

УДК 616.5-002.954-078-085

КП

№ держреєстрації

Інв. №

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет
(СумДУ)
40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова 2; тел. (0542) 33 41 08;
факс 33 40 49

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи
докт. фіз.-мат. наук, доц.

А.М. Черноус

2007.03.26

ЗВІТ
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ
ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ
“ДЕМОДЕКС-ЗАЛЕЖНИХ” ДЕРМАТОЗІВ
(заключний)

Начальник НДС
канд. техн. наук, доцент

В.А. Осіпов

Керівник НДР
в.о. зав. курсом дерматовенерології
кафедри нейрохірургії медичного інституту

А.Г. Сулим

2007

Цей звіт підготовлений за підсумками роботи, що представлена на здобуття
вченого ступеня кандидата медичних наук

Результати наукової роботи розглянуті на науковій раді СумДУ,
протокол від 07.03. ., № .

СПИСОК АВТОРІВ

Відповідальний виконавець

в.о. зав. курсом дерматовенерології

кафедри нейрохірургії медичного інституту

А.Г. Сулим

РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 23 с.

Робота присвячена вивченню можливостей пошуку антидемодексних препаратів системної дії серед ліків, що використовуються в сучасній медицині за загальновідомим призначенням, однак у якості протидемодексних не застосовуються.

Визначено особливості хімічної будови відомих протикліщових засобів переважно зовнішньої дії, на основі виявлених спільних рис здійснено відбір препаратів, щодо яких висунуте припущення про їхню можливу спроможність системно впливати на демодид. Відібрано 22 препарати різних фармакологічних груп, у тому числі протитуберкульозні засоби та протиглисний препарат празиквантел.

Правильність обраного шляху пошуку антидемодексних препаратів системної дії перевірено у два способи. Перший полягав у порівнянні стану популяції демодид у хворих, які отримували протитуберкульозну терапію, та у людей, що не приймали жодних препаратів протягом останніх шести місяців. Установлено, що комплексне протитуберкульозне лікування із застосуванням ізоніазиду, етіонаміду, протіонаміду, піразинаміду та натрію *para*-аміносаліцилату має вплив на демодид, достовірно зменшуючи чисельність їхньої популяції у 2,76–2,98 разу.

Другий спосіб полягав у визначенні впливу препарату празиквантел (більтрицид) на популяцію демодид у хворих на розацеа, демодикоз та періоральний дерматит. Виявлено системну антидемодексну дію засобу, що застосовувався у якості моно терапії – установлено зменшення чисельності популяції демодид у 7,25 разу.

Запропонований новий атравматичний інструмент для взяття матеріалу з метою дослідження на кліщів роду *Demodex*.

РОЗАЦЕА, ДЕМОДИКОЗ, ПЕРІОРАЛЬНИЙ ДЕРМАТИТ, ЛІКУВАННЯ, ПРАЗИКВАНТЕЛ.

ЗМІСТ

	Стор.
РЕФЕРАТ.....	3
ЗМІСТ.....	4
ВСТУП.....	5
1. Загальна характеристика роботи.....	6
1.1. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.....	6
1.2 Мета дослідження.....	6
1.3. Задачі дослідження.....	6
1.4. Об'єкт дослідження.....	7
1.5. Предмет дослідження.....	7
1.6. Методи дослідження.....	8
1.7. Наукова новизна одержаних результатів.....	8
1.8. Практичне значення одержаних результатів.....	8
1.9. Особистий внесок автора.....	9
1.10. Апробація результатів роботи.....	9
1.11. Публікації.....	10
1.12. Обсяг і структура роботи.....	10
2. Основний зміст роботи.....	10
2.1. Узагальнення та виокремлення провідних етіологічних чинників розацеа, демодикозу й періорального дерматиту.....	10
2.2. Обґрунтування можливості пошуку антидемодексних препаратів системної дії.....	11
2.3. Виявлення хімічної будови, подібної до будови відомих протикліщових засобів, в інших препаратів, що як антидемодексні не застосовувалися.....	12
2.4. Вибір способів перевірки можливостей пошуку антидемодексних препаратів системної дії.....	13
2.5. Матеріал і методи дослідження.....	14
2.6. Результати роботи та їх обговорення.....	15
ВИСНОВКИ.....	19

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	20
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ РОБОТИ.....	21
Перелік посилань.....	22

ВСТУП

Застосування антидемодексних препаратів системної дії набуває важливого значення для терапії таких етіологічно й патогенетично пов'язаних дерматозів, як розацеа, демодемоз та дерматит періоральний. Ці захворювання шкіри займають провідні місця серед хронічних дерматозів людини. Зокрема, питома вага розацеа становить 5-10% від усіх дерматологічних діагнозів [1-3]. Пацієнти, що страждають на рожеві вугри, демодемоз або періоральний дерматит, зустрічаються в роботі дерматовенеролога в умовах дерматологічного прийому практично щодня.

Уражаючи переважно шкіру обличчя, ці хвороби шкіри спричиняють відчутний дискомфорт для хворих, насамперед через косметичний дефект. Торпідність перебігу, повільні позитивні зміни на краще під час лікування, часті загострення після нетривалих ремісій, пригнічення настрою, що супроводжують захворювання – усе це позначається на працездатності пацієнтів.

З'ясуванню етіології та патогенезу, а також проблемі підвищення ефективності лікування розацеа, періорального дерматиту й демодемозу присвячено роботи багатьох дослідників. Незважаючи на те, що на сьогодні є вивченими чимало з етіопатогенетичних чинників цих хвороб, