

Химические средства борьбы с клещами домашней пыли (Acariformes: Pyroglyphidae): проблема выбора

Желтикова Т.М., д.б.н., НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

В статье проводится сравнительный анализ эффективности, токсичности и сенсibiliзирующих свойств, наиболее популярных акарицидных препаратов: бензилбензоата и некоторых синтетических пиретроидов, используемы во всем мире для борьбы с клещами домашней пыли.

В связи с ростом числа инфекционных, паразитарных и аллергических заболеваний, связанных с членистоногими, возникает необходимость регулярного использования в быту биоцидных препаратов, в том числе и инсектоакарицидов. С 1964 г. не теряет своей актуальности проблема аллергии, обусловленная сенсibiliзацией к клещам домашней пыли (Acariformes: Pyroglyphidae). Клинически аллергия на клещей домашней пыли может проявляться как аллергический ринит, атопический дерматит (= синдром атопической экземы/дерматита) и/или бронхиальная астма. В этой связи в настоящее время принято считать, что одной из первоочередных задач профилактики и лечения больных с сенсibiliзацией к клещам домашней пыли является элиминация клещевых аллергенов, т.е. необходимо проводить мероприятия, контролирующие численность клещей и концентрацию клещевых аллергенов в жилых помещениях [3, 9, 15, 17, 20–22]. В первую очередь это касается детей, поскольку известно, что контакт в первые годы жизни с такими сильными аллергенами, как клещевые, является решающим фактором для развития сенсibiliзации к ним в дальнейшем. Положение о необходимости проведения элиминационных мероприятий как первый этап лечения больных с аллергическими заболеваниями зафиксировано в целом ряде регламентирующих документов:

- ISAAC (The international study of asthma and allergies in childhood, 1998),
- Научно-практическая программа союза педиатров России «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика», 2000
- ARIA – Allergic rhinitis and its impact on asthma, 2001

➤ GINA – Global initiative for asthma, 2002

В настоящее время стало очевидно, что без химических средств борьбы контролировать численность популяции клещей домашней пыли, а, следовательно, и клещевых аллергенов, практически невозможно. В этой связи возникает необходимость не только создания новых химических соединений, обладающих акарицидными свойствами, но и более тщательное изучение и сравнительный анализ свойств уже известных акарицидов.

В лабораторных условиях испытана акарицидная активность многих химических соединений. Среди большого разнообразия химических препаратов наиболее эффективными оказались линдан, относящийся к группе хлорорганических соединений; фосфорорганические соединения – дихлофос, метафос и др.; синтетические пиретроиды – перметрин, пиретрин, дельтаметрин, фенотрин и др.; группа соединений регуляторов роста, нарушающих гормональное регулирование эмбриогенеза, линьки, блокирующих синтез хитина, вызывающих стерильность самок – метопрен, тefлубензурон и др.; ингибиторы транспорта электронов при окислительном фосфорелировании в митохондриях – имидазол; из акарицидов растительного происхождения – масла тмина, полыни, лаванды, нима индийского и т.д. [2, 4, 10, 11].

Однако необходимо отметить, что требования к бытовой химии, используемой в жилых помещениях и, главное, в домах людей с аллергическими заболеваниями, очень высоки. Так, акарициды, помимо того, что они должны быть высокоэффективны по отношению к клещам домашней пыли, не должны оказывать токсического действия на человека и домашних животных и не обладать сенсibiliзирующими свойствами. В этой связи, несмотря на то, что в лабораторных условиях многие препараты хорошо зарекомендовали себя, применение в практике здравоохранения находит крайне ограниченное число акарицидов. Цель нашего обзора – провести сравнительный анализ эффективности, токсичности и сенсibiliзирующих свойств наиболее популярных акарицидных препаратов, используемых для контроля численности

клещей домашней пыли во всем мире: бензилбензоата (ББ) и некоторых синтетических пиретроидов.

Бензилбензоат (ББ) давно используется человеком, как в медицинских, так и немедицинских целях. ББ – бензиловый эфир бензойной кислоты. ББ применяют в косметической и пищевой промышленности. В 1965 г FDA (Food and Drug Administration, USA) одобрил использование ББ в пищевой промышленности, а Совет Европы внес ББ в перечень препаратов с пометкой ADI (Accept Daily Intake), разрешенных для приема с пищей в количестве 5 мг/кг веса тела человека.

