

Значение показателя IL-36γ – потенциального биомаркера при псориаатической эритродермии

Заславский Д.В.¹, Сыдилов А.А.¹, Чупров И.Н.², Ибрагимов К.У.¹, Насыров Р.А.¹, Jorg Wenzel³, Егорова Ю.С.¹, Хведелидзе М.Г.¹

¹ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург; ²ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, 191015, г. Санкт-Петербург; ³Университетская клиника Бонн при Рейнском университете Фридриха Вильгельма, 53127, г. Бонн, Германия

Эритродермия – редкое, но серьезное дерматологическое состояние, вызванное различными заболеваниями. Цель работы – проанализировать ценность иммуногистохимического маркера IL-36γ в биоптате кожи у пациентов с эритродермией для верификации случаев псориаза. Исследовательскую базу составили кожные биоптаты 56 больных различными формами эритродермий, проходивших обследование и лечение в дерматологических отделениях университетской клиники Бонн (Германия) и Ленинградского областного кожно-венерологического диспансера за период с 2001 по 2013 г. Проведено гистологическое (для выявления и классификации основного заболевания) и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование всех биоптатов кожи на парафиновых срезах с использованием маркера IL-36γ/IL-1F9. По результатам гистологического исследования всех пациентов разделили на 4 группы. В 1-ю группу вошли 17 больных атопической эритродермией (экзема), во 2-ю группу – 19 больных псориаатической эритродермией, в 3-ю группу – 7 больных эритродермической формой Т-клеточной лимфомы кожи; в 4-ю группу – 7 больных эритродермией, вызванной приемом лекарственных препаратов (реакция на препараты). Остальные 6 пациентов исключены из исследования из-за неспецифичности гистологической картины. При проведении ИГХ исследования у больных 2-й группы (псориаатическая эритродермия) отмечена выраженная экспрессия IL-36γ по сравнению с другими группами. IL-36γ/IL-1F9, наряду с гистологическими признаками, был наиболее специфичным и чувствительным маркером для диагностики псориаатической эритродермии. Результаты исследования показывают, что маркер IL-36γ/IL-1F9 является самым информативным маркером для идентификации псориаза среди пациентов с эритродермией. Таким образом, данный маркер может помочь быстро установить точный диагноз (псориаатическая эритродермия) и назначить специфическую терапию.

Ключевые слова: псориаз; эритродермия; иммуногистохимия; IL-36γ/IL-1F9.

Для цитирования: Заславский Д.В., Сыдилов А.А., Чупров И.Н., Ибрагимов К.У., Насыров Р.А., Jorg Wenzel, Егорова Ю.С., Хведелидзе М.Г. Значение показателя IL-36γ – потенциального биомаркера при псориаатической эритродермии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18(5): 30-33.

THE IL-36γ IS POTENTIAL BIOMARKER OF PSORIATIC ERYTHRODERMA

Zaslavsky D.V.¹, Sydikov A.A.¹, Chuprov I.N.², Ibragimov K.U.¹, Nasyrov R.A.¹, Jorg Wenzel³, Egorova Yu.S.¹, Khvedelidze M.G.¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, 194100, St. Petersburg, Russia; ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 191015, St. Petersburg, Russia; ³University Clinic of Bonn, Rheinische Friedrich-Wilhelm-University, 53105 Bonn, Germany (Universitätsklinikum Bonn, Rheinische Friedrich-Wilhelm-Universität)

Erythroderma is a rare and severe dermatological phenomenon caused by different diseases. The aim of the study was to analyze the value of IL-36γ immunohistology for the detection of psoriasis patients among those who suffer from erythroderma. The study was carried out on biopsy specimens from 56 erythroderma patients, who were treated in the department of dermatology of University Clinic of Bonn, Germany, and Skin and Venereology Clinic, the Leningrad region, between 2001 and 2013. Histological studies of the specimens were carried out for detection and classification of the underlying dermatosis, and IL36γ-immunohistology was studied. All the patients after histological analysis were divided into four groups. Group 1 included 17 patients with atopic erythroderma (eczema), group 2 consisted of 19 patients suffering from psoriasis, group 3 were 7 patients with T-cell lymphoma, and group 4 included 9 patients with drug reactions. Six patients were excluded from investigation as their histological pictures were nonspecific. Psoriasis patients showed a significantly higher expression of IL-36γ compared to other groups. The expression of IL-36γ was the most specific and sensitive marker, along with other histological criteria for the identification of psoriasis patients. Our results indicate that IL-36γ immunohistology is the most valuable marker for the detection of psoriasis in erythroderma patients. Psoriatic erythroderma can be rapidly diagnosed using this marker and specific therapy started.

Key words: psoriasis; erythroderma; immunohistology; IL-36γ/IL-1F9.

Citation: Zaslavsky D.V., Sydikov A.A., Chuprov I.N., Ibragimov K.U., Nasyrov R.A., Jorg Wenzel, Egorova Yu.S., Khvedelidze M.G. The IL-36γ is potential biomarker of psoriatic erythroderma. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2015; 18(5): 30-33. (in Russian)

Эритродермия – угрожающее жизни состояние с высокой летальностью, при котором поражение кожи характеризуется диффузным покраснением и шелушением (или без него) более чем 80% поверхности кожного покрова [1]. Наиболее частым симптомом болезни является гиперкератоз ладоней и подошв. Причинами повышенной летальности данной категории больных являются различные осложнения: потеря альбумина через поврежденную воспаленную кожу и, вследствие этого, электролитный дисбаланс, пневмония, сердечная недостаточность, сепсис, а также последствия кортикостероидной терапии [2].

Эритродермии могут быть проявлениями различных хронических заболеваний, такие как псориаз, атопический дерматит, экзема, лекарственная токсикодермия, грибовидный микоз и другие [3, 4]. Постановка клинического диагноза того или иного хронического дерматоза в этом случае может быть проблематична. В ранних исследованиях авторам удалось выделить ряд гистологических признаков (моделей воспаления) с помощью которых облегчается установление диагноза, но в ряде случаев критерии гистологического анализа не могут быть определены [3, 4]. Однако своевременная диагностика основного заболевания очень важна для терапии и профилактики.

При изучении данной проблемы мы проанализировали данные литературы [5] о новом специфическом маркере для диагностики псориаза IL-36γ. Научные исследователи из Университетской клиники Бонн (Германия) при изучении данного маркера, относящегося к семейству IL-1, определили его важность и специфичность для диагностики псориаза, так как экспрессия IL-36γ была резко выражена при псориазе в отличие от других дерматозов, таких как атопический дерматит, красный плоский лишай [6].

Цель данного исследования – анализ ценности иммуногистохимического (ИГХ) маркера IL-36γ в биоптате кожи у больных эритродермией для верификации случаев псориаза.

Материалы и методы

Исследовательскую базу составили кожные биоптаты больных различными формами эритродермий, проходивших обследование и лечение на базе дерматологических отделений университетской клиники Бонн (Германия) и Ленинградского областного кожно-венерологического диспансера (Санкт-Петербург). За период с 2001 по 2013 г. было изучено 56 гистологических препаратов больных с диагнозом эритродермии. Во всех наблюдениях биопсийный материал подвергали стандартной проводке

Сведения об авторах:

Заславский Денис Владимирович, доктор мед. наук, профессор (venerology@gmail.com); Сыдинов Акмал Абдирахарович, кандидат мед. наук, врач-дерматолог; Чупров Игорь Николаевич, доктор мед. наук, доцент; Ибрагимов Кудратилла Уткурович, врач-патологоанатом; Насыров Руслан Абдуллаевич, доктор мед. наук, профессор; Jorg Wenzel, профессор; Егорова Юлия Сергеевна, кандидат мед. наук, доцент; Хведелидзе Михаил Георгиевич, ассистент, врач-дерматолог.

Corresponding author:

Zaslavsky Denis, MD, PhD, DSc, prof. (venerology@gmail.com).

с последующей парафиновой заливкой. С диагностической целью срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Экспрессию белка IL-36γ проанализировали иммуногистохимически, используя моноклональные мышиные IgG1 анти-человеческие IL-36γ антитела (ab156783, "Abcam", США; в разведении 1:1500). Визуализацию выполняли красящим компонентом Real («Дако», Германия) с Fast Red хромогеном [6].

Гистологические препараты исследовали и проанализировали в условиях патолого-анатомического отделения университетской клиники Бонн (Германия). На начальном этапе исследования мы разработали алгоритм гистологической диагностики эритродермий. Морфологические признаки оценили на основании установленных патологических критериев (моделей воспаления), где: 0 – реакция отсутствует, 1 – слабо выражена, 2 – умеренно выражена, 3 – резко выражена [7].

Эти морфологические критерии были основаны на исследовании гистологических моделей (паттернов) воспалительных дерматозов кожи, включающих признаки заболеваний, предшествующих эритродермии: псориазиформная модель воспаления – псориазиформный акантоз (колбовидный акантоз и удлинения эпидермальных выростов), гипер/паракератоз, гипогранулез, нейтрофилы как в эпидермисе, так и в дерме; экзематозная модель воспаления (акантоз, спонгиоз, экзоцитоз лимфоцитов, паракератоз); interface (вакуолярный тип) дерматит (гидропическая дистрофия базального слоя эпидермиса; лимфоциты в базальном слое эпидермиса; коллоидные тельца (апоптотические клетки); модель воспаления, подобная Т-клеточной лимфоме – Т-КЛК (лимфоцитарные микроабсцессы, линейное расположение лимфоцитов в базальном слое эпидермиса, атипичные лимфоциты в эпидермисе и в дерме) [5].

Положительным результатом ИГХ реакций являлось наличие специфического послойного, позитивного окрашивания ядер и цитоплазматической мембраны клеток (≤ 1 , 2–3, ≥ 4) при экспрессии вышеуказанного маркера.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета IBM SPSS 23, используя непараметрический U-тест Манна–Уитни. Различия между группами принимали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

По результатам гистологического исследования всех больных разделили на 4 группы. В 1-ю группу вошли 17 больных атопической эритродермией (экзема), во 2-ю группу – 19 больных псориазической эритродермией, в 3-ю – 7 больных эритродермической формой Т-КЛК, в 4-ю группу – 7 больных эритродермией, вызванной приемом лекарственных препаратов. Остальные 6 пациентов исключены из исследования из-за неспецифичности гистологической картины и добавлены в категорию «другие».

Критериями отбора в 1-ю группу являлись акантоз, спонгиоз, экзоцитоз лимфоцитов и паракератоз. При анализе корреляционных взаимосвязей «группа-модель воспаления» у больных 1-й группы часто выявляли такие признаки псориаза, как псориазиформный акантоз, паракератоз, и менее часто нейтрофилы в роговом слое эпидермиса.

Во 2-ю группу вошли больные эритродермической формой атопической экземы. Критериями отбора во 2-й группе являлись псориазиформная модель вос-

