

© А. Д. Юцковский, Я. А. Юцковская, Н. В. Кусая, 2011  
УДК 616.53-002.9-097:576.895.4

**А. Д. Юцковский**  
докт. мед. наук

**Я. А. Юцковская**  
докт. мед. наук

**Н. В. Кусая**  
канд. мед. наук

Владивостокский государственный медицинский университет

## Особенности иммунного статуса у пациентов с демодекозом кожи

Демодекоз — хроническое заболевание кожи, вызываемое клещами рода *Demodex*. В настоящее время изучается состояние иммунного статуса у пациентов с разными формами демодекоза. Обследованы 125 пациентов 16–54 лет. В зависимости от фонового состояния кожи было выделено три группы пациентов для исследования. В результате работы установлено снижение уровня *CD3*, *CD4*, *CD8* маркеров и повышение *CD22*, *CD16*, *CD25*, *CD95* и *HLA-DR*, что свидетельствует о развитии определенного типа иммунного реагирования и, возможно, характеризует предрасположенность к развитию клещевой инвазии.

**Ключевые слова:** кожа, иммунитет, демодекоз

Кожа является важным органом, выполняющим функции по поддержанию гомеостаза, защиты и репарации организма. Кожа, как уникальный иммунный орган, способна к изоляции, прессингу и презентации антигенов, развитию локального иммунного ответа, при этом процессы, происходящие в эпидермисе и дерме, находят отражение в иммунном ответе всего организма [1–3].

На сегодняшний день установлена роль иммунной системы кожи в развитии инвазии клещами *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis*. Показано, что люди с ослабленной иммунной системой имеют большую склонность к инфицированию клещами [4]. Так, у пациентов декретированных групп, в частности при гемодиализе и *T*-клеточных лимфомах, *D. folliculorum* встречается чаще, что свидетельствует об иммуносупрессии и склонности к пролиферации облигатных паразитов [5, 6]. В ответ на жизнедеятельность клещей развиваются различные защитные реакции организма [7], при этом развитие иммунного ответа может идти по двум направлениям: по цитотоксичной — с ограничением элиминации клещей и по клеточной — с дефектами макрофагального звена и неспособностью противостоять развитию клещевой инвазии [4]. Б. Г. Коган (1995) выделил в патогенезе следующие факторы: механическое по-

вреждение фолликулярного и железистого эпителия; ферментативную активность и антигенные свойства секрета слюнных желез клещей; антигенное влияние продуктов метаболизма паразита на организм хозяина [8, 9]. Ю. С. Бутов и соавт. (2002) утверждают, что клещи в нормальных условиях не внедряются за пределы базальной мембраны, что делает их незаметными для иммунной системы кожи [2, 10]. Исследователи предположили, что в результате потребления секрета сальных желез клещи вырабатывают липазу, которая расщепляет триглицериды сала до свободных жирных кислот, оказывающих раздражающее действие, путем активации калликреин-кининовой системы с изменением количества поверхностных липидов, что, в свою очередь, приводит к усилению микробной колонизации [11].

Клещи *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis* имеют сложный жизненный цикл, могут экспрессировать разные антигены на определенных стадиях развития, вызывать различную иммунную реакцию, защищены от метаболитов хозяина благодаря хитиновому панцирю. Ряд авторов считают, что для всех паразитарных инфекций характерна иммуносупрессия как клеточного, так и гуморального звена иммунитета [11, 12], при этом наибольшие изменения у пациентов с демодекозом происходят в клеточном звене. В частности, Ю. С. Бутов и соавт. (2003) установили снижение общего количества *T*-лимфоцитов, *T*-хелперов, *T*-эффекторов, *NK*-клеток, что

Наталья Валерьевна Кусая  
e-mail: kusaya78@mail.ru

позволяет говорить об избирательном снижении показателей клеточного иммунного ответа. Также они определили, что ведущая роль в сдерживании клещей принадлежит цитотоксическим клеткам ( $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ) [10]. Б. Г. Коган (2005) в результате исследований установил, что активность клеточного иммунитета, в частности  $T$ -лимфоцитарного звена, снижается прямо пропорционально тяжести заболевания в 1,3–1,9 раза, а концентрация всех иммуноглобулинов увеличена в 1,2–1,65 раза. Н. И. Сющ (2003) также продемонстрировала уменьшение количества  $T$ -лимфоцитов и их субпопуляций и популяции  $NK$ -клеток [5]. Супрессивный эффект клещей на иммунную систему человека отмечает Т. М. Желтикова (2006), в результате чего происходит успешная их колонизация и условно-патогенной флоры [13]. Установлено, что представители рода *Demodex* участвуют в распространении микрофлоры и вирусов за счет иммунного прилипания, обусловленного иммуноглобулиновым покровом [14]. Ю. С. Бутов, О. Е. Акилов (2002) утверждают, что с увеличением плотности клещей резко возрастает усиление экспрессии рецепторов готовности к апоптозу, что может быть проявлением иммуносупрессивного влияния клеща на лимфоциты. По их мнению, иммуносупрессивный эффект *Demodex spp.* — вариант приспособительной реакции, направленный на стабилизацию паразитарной системы. Также они отмечают, что успех клещевой инвазии обусловлен слабой иммуногенностью клеща и апоптотическим влиянием паразитов на лимфоциты [2].