В медицине ББ использовали как спазмолитик, антисептик, вазодилатор и амебоцидный препарат. С 1853 г. его начинают применять при лечении чесотки. В 1974 г. ББ был впервые использован для борьбы с клещами домашней пыли, в 1992 г. ББ был зарегистрирован в США (Environmental Protection Agency), а позже и некоторых странах Европы, для использования в домах больных аллергическими заболеваниями. В этой связи широкое применение получили препараты на основе бензилбензоата [8, 13, 16, 18, 19].

Не менее популярны синтетические пиретроиды, используемые многими исследователями для контроля численности популяции клещей домашней пыли. Пиретрум, как природный инсектицид, впервые был выделен из цветков хризантем. Он представляет собой смесь пиретрина I и II и цинерина I и II. Начиная с 1858 года в США пиретрум начали использовать как инсектицид. В настоящее время синтезированы многочисленные синтетические аналоги пиретрума – пиретроиды, которые более устойчивы и часто более эффективны.

Один из главных критериев качества акарицидного препарата – его эффективность, в нашем случае по отношению к клещам домашней пыли семейства *Pyroglyphidae*. К настоящему времени существует большая научная библиография, посвященная изучению акарицидного действия ББ и некоторых синтетических пиретроидов на пироглифидных клещей, как в лабораторных, так и

естественных условиях. Кроме того, рекомендации по использованию этих акарицидов на практике нашли отражение в докладах II и III Международных рабочих совещаний – Dust mite allergens and asthma (1990) и Indoor allergens and asthma (1995). Некоторые экспериментальные данные различных авторов по изучению акарицидного действия ББ и синтетических пиретроидов мы приводим в таблицах 1-4.

Сравнительный анализ различных акарицидов по LD₅₀ при воздействии на культуру *D.pteronyssinus* свидетельствует, что наибольшей острой токсичностью в лабораторных условиях обладает ББ, а наименьшей – бифентрин (табл.1).

Таблица 1

Акарицидное действие (по LD₅₀) бензилбензоата (ББ) и различных синтетических пиретроидов на клещей домашней пыли семейства Pyroglyphidae [25].

Акарициды	LD ₅₀ (мг/м ²)
ББ	50
Перметрин	76,6
Дельтаметрин	146,7
S-биоаллетрин	186,6
Лямдацигалотрин	756,6
Бифентрин	5157,8

Для оценки эффективности акарицидных препаратов различными исследователями были проведены эксперименты на популяциях клещей домашней пыли в естественных или приближенных к естественным условиям. Так, J.D. Miller с соавторами [19] проводили изучение динамики численности *D.pteronyssinus* после обработки ББ и пиретрином ковра на полу и мягкой мебели, которые предварительно были заселены клещами. Данные эксперимента представлены в таблице 2.

Таблица 2

Численность *D.pteronyssinus* (экз./250 см²) после обработки различных поверхностей бензилбензоатом (ББ) и пиретрином

Акарициды	Поверхность ковра	Основа ковра	Поверхность ковровой	Поролон внутри
-----------	-------------------	--------------	----------------------	----------------

			подушки	подушки
ББ (1,89%)	191	0	0	94
Пиретрин – 0,14%, тетраметрин – 0,063%, ПБО – 1%+МГК-264 1%	191	0	73	127
Контроль	939	0	272	94

ПБО – пиперонил бутоксид

МГК-264 – N-octyl bicycloheptene dicarboxamide

G. Schober с соавторами под руководством J.E.M.H. van Bronswijk [23] проводили аналогичные эксперименты на *D.pteronyssinus* и *D.farinae*, результаты которых представлены в таблице 3.

Таблица3.

Численность приоглифидных клещей (экз./10x10 см) на различных поверхностях после обработки бензилбензоатом (ББ) и эсбиолом*

Акарициды	Доза препарата в эксперименте	Кол-во обработок во время эксперимента	Матрац	Ковер на полу	Деревянный пол
ББ (5%)	630±10 мг/10x10 см	1-2	0-2	0-0	0-0
ББ (3%)	550±10 мг/10x10 см	2	57-166	1-17	0-24
эсбиол – 0,4%, ПБО – 3%	54±10 мг/10x10 см	4-6	59-86	0-64	0-1
Контроль	0	0	111-600	297-778	217-852

* – после обработки акарицидами была проведена обработка пылесосом

ПБО – пиперонил бутоксид

Необходимо отметить высокую эффективность пиретроидов для всех стадий развития клещей домашней пыли (табл.4).