Патоморфологическая классификация эритродермий

Показатель	Экзема		Псориаз		Лекарственная эритродермия		Т-КЛК		Другие		Типичные проявления при:			
Результаты гистологических признаков	0–1	≥ 1,5	0–1	≥ 1,5	0–1	≥ 1,5	0–1	≥ 1,5	0–1	≥ 1,5	экзема	псориаз	лекарственная эритродермия	Т-КЛК
Кератоз (гипер/пара)	5	12	4	15	5	2	5	2	3	3				
Гипогранулез	7	10	4	15	5	2	2	5	3	3				
Акантоз	1	16	0	19	3	4	2	5	1	5				
Спонгиоз	0	17	13	6	1	6	5	2	1	5				
Гидропическая дегенерация	12	5	17	2	3	4	4	3	4	2				
Линейное расположение лимфоцитов в базальном слое	7	10	17	2	3	4	1	6	6	0				
Микроабсцессы Потрие (лимфоциты)	17	0	19	0	7	0	6	2	6	0				
Нейтрофилы (эпидермис)	12	5	5	14	6	1	7	1	4	2				
Псориазиформный (акантоз)	8	9	3	16	5	2	6	2	5	1				
Эозинофилы (дерма)	11	6	17	2	3	4	3	4	5	1				
Нейтрофилы (дерма)	17	0	1	18	7	0	7	1	6	0				

Примечание. Частота встречаемости и подсчет гистологических критериев в диапазоне от слабовыраженной (0) до резковыраженной (3) во всех группах. В ячейках (0–1) отображены числа для демонстрации полной или слабой экспрессии маркера, в то время как, ячейки (≥ 1,5) указывают на выраженную экспрессию исследуемого маркера. Ячейки голубого цвета указывают на частоту сочетания $\geq \frac{2}{3}$ гистологических признаков в одной группе заболевания; белые ячейки отображают сочетание $\leq \frac{1}{3}$ критериев и желтым цветом выделена частота гистологических признаков между $\frac{1}{3}$ и $\frac{2}{3}$.

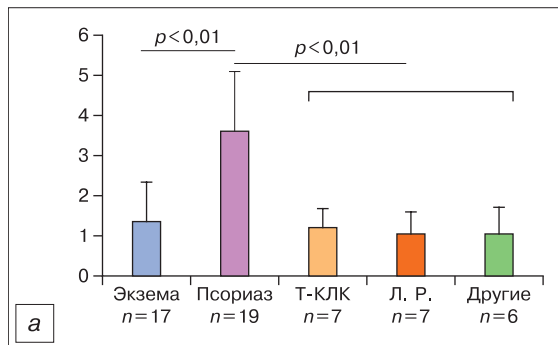
паления с такими гистологическими признаками, как псориазиформный акантоз, гипер/паракератоз, гипогранулез, нейтрофилы в эпидермисе и/или в дерме.

Гистологическими критериями для отбора пациентов в 3-ю группу являлись лимфоцитарные микроабсцессы Потрие, линейное расположение лимфоцитов в базальном слое эпидермиса, атипичные лимфоциты как в эпидермисе, так и в дерме.

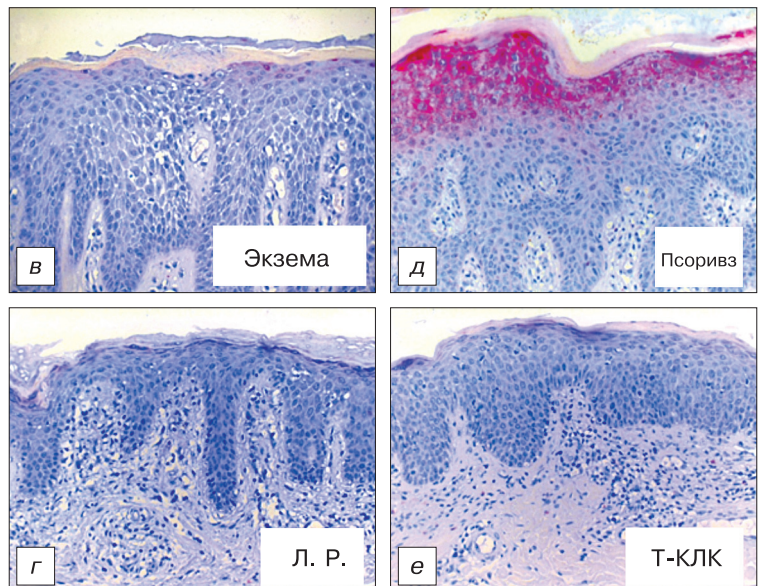
В 4-ю группу были включены результаты гистологических исследований больных эритродермиями, вызванных приемом лекарственных препаратов. Моделью воспаления в этой группе были черты interface