Установлено, что развитие и течение воспалительных процессов в коже может сопровождаться снижением содержания  $T$ -лимфоцитов. В частности, Ф. Ф. Ягофаров (1998) установил, что количество  $T$ -лимфоцитов и их субпопуляций в крови больных демодекозом ниже, чем у здоровых индивидуумов [15].

### Материалы и методы

Для уточнения механизмов, способствующих развитию клещевой инвазии, нами обследованы 125 пациентов 16–54 лет с разными формами демодекоза, из них 32 мужчины и 93 женщины. В контрольную группу вошли 50 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, без признаков клещевой инвазии.

Пациентов в зависимости от исходного состояния кожи и основного ведущего клинического признака разделили на группы. С этой целью использовали патогенетическую классифика-

цию, предложенную Ю. С. Бутовым, О. Е. Акиловым (2003), которая подразделяет демодекоз на первичный и вторичный в зависимости от исходного состояния кожи и учитывает распределение клинических проявлений на коже лица [11].

Учитывая эти характеристики, были выделены три основные группы пациентов. 1-ю группу составили 30 пациентов (24%) с первичным демодекозом, не имеющие до этого патологических изменений на коже, с проявлениями преимущественно в центральной  $T$ -зоне (лоб, нос, медиальные поверхности щек и подбородок). 2-ю группу — 37 человек (29,8%) — составили пациенты с вторичным демодекозом на фоне угревой болезни и с преимущественной локализацией процесса на коже лба, латеральной поверхности щек, шеи. В 3-ю группу — 23 человека (18,4%), — вошли пациенты с вторичным демодекозом на фоне розацеа. Всем пациентам проводили микроскопическое исследование соскоба кожи лица по Б. П. Бакшту (1966) [4]. Материалом для иммунологического исследования служила сыворотка крови. Показатели клеточного иммунитета оценивали путем иммунофенотипирования лимфоцитов крови методом иммунолюминесценции. Иммуноглобулины основных классов определяли путем иммунодиффузии в геле. Фагоцитарную активность нейтрофилов исследовали микроскопически с использованием латексных тест-частиц. Все показатели обработаны статистически.

### Результаты и обсуждение

У пациентов 1-й группы на интактной коже установлено снижение показателей клеточного звена иммунитета  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ , фагоцитарного числа; активация гуморального звена иммунитета; увеличение  $CD22^+$ ,  $IgM$ , маркеров ранней и поздней активации лимфоцитов  $CD25^+$ ,  $CD95^+$ ,  $HLA-DR^+$  и  $CD16^+$ .

У больных 2-й группы с вторичным демодекозом на фоне угревой болезни обнаружено снижение уровня значений  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ , фагоцитарного числа; повышение  $CD22^+$ , маркеров ранней и поздней активации ( $CD25^+$ ,  $CD95^+$ ,  $HLA-DR^+$ ),  $CD16^+$ , дисгаммаглобулинемия с увеличением  $IgM$  и дефицитом  $IgA$  в острую стадию болезни.

У пациентов 3-й группы с демодекозом на фоне розацеа выявлено снижение экспрессии маркеров ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ), фагоцитарного числа, повышение  $CD22^+$ ,  $IgM$  в острый период и маркеров активации ( $CD25^+$ ,  $HLA-DR^+$ ), табл. 1.

Таблица 1

## Показатели основных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток в периферической крови обследованных пациентов

Показатель	1-я группа — первичный демодекоз, n=30	2-я группа — вторичный демодекоз, n=60		Контрольная группа, n=50
		на фоне угревой болезни, n= 37	на фоне розацеа, n=23	
CD3,% г/л	51,33±2,97 <sup>4*)</sup> 1,13±0,12 <sup>1*)</sup>	48,82±3,69 <sup>4*)</sup> 0,83±0,09 <sup>4*)</sup>	35,21±2,92 <sup>4*)</sup> 0,68±0,12 <sup>4*)</sup>	69,3±0,16 1,47±0,1
CD4,% г/л	31,73±2,46 <sup>4*)</sup> 0,68±0,07 <sup>3*)</sup>	33,29±2,16 <sup>4*)</sup> 0,57±0,05 <sup>4*)</sup>	29,00±1,52 <sup>4*)</sup> 0,56±0,07 <sup>4*)</sup>	46,81±1,2 1,05±0,09
CD8,% г/л	22,00±1,60 <sup>4*)</sup> 0,52±0,05	26,29±2,11 0,44±0,04 <sup>1*)</sup>	22,14±2,21 <sup>1*)</sup> 0,42±0,04 <sup>1*)</sup>	30,2±0,6 0,65±0,08
CD4/CD8,% г/л	1,6±0,19	1,45±0,13	1,43±0,11	1,65±0,1
CD22,% г/л	23,17±1,38 <sup>4*)</sup> 0,46±0,03 <sup>4*)</sup>	25,85±1,96 <sup>4*)</sup> 0,43±0,03 <sup>1*)</sup>	23,71±1,53 <sup>4*)</sup> 0,43±0,04 <sup>1*)</sup>	13,4±0,5 0,28±0,05
CD16,% г/л	19,00±1,02 <sup>2*)</sup> 0,42±0,03 <sup>2*)</sup>	18,85±1,7 <sup>1*)</sup> 0,32±0,03	19,6±2,48 <sup>1*)</sup> 0,43±0,07	14,0±0,4 0,3±0,03
CD25,% г/л	19,77±2,08 <sup>4*)</sup> 0,44±0,03 <sup>4*)</sup>	21,81±2,45 <sup>4*)</sup> 0,40±0,03 <sup>4*)</sup>	28,17±2,54 <sup>4*)</sup> 0,51±0,06 <sup>4*)</sup>	9,00±0,2 0,15±0,06
CD95,% г/л	19,57±0,75 <sup>2*)</sup> 0,41±0,04 <sup>2*)</sup>	21,83±2,35 0,42±0,06 <sup>1*)</sup>	20,67±4,07 0,55±0,14	17,5±0,2 0,3±0,02
HLA-DR,% г/л	24,56±1,1 <sup>4*)</sup> 0,50±0,03 <sup>4*)</sup>	27,23±4,04 <sup>2*)</sup> 0,46±0,07 <sup>1*)</sup>	27,90±2,07 <sup>4*)</sup> 0,48±0,04 <sup>4*)</sup>	14,0±0,5 0,26±0,03

1\*)  $p < 0,05$ ; 2\*)  $p < 0,01$ ; 3\*)  $p < 0,005$ ; 4\*)  $p < 0,001$

В зависимости от длительности клинических проявлений дерматозов, установлено повышение *IgM* во всех группах обследованных больных на ранних этапах развития (< 14 дней,  $p < 0,005-0,001$ ) с их нормализацией в более поздние сроки (> 1 мес), за исключением пациентов 2-й группы с вторичным демодекозом на фоне розацеа ( $p < 0,01$ ), что может быть связано с дисфункцией иммунного ответа при выраженном воспалении. Повышение уровня *IgG* отмечено во всех группах сравнения, но в более позднюю стадию иммунного ответа, причем наибо-

лее высокие значения этого иммуноглобулина зафиксированы в группах больных с вторичными формами демодекоза, что свидетельствует о влиянии на иммунный ответ не столько демодекса, сколько дополнительных факторов, в том числе бактериальных агентов. В острую фазу иммунного реагирования установлено достоверно значимое снижение *IgA* у пациентов с первичным демодекозом и демодекозом на фоне угревой болезни, что может являться предрасполагающим фактором развития этих дерматозов (табл. 2).

Таблица 2

## Значения основных классов иммуноглобулинов у больных исследуемых групп

Показатель	1-я группа — первичный демодекоз, n=30	2-я группа — вторичный демодекоз, n=60		Контрольная группа, n=50
		на фоне угревой болезни, n=37	на фоне розацеа, n=23	
	1	2	3	4
<i>IgM</i>	1,50±0,16 <sup>4*)</sup> $p_2-p_4 < 0,05$	1,65±0,26 <sup>2*)</sup>	2,30±0,29 <sup>4*)</sup>	0,90±0,06
<i>IgA</i>	1,96±0,26 <sup>1*)</sup> $p_2-p_4 < 0,05$	1,43±0,19 <sup>4*)</sup> $p_3-p_4 < 0,005$	3,28±0,47	2,65±0,15
<i>IgG</i>	10,51±0,66	11,40±1,78	10,51±0,84	9,82±0,22