Таблица 4

Чувствительность различных стадий развития *D.farinae* к перметрину [11]

Стадии развития клещей	Концентрация (LC ₅₀)* в ppm
------------------------	---

Яйца	0,23
Личинки	0,007
Нимфы	0,029
Самки	0,33
Самцы	0,0001

*LC₅₀ – летальная концентрация

Наиболее устойчивыми к действию перметрина оказались яйца клещей и самки *D. farinae*.

Таким образом, результаты экспериментов свидетельствуют о высокой акарицидной активности по отношению к клещам домашней пыли как препаратов, содержащих ББ, так и некоторых синтетических пиретроидов. Однако для достижения поставленной задачи, как правило, рабочая концентрация ББ выше, чем пиретроидов. Тогда как количество обработок ББ требуется меньше, чем пиретроидами.

Важным критерием при выборе акарицида является отсутствие у него токсических и сенсibiliзирующих свойств по отношению к человеку и домашним животным. Данные по токсичности и развитию кожной сенсibiliзации бензилбензоата представлены в таблице 5.

Таблица 5

Токсичность бензилбензоата и пиретроидов.
(по данным Research & Consulting Company, 1991–1994) [14].

Параметры токсичности	100% Бензилбензоат
Острая токсичность при пероральном введении	>2000 мг/кг
Острая токсичность при ингаляционном введении	>5,02 мг/л (4 час)
Острая токсичность при кожном нанесении	>2000 мг/кг
Субхроническая токсичность при пероральном введении (наблюдение 90 дней)	50-150 мг/кг/день При 150 мг/кг/день – нет достоверно выраженной реакции При 50 мг/кг/день – нет эффекта
Субхроническая токсичность при кожном введении (наблюдение 90 дней)	При 1000 мг/кг/день – отсутствие токсического

	эффекта
Мутагенность:	
✓ Хромосомная абберация	Отсутствует
✓ Мутация генов	Отсутствует
Эмбриотоксичность	Отсутствует
Тератогенность	Отсутствует
Кожная сенсibilизация	Отсутствует

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует об отсутствии токсичности и сенсibilизирующих свойствах ББ для человека даже при пероральном введении. Тем не менее, часто при лечении больных чесоткой приходится сталкиваться с постскабиозным раздражением кожи в результате применения 10–20% ББ. Не исключено, что это токсическая реакция при нанесении высокой концентрации ББ на УЖЕ пораженную чесоточным зуднем кожу больного. Кроме того, по мнению Т.В. Соколовой [1] это может быть реакция организма хозяина на антигены чесоточного зудня, которая легко купируется при назначении больному антигистаминных препаратов. Данные о развитии аллергических реакций непосредственно на ББ (IgE-обусловленные реакции) нами в литературе не обнаружены. Необходимо учитывать, что при использовании препаратов для борьбы с клещами домашней пыли концентрация в них ББ не превышает 1,89-5,7%. После обработки акарицидом всегда предписывается или тщательное прополаскивание (подушки, одеяла и т.д.), или обработка пылесосом (матраца, мягкой мебели и т.д.) [14, 23].

Сведения о токсическом и сенсibilизирующем действии синтетических пиретроидов на человека и лабораторных животных в научной литературе неоднозначны и противоречивы. Так, профессор F. Diel с соавторами считает, что использование пиретроидов в жилых и общественных помещениях (самолетах, школах, детских садах, гостиницах и т.д.) может вызывать специфический пиретроид-синдром, в первую очередь у лиц с генетической предрасположенностью к атопии [7]. Аллерготоксические реакции могут усугубляться наличием синергистов, например, пиперонил бутоксида. Авторы пришли к этим выводам после того, как была проделана большая экспериментальная работа. Так, на лабораторных животных (мозг белых крыс, а

также изолированный sciatic нерв лягушки) была доказана высокая нейротоксичность перметрина, эсбиола (S-биоаллетрин), цифлутрина, флюцитрина, дельтаметрина, фенвалерата, флювалината, а также цис- и транс-перметрина [12, 24].