(вакуолярный тип) дерматита, а основными признаками – гидропическая дистрофия базального слоя эпидермиса, наличие лимфоцитов в базальном слое эпидермиса, коллоидные тельца (апоптотические клетки) в эпидермисе. Наряду с этим имелись также признаки модели Т-КЛК, экзематозного и псориазиформного воспаления (см. **таблицу** и **рисунок**).

При проведении ИГХ исследования в биоптате кожи у больных 1-й группы (псориазиформная эритродермия) отмечена выраженная экспрессия (≥ 4 слоев IL-36⁺-клеток), чем в других группах ($p < 0,01$) (см. **рисунок**, а). Следует отметить, что ни



	Экзема	Псориаз	Т-КЛК	Л. Р.	Другие
≤1	9	0	4	6	6
2–3	8	9	3	1	0
≥4	0	10	0	0	0



Экспрессия IL-36 в различных группах эритродермий. Иммуногистохимический метод диагностики.

а – указаны количество IL-36-положительно окрашенных клеточных слоев кожи; б – приведено количество биоптатов кожи со слабой (0–1 слой клетки), умеренной (2–3 слоя клеток) и выраженной (≥ 4 слоя клеток) экспрессией маркера IL-36 в различных группах исследования; в–е – микрофотографии биоптатов кожи, окрашенные иммуногистохимически с использованием маркера IL-36 во всех четырех группах исследования. Ув. 200. Псориаз – псориазиформная эритродермия; Л. Р. – лекарственная реакция (лекарственная эритродермия).

у одного из больных псориазом не отмечено более 1 слоя IL-36 γ ⁺-клеток (см. **рисунок, б**). IL-36 γ /IL-1F9, наряду с гистологическими признаками, был наиболее специфичным и чувствительным маркером для диагностики псориатической эритродермии. Микрофотографии ИГХ исследования представлены на **рисунке, в–е**.

Обсуждение

IL-36 γ принадлежит к недавно идентифицированному семейству IL-36-цитокинов, ранее известный как IL-1F-цитокин, относящийся к семейству IL-1. Семейство IL-36 включает в себя цитокиновые агонисты IL-36 α (=IL-1F6, так называемый IL-1 ϵ), IL-36 β (=IL-1F8), IL-36 γ (=IL-1F9) как антагонисты цитокина IL-36Ra (IL-1F5, также называемый IL-36RN и IL-1 δ). Недавние исследования [7, 8] указывают на то, что IL-36-цитокины активируют сходные внутриклеточные сигналы IL-1 и вовлечены в регуляцию врожденного и приобретенного иммунитета. Более того, пациенты с генетической потерей IL-36-ингибитора и IL-36RN страдают тяжелыми проявлениями пустулезного псориаза, ассоциируя IL-36-цитокины непосредственно с этой болезнью [9]. Показано [6], что IL-36 γ является специфическим биомаркером псориаза, данный цитокин экспрессируется в биоптатах кожи больных псориазом, а его содержание в сыворотке крови тесно коррелирует с тяжестью заболевания.

Патогенетической основой IL-36 γ является производство типичных для псориаза цитокинов, включая IL-12, IL-23 и TNF α . Это способствует воспалительной реакции кожи, действуя на кератиноциты, дендритные клетки и косвенно на Т-лимфоциты [10]. Недавние исследования [11, 12] показывают, что экспрессия IL-36 γ регулируется врожденным (через антимикробный кателлецидин LL37), но также и адаптивными иммунными механизмами (через IL-17, продуцируемый Т-лимфоцитами). Поэтому данный цитокин играет, наиболее вероятно, центральную роль в порочном кругу развития псориаза.