1\*)  $p < 0,05$ ; 2\*)  $p < 0,01$ ; 3\*)  $p < 0,005$ ; 4\*)  $p < 0,001$

### Заключение

Таким образом, выявленные изменения в иммунном статусе у пациентов с разными формами демодекоза расценены как недостаточность Т-лимфоцитов, фагоцитоза при нормальных значениях иммунорегуляторного индекса и высоком уровне натуральных киллеров, В-лимфоцитов и их функциональной активности. Это свидетельствует

о стадии относительной компенсации и, возможно, характеризует определенный тип иммунного ответа, являющегося предрасполагающим фактором развития демодекозной инвазии у пациентов с этими дерматозами. Для мониторинга течения и степени тяжести воспалительных заболеваний кожи лица необходимо у пациентов данной группы исследовать состояние иммунной системы.

### Литература

1. Зимица И.В., Лопухин Ю.М., Арион В.Я. Кожа как иммунный орган: клеточные элементы и цитокины // Иммунология. 1994. № 1. С. 8–13.
2. Бутов Ю.С., Акилов О.Е. Факторы успешной колонизации клещами *Demodex* spp. кожи человека // Вестн. последиплом. мед. образования. 2002. № 1. С. 87.
3. Kupper T.S. The activated keratinocyte: a model for inducible cytokine production by nonbone marrow-derived cells in cutaneous inflammatory and immune responses // J. invest. Derm. 1990. Vol. 94. P. 146–150.
4. Акилов О.Е., Власова И.А., Казанцева С.В. Особенности иммунного ответа у больных дерматозами, осложненными тяжелой инвазией антропофильных клещей рода *Demodex* // Иммунология. 2002. № 1. С. 43–47.
5. Nakagawa T., Sasaki M., Fujita K. et al. Demodex folliculitis on the trunk of a patient with mycosis fungoides // Clin. Exp. Dermatol. 1996. Vol. 21. № 2. P. 148–150.
6. Düzgün O. Comparison of Demodex folliculorum density in haemodialysis patients with a control group // J. Europ. Acad. Dermatol. Venerol.: JEADV. 2007. Vol. 21. № 4. P. 480–483.
7. Сюч Н.И. Демодекоз: этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика // Consilium medicum. 2004. Т. 6. № 3. С. 101–104.
8. Коган Б.Г., Степаненко В.И. Нарушения иммунного статуса организма больных с розацеа, демодекозом и периоральным дерматитом с учетом патогенетического значения инвазии кожи клещами демодецидами // Укр. журн. дерматол. венерол. косметол. 2005. № 1. С. 33–38.
9. Коган Б.Г., Горголь В.Т. Диагностика демодекоза // Дерматология. Косметология. Сексопатология. 2008. № 1–2 (11). С. 286–287.
10. Бутов Ю.С., Акилов О.Е., Власова И.А., Казанцева С.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе демодекоза кожи // Рос. журн. кожных и венерич. бол. 2003. № 3. С. 65–68.
11. Бутов Ю.С., Акилов О.Е. Клинические особенности и вопросы классификации демодекоза кожи // Рос. журн. кожных и венерич. бол. 2003. № 2. С. 53–58.
12. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса М.: ГЭОТАР Медиа, 2007.
13. Желтикова Т.М. Демодекоз — диагноз или симптом? // Мед. вестн. 2006. № 38. С. 16.
14. Солнцева В.К., Быков А.С., Воробьев А.А. и др. Роль клещей рода демодекс и кокковой микрофлоры в патологии кожи // Мед. паразитол. 2001. № 2. С. 23–25.
15. Ягофаров Ф.Ф. Иммунореабилитация больных демодекозом // Int. J. Immunorehabil. 1998. № 8. С. 45.

*A. D. Yutskovskiy, Y. A. Yutskovskaya, N. V. Kusaya*

Vladivostok Medical University

#### **Immune status peculiarities in patients with demodicosis**

Demodicosis is a chronic skin disease, caused by *Demodex* mites. The purpose of the study was to reveal features of immunity status in patients with primary and secondary demodicosis. Materials and methods: blood serum indices of immunity status were investigated in 125 demodicosis patients aged 16–54 years. Patients were divided into three groups. Decrease of *CD3*, *CD4*, *CD8* markers levels and increase of *CD22*, *CD16*, *CD25*, *CD95*, *HLA-DR* levels were revealed. These changes possibly characterize the predisposition to mite infection.

**Key words:** skin, immune status, demodicosis