На лимфоцитах и базофилах человека *in vitro* изучали сенсibiliзирующие свойства синтетического пиретроида S-биоаллетрин (Diel et al., 1998). После его 72-часовой инкубации с лимфоцитами крови, взятой у больных с атопией, зарегистрирована ингибция пролиферации клеток, по сравнению с контролем. При этом ингибция носила дозо-зависимый характер. Контролем служили лимфоциты, полученные от здоровых доноров. При концентрации S-биоаллетрина 6,5 микрМ выявлена обратная зависимость между концентрацией общего IgE и ингибцией пролиферации лимфоцитов ($r=-0,89$, $p<0,001$). Секреция гамма-интерферона (IFN-gamma) при инкубации с той же концентрацией S-биоаллетрина была достоверно ниже в клетках больных с атопией. Вследствие чего регуляторный баланс интерлейкин-4/гамма-интерферон (IL-4/IFN-gamma), зарегистрированный в клетках больных, достоверно отличался от такового здоровых доноров ($p<0,001$). S-биоаллетрин индуцировал выброс гистамина из базофилов доноров в дозо-зависимом порядке. При этом уровень гистаминолиберации базофилов от больных атопией был достоверно выше, чем из базофилов здоровых доноров. S-биоаллетрин в сочетании с синергистом пиперонил-бутоксидом также ингибирует пролиферацию лимфоцитов, нарушает IL-4/IFN-gamma баланс и индуцирует выброс гистамина из базофилов больных с атопией [5, 6]. Поскольку гистамин и IL-4 принято считать важнейшим медиатором аллергического воспаления, эти данные можно рассматривать как подтверждение сенсibiliзирующих свойств S-биоаллетрина.

В результате этих экспериментов рассчитана пороговая концентрация пиретрума/пиретроидов – 3 мг/кг веса тела человека – превышение которой может привести к развитию пиретроид-синдрома [7].

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о высокой акарицидной активности как ББ, так и различных синтетических пиретроидов.

Однако данные по аллерготоксичности, особенно пиретроидов, неоднозначны. Тем не менее, существует большое разнообразие синтетических пиретроидов, аллерготоксичность которых может быть значительно ниже. Все это диктует необходимость разработки стандартных методик, параметров и критериев оценки, как специфической активности, так токсичности и сенсibiliзирующих свойств акарицидов, используемых в помещениях различного назначения.

Литература

1. Соколова Т.В., Ланге А.Б. Чесотка. // 1989, Москва: «Медицина», 174 с.
2. Степанова Г.Н., Костина М.Н. Действие регуляторов развития насекомых на клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* (Trouessart, 1897) и *D. farinae* (Hughes, 1961) (Acari: Pyroglyphidae). // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 1993, № 1, С. 27–31.
3. Chapman M.D., Tsay A., Vailes L.D. Home allergen monitoring and control – improving clinical practice and patient benefits. // *Allergy*, 2001, V. 56. P. 604–610.
4. Chiasson H., Belanger A., Bostanian N., Vincent G., Poliquin A. Acaricidal properties of *Artemisia absinthium* and *Tanacetum vulgare* (Asteraceae) essential oils obtained by three methods of extractions. // *J. Econ. Entomol.*, 2001, V. 94, N 1, p. 167–171.
5. Diel F., Detscher M., Schock B., Ennis M. In vitro effects of the pyrethroid S-bioallethrin on lymphocytes and basophiles from atopic and nonatopic subjects. // *Allergy*, 1998, V. 53 (11), P. 1052–1059.
6. Diel F., Horr B., Borck H., Irman-Florjanc T. Pyrethroid insecticides influence the signal transduction in T helper lymphocytes from atopic and nonatopic subjects. // *Inflamm. Res.*, 2003, V. 53, № 4, P.154–163.
7. Diel F., Schubert H., Fischer M., Schutz T., Weber K.-M., Gagelmann K.-M., Khanferyan R., Diel E. Критерии аллергенности строительных материалов. // Медицинская иммунология, 2002, Т.4, № 3, С. 417–426.
8. Dietemann A., J.C. Bessot. A double-blind, placebo controlled trial of solidified benzyl benzoate applied in dwellings of asthmatic patients sensitive to mites: Clinical efficacy and effect on mite allergens. // *J Allergy Clin Immunol.*, 1993; V. 91, P. 738-746.
9. Eggleston P.A., Bush R.K. Environmental allergen avoidance: An overview. // *J.Allergy Clin.Immunol.*, 2001, part 2, V. 107, N 3, P.403-405.
10. Elixmaun J.H., Bischoff E., Jorde W., Linskens H. Changements during 2 years in populations of different mite species in house dust before and after a single acaricidal treatment. // *Acarologia*, 1991, V. 32, N 4, P. 385-398.

