидивирующее заболевание кожи, характеризующееся развитием аутоиммунного воспаления инфундибулярной части волосяного фолликула и апокриновых желез, локализованных в крупных складках (аксиллярная область, верхняя треть передней бедренной области, перинеальная область). Клинически заболевание проявляется образованием глубоких болезненных абсцедирующих узлов, свищей и гипертрофических рубцов. Частота встречаемости гнойного гидраденита составляет 4% в общей популяции с гендерным преобладанием у женщин [1, 2].

Ключевыми событиями в развитии гнойного гидраденита являются нарушение дифференцировки кератиноцитов терминальной части волосяного влагалища и выработка ими кератина, способствующего формированию эпидермальных кист. Менее значимыми в патогенезе заболевания являются ингибирование дифференцировки клеток сальных желез и подавление пролиферативной активности клеток волосяного матрикса. Обтурация волосяного фолликула кератиновыми массами впоследствии приводит к развитию аутоиммунного воспаления с участием Th17-лимфоцитов. Степень аутоиммунного воспаления определяется количеством этих клеток в очаге поражения. Дифференцировка и увеличение количества Th17-лимфоцитов в значительной степени зависят от выработки цитокинов IL-1, TGF-β, IL-23, IL-6, IL-21, TNF-α [3, 4]. В свою очередь, продукция этих цитокинов осуществляется инфламмасомами – специфичными органеллами, находящимися внутри макрофагов и активированными на их поверхности Toll-подобными рецепторами (Toll-like receptors, TLR) (рис. 1).

Конкретной причиной гиперпродукции кератина в инфундибулярной части волосяного аппарата и его окклюзии является нарушение каскада реакций клеточного вза-



Рис. 2. Альфред Луи Арманд Вельпо (1795–1867). Хирург, впервые описавший клинические признаки гнойного гидраденита

имодействия, ведущее значение в которых неоспоримо принадлежит пути сигнальной трансдукции Notch [5, 6].

Роль апокриновых желез в патогенезе гнойного гидраденита уже не вызывает сомнений, однако требует более детального изучения.

Лечение гнойного гидраденита является одной из актуальных задач в практике врача-дерматолога, а слабый клинический ответ на проводимую антибактериальную терапию объясняется недостаточной компетенцией в понимании патогенеза этой проблемы.

История

Первые упоминания о гнойном гидрадените принадлежат Альфреду Луи Арманду Вельпо (1795–1867) – французскому хирургу (рис. 2). В далеком 1839 г. он описал клинические признаки заболевания, характеризующегося появлением гнойных абсцессов в аксиллярной и перинеальной областях, а также в области инфрамаммарных складок [7]. В 1854 г. другому французскому хирургу Аристиду Вернею (1823–1895) (рис. 3) удалось объяснить феномен сочетания гнойного поражения крупных складок кожи и воспаления апокриновых желез, анатомические особенности которых были описаны лишь через 13 лет [8]. Уже позже, в 1955 г. американский дерматолог Шелли подтвердил эту теорию о патогенезе и доказал, что первичным событием в развитии заболевания являются не бактерии, а непосредственно закупорка апокриновых желез. Гипотеза о механизме развития заболевания была полностью обоснована и подтверждена Г. Клигманом и А. Плевигом. Именно они в 1975 г. объединили в одну группу несколько нозологий и анонсировали термин «синдром окклюзии волосяного фолликула» [9]. В последующем группа болезней, объединяющая кон-

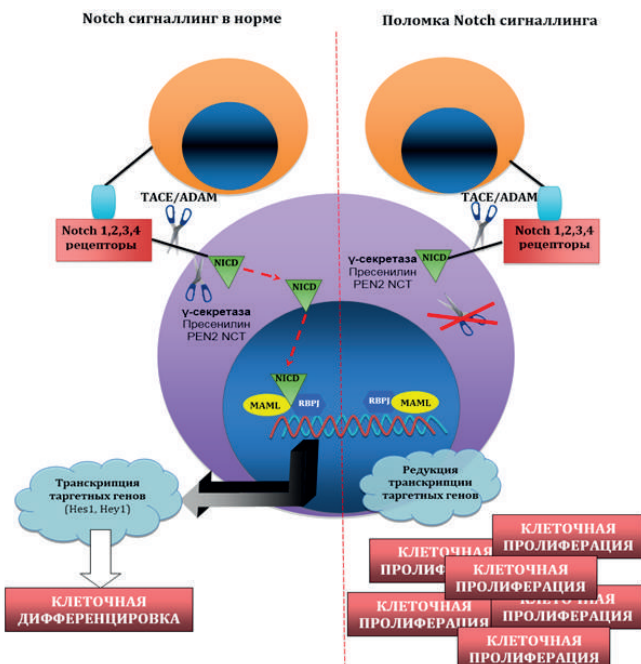


Рис. 1. Поломка γ-секретазы и Notch-пути передачи сигнала при гнойном гидрадените

глобальные акне, декартезирующий фолликулит, гнойный гидраденит и пилонидальную кисту, дополнилась еще несколькими заболеваниями, характеризующимися обтурацией волосяного аппарата. В современной дерматологии этот термин заменен на более точный «инверсные акне».

Патогенез

Инициация сигнала клеточного пути с участием четырех типов Notch-рецептора начинается его взаимодействием с пятью лигандами: Jagged 1, 2 и Delta-like proteins 1, 3, 4. Расщепление внеклеточной части (S2) рецептора Notch происходит при помощи металлопротеиназы ADAM 10 [10]. Внеклеточное расщепление дает начало следующему этапу – внутриклеточному (S3) расщеплению γ -секретазой рецептора Notch. Разрушение Notch-рецептора внутри клетки ведет к образованию его внутриклеточной части – NICD. Внутри ядра NICD вступает во взаимодействие с RBP-J, и их союз формирует транскрипционный комплекс [11]. Образованный комплекс активирует внутри ядра транскрипционные гены *HES* и *HEY*, которые угнетают клеточную пролиферацию. В случае поломки генов Notch-пути, кодирующих γ -секретазу, – никастрин (*NCSTN*) и пресенилины (*PSEN1*, *PSEN2*) – происходит нарушение расщепления Notch-рецептора трансмембранной протеазой, что в свою очередь приводит к редуцированию *HES* и *HEY*. Утрата транскрипционных генов приводит к неконтролируемой избыточной пролиферации клеток в верхних отделах волосяного аппарата и в дальнейшем к его закупорке богатыми кератином эпидермальными роговыми кистами [12, 13]. Последующая иммунная дисрегуляция вызывает сильное воспаление,

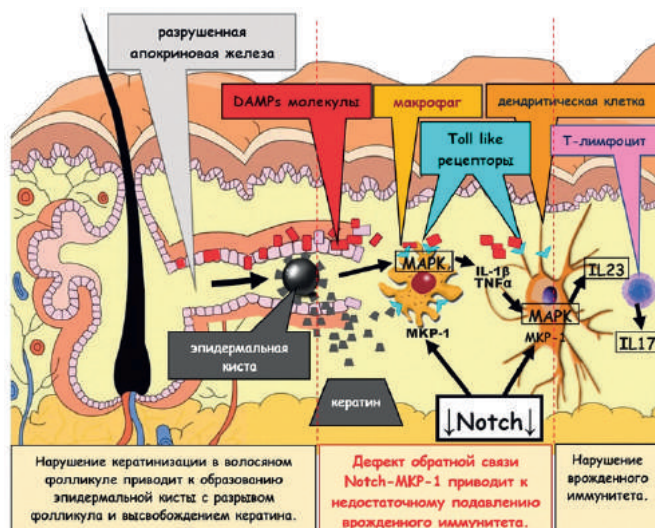


Рис. 4. Нарушения передачи сигнала в Notch-пути приводят к неконтролируемой дифференцировке клеток в стенках волосяных фолликулов и апокриновых желез, что неизменно ведет к разрушению наружного волосяного влагалища. Развивающееся в результате этих событий асептическое воспаление генерирует неконтролируемый иммунный ответ, который в свою очередь акцентируется активацией DAMP-молекул, активизирующих TLR на поверхности макрофагов и дендритических клеток. Кроме этого, мембраны иммунокомпетентных клеток чувствительны также к воздействию кератиновых волокон, сформированных разрушенными эпидермальными кистами

которое лишь дополняется бактериальными агентами и развитием мощного септического воспаления (рис. 4).

Кроме этого, установлено, что Notch-путь играет роль регулятора в поддержании гомеостаза кожи, формируя перекрестные помехи передачи внутриклеточного сигнала с Sonic Hedgehog, β -катенином, p63 [14, 15]. Известно также, что Notch-путь контролирует эпителиальную дифференцировку клеток волосяного фолликула и иммунокомпетентных клеток в очаге поражения [5, 16]. Повреждение в Notch-пути деблокирует клеточный контроль, что ведет к развитию аутоиммунного воспаления и значительному увеличению эпителиальных кератиноцитов.

В норме Notch1 индуцирует протеин p21, ограничивающий численность популяции кератиноцитов и стволовых клеток, подавляя их дифференцировку. Нарушение передачи сигнала в Notch-пути мешает взаимодействию Notch и p21, оставляя последний интактным. Исключение влияния p21 на процесс дифференцировки стволовых клеток и кератиноцитов [17] неизменно приводит к увеличению числа клеток и развитию воспаления.

Нормальная передача сигнала в Notch-пути имеет решающее значение в инактивации TLR, инициирующих воспаление. Поломка γ -секретазы и дестабилизация Notch-пути способствуют постоянной активации TLR, внутриклеточному появлению инфламасом, а также увеличению гистиоцитов в клеточном инфильтрате у больных гнойным гидраденитом [3]. Стимуляция TLR вызывает продукцию значительного количества IL-23 – провоспалительного медиатора, продуцируемого макрофагами и участвующего в дифференцировке наивных Т клеток в Th17-лимфоциты [18], обнаруживаемые в реакционном инфильтрате кожного биоптата больных гнойным гидраденитом. Увеличение популяции Th17-лимфоцитов приводит к гиперпродукции IL-17, мобилизирующего нейтрофилы в периферических



Рис. 3. Аристид Верней (1823–1895). Впервые объяснил ключевые звенья патогенеза гнойного гидраденита

тканях и повышающего их выживаемость [19]. Таким образом, ключевую роль в TLR-опосредованном пути играют макрофаги, моноциты, дендритические клетки, усиливая дифференциацию Th17-лимфоцитов [20].

И наконец, еще один каскад реакций, в котором Notch-путь играет ключевую роль. В норме Notch блокирует активацию клеточного пути MAPK (Ras–Raf–MEK–ERK), основными участниками которого являются JNK и ERK 1, 2 [21]. Именно они участвуют в биосинтезе провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α . Блокатором MAPK-пути посредством специфического дефосфорилирования является MKP-1. Взаимодействие MKP-1 и Notch-пути индуцирует блокаду MAPK-пути, в то время как поломка γ -секретазы и недостаточность Notch-пути

приводят к безудержному росту клеток из-за постоянной трансдукции импульса от мембраны клетки к ядру.

Выводы

1. Гнойный гидраденит является частью группы синдромов с участием Th17-лимфоцитов и аутоиммунного воспаления.

2. Notch-путь оказывает непосредственное влияние на адгезию, эпидермальную дифференцировку, эпидермальный барьер, коммунцирование иммунных реакций и дисбаланс эпителия, который приводит к аутоиммунному воспалению с участием Th17-клеток.

3. Поломка в генах никастрина (NCSTN) и пресенилинов (PSEN1, PSEN2) ведет к утрате функции γ -секретазы и поломке Notch-пути. ■

Литература/References

- Dufour D. N., Emtestam L., Jemec G. B. Hidradenitis Suppurativa: a Common and Burdensome, Yet Under-recognised, Inflammatory Skin Disease. *Postgrad. Med. J.* 2014;90(1062):216–221.
- Jemec G. Hidradenitis Suppurativa. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(2):158–164.
- Schlapbach C., Haenni T., Yawalkar N., Hunger R. E. Expression of the IL-23/Th17 Pathway in Lesions of Hidradenitis Suppurativa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011;65(4):790–798.
- van der Zee H. H., de Ruyter L., van den Broecke D. G. et al. Elevated Levels of Tumour Necrosis Factor (TNF)- α , Interleukin (IL)-1 β and IL-10 in Hidradenitis Suppurativa Skin: a Rationale for Targeting TNF- α and IL-1 β . *Br. J. Dermatol.* 2011;164(6):1292–1298.
- Rangarajan A., Talora C., Okuyama R. et al. Notch Signaling is a Direct Determinant of Keratinocyte Growth Arrest and Entry into Differentiation. *EMBO J.* 2001;20(13):3427–3436.
- Pan Y., Lin M. H., Tian X. et al. Gamma-Secretase Functions through Notch Signaling to Maintain Skin Appendages but is not Required for Their Patterning or Initial Morphogenesis. *Dev. Cell.* 2004;7(5):731–743.
- Velpeau A. Dictionnaire de Médecine, un Répertoire Général des Sciences Médicales. 2nd éd. Paris: Bechet jeune, 1839–1845. Vol. 2. P. 91; Vol. 3. P. 304; Vol. 19. P. 1.
- Verneuil A. Études sur les Tumeurs de la Peau et Quelques Maladies des Glandes Sudoripares. *Arch. Gen. Med.* 1854;4:447–468, 693–704.
- Plewig G., Kligman A. M. Acne: Morphogenesis and Treatment. Berlin: Springer-Verlag, 1975. P. 192–193.
- Selkoe D., Kopan R. Notch and Presenilin: Regulated Intramembrane Proteolysis Links Development and Degeneration. *Annu. Rev. Neurosci.* 2003;26:565–597.
- Kwon S. M., Alev C., Lee S. H., Asahara T. The Molecular Basis of Notch Signaling: a Brief Overview. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012;727:1–14.
- von Laffert M., Helmbold P., Wohlrab J. et al. Hidradenitis Suppurativa (Acne Inversa): Early Inflammatory Events at Terminal Follicles and at Interfollicular Epidermis. *Exp. Dermatol.* 2010;19(6):533–537.
- Fisman S., Ingvarsson G., Moseng D. et al. A Clinical-Pathological Review of Hidradenitis Suppurativa: Using Immunohistochemistry One Disease Becomes Two. *APMIS.* 2012;120(6):433–440.
- Okuyama R., Tagami H., Aiba S. Notch Signaling: Its Role in Epidermal Homeostasis and in the Pathogenesis of Skin Diseases. *J. Dermatol. Sci.* 2008;49(3):187–194.
- Yuan J. S., Kousis P. C., Suliman S. et al. Functions of Notch Signaling in the Immune System: Consensus and Controversies. *Annu. Rev. Immunol.* 2010;28:343–365.
- Auderset F., Coutaz M., Tacchini-Cottier F. The Role of Notch in the Differentiation of CD4⁺ T Helper Cells. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2012;360:115–134.
- Zhang Q., Wang C., Liu Z. et al. Notch Signal Suppresses Toll-like Receptor-triggered Inflammatory Responses in Macrophages by Inhibiting Extracellular Signal-regulated Kinase 1/2-mediated Nuclear Factor κ B Activation. *J. Biol. Chem.* 2012;287(9):6208–6217.
- Melnik B. C., Plewig G. Impaired Notch Signaling: the Unifying Mechanism Explaining the Pathogenesis of Hidradenitis Suppurativa (Acne Inversa). *Br. J. Dermatol.* 2013;168(4):876–878.
- Wakura Y., Ishigame H., Saijo S., Nakae S. Functional Specialization of Interleukin-17 Family Members. *Immunity.* 2011;34(2):149–162.
- Hunger R. E., Surovy A. M., Hassan A. S. et al. Toll-Like Receptor 2 Is Highly Expressed in Lesions of Acne Inversa and Colocalizes With C-Type Lectin Receptor. *Br. J. Dermatol.* 2008;158(4):691–697.
- Wang X., Liu Y. Regulation of Innate Immune Response by MAP Kinase Phosphatase-1. *Cell. Signal.* 2007;19(7):1372–1382.

Информация об авторах

Анатолий Николаевич Родионов – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России

Сергей Владиславович Скрек – к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России

Алексей Владимирович Соболев – д.м.н., профессор кафедры, Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П. Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Минздрава России

Анастасия Александровна Юновидова – врач-дерматовенеролог, Клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна

Пьер Волькенштейн – заведующий кафедрой, Дерматологическая служба университетского госпиталя Энри Мондор