Таким образом, проведенное нами исследование демонстрирует, что IL-36 γ является объективным маркером для выявления случаев псориаза при эритродермиях. В клинической практике своевременная точная диагностика и знание основного заболевания, вызвавшего развитие эритродермии, имеет огромное значение при назначении системной адекватной терапии. Наши результаты предполагают, что использование маркера IL-36 γ в диагностике и диффе-

ренциальной диагностике эритродермий позволяет быстро начать специфическую терапию.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Vonderheid E.C., Bernengo M.G., Burg G., Duvic M., Heald P., Laroche L., et al.; ISCL. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the international society for cutaneous lymphomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46(1): 95–106.
2. Sigurdsson V., Toonstra J., Hezemenas-Boer M., van Vloten W.A. Erythroderma: a clinical and follow-up study of 102 patients, with special emphasis on survival. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 35(1): 53–7.
3. Dubrey S.W., Rosser G., Patel K., Whittaker S.J. Erythroderma is not all psoriasis: a case of Sezary syndrome. *Br. J. Hosp. Med. (Lond).* 2014; 75(1): 50–1.
4. Ram-Wolff C., Martin-Garcia N., Bensussan A., Bagot M., Ortonne N. Histopathologic diagnosis of lymphomatous versus inflammatory erythroderma: a morphologic and phenotypic study on 47 skin biopsies. *Am. J. Dermatopathol.* 2010; 32(8): 755–63.
5. Заславский Д.В., Чупров И.Н., Сыдинов А.А., Ибрагимов К.У., Волькенштейн П., Скрек С.В., Насыров Р.А. Роль маркера IL-36 γ /IL-1F9 в развитии эритродермии у пациентов с псориазом. *Казанский медицинский журнал.* 2015; 1: 80–4.
- [Zaslavsky D.V., Chuprov I.N., Sydikov A.A., Ibragimov K.U., Volkenshteyn P., Skrek S.V., Nasyrov R.A. The role of IL-36 γ /IL-1F9 in developing erythroderma in patients with psoriasis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2015; 1:80–4]. (in Russian)
6. D'Erme A.M., Wilsman-Theis D., Wagenpfeil J., Holzel M., Ferring-Schmitt S., Sternberg S., et al. IL-36gamma (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *J. Invest. Dermatol.* 2015; 135(4): 1025–32.
7. Wenzel J., Worenkamper E., Freutel S., Henze S., Haller O., Bieber T., et al. Enhanced type I interferon signalling promotes Th1-biased inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *J. Pathol.* 2005; 205(4): 435–42.
8. Dinarello C., Arend W., Sims J., Smith D., Blumberg H., O'Neill L., et al. IL-1 family nomenclature. *Nat. Immunol.* 2010; 11(11): 973. doi: 10.1038/ni1110-973
9. Vigne S., Palmer G., Lamacchia C., Martin P., Talabot-Ayer D., Rodriguez E., et al. IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells. *Blood.* 2011; 118(22): 5813–23.
10. Marrakchi S., Guigue P., Renshaw B.R., Puel A., Pei X.Y., Fraitag S., et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(7): 620–8.
11. Foster A.M., Baliwag J., Chen C.S., Guzman A.M., Stoll S.W., Gudjonsson J.E., et al. IL-36 promotes myeloid cell infiltration, activation, and inflammatory activity in skin. *J. Immunol.* 2014; 192(12): 6053–61.
12. Li N., Yamasaki K., Saito R., Fukushi-Takahashi S., Shimada-Omori R., Asano M., et al. Alarmin function of cathelicidin antimicrobial peptide LL37 through IL-36gamma induction in human epidermal keratinocytes. *J. Immunol.* 2014; 193(10): 5140–8.

Поступила 20.07.15
Received 20.07.15