11. Glass E., Needham G. Evaluation of the acaricidae permethrin against all stages of the American house dust mite *Dermatophagoides farinae*, Hughes (Pyroglyphidae). // *Proceedings of Acarology IX*, 1994, P. 693-695.
12. Grosman N., Diel F. Influence of pyrethroids and piperonyl butoxide on the $\text{Ca}(2+)\text{-ATPase}$ activity of rat brain synaptosomes and leukocyte membranes. // *Int. Immunopharmacol.*, 2005, V. 5, № 2, P. 263-270.
13. Huss R.W., Huss K., Squire, E.N., Carpenter, G.B., Smith L.J., Salata K., Hershey J. Mite allergen control with acaricide fails. // *J Allergy Clin Immunol.*, 1994, V. 94, P. 27-32.
14. Kniest F.M. Safety of mite management products with the active ingredient benzyl benzoate. // *Report of the 3rd International Workshop "Indoor allergens and asthma"*, Spain, 1995, P. 103-105.
15. Kniest F.M., Young E., van Praag C.G., Vos Heliantmes H., Kort S.M. Clinical evaluation of a double blind dust-mite avoidance trial with mite-allergic rhinitis patients. // *Clin. and Exp. Allergy*, 1991, V. 21, N 1, P. 39-47.
16. Kroidl R.F., Gobel D., Balzer D., Trendelenburg F., Schwichtenberg U. Clinical effects of benzyl benzoate in the prevention of house-dust-mite allergy. // *Allergy*, 1998, V. 53, P. 435-440.
17. Liccardi G., Custovic A., Cazzola M., Russo M., D'Amato M, D'Amato G. Avoidance of allergens and air pollutants in respiratory allergy. *Allergy*, 2001, V. 56, P. 705-722.
18. Lau S, Wahn J, Schulz G, Sommerfeld C, Wahn U. Placebo-controlled study of the mite allergen-reducing effect of tannic acid plus benzyl benzoate on carpets in homes of children with house dust mite sensitization and asthma. // *Pediatr Allergy Immunol.*, 2002, V. 13, P. 31-36.
19. Miller J.D., Miller A., Luzynska C., Rose G., Platts-Mills T.A.E. Effect on acaricides on dust-mite antigen levels in carpets. // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, V. 83, N1, P. 262.
20. Platts-Mills T.A.E., Sporik R.B., Chapman M.D., Heymann P.W. The role of indoor allergens in asthma. // *Allergy*. 1995. V. 50, suppl. 22. P. 5-12.
21. Platts-Mills T.A.E. Allergen avoidance. // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004, N 113, P. 388-391.
22. Pomes A. Intrinsic properties of allergens and environmental exposure as determinants of allergenicity. // *Allergy*, 2002, V. 57, P. 673-679.
23. Schober R. Comparative efficacy of house dust mites extermination products. // In: "Control of allergenic mites and fungi in house dust", 1991, P. 89-109.
24. Theophilidis G., Benaki M., Papadopoulou-Mourkidou E. Neurotoxic action of six pyrethroids insecticides on the isolated sciatic nerve of a frog (*Rana ridibunda*). // *Comp. Biochem. Physiol. C Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.*, 1997, V. 118, V. 1, P. 97-103.
25. Wongkamchai S, Rongsriyam K, Nochot H, Mahakittikun V, Sermsart B, Choochote W, Kanjanopart K. Efficacy of various synthetic pyrethroid impregnated encasement materials against house dust mite under laboratory conditions. // *Exp Appl Acarol.*, 2005, V. 35 (4), P. 293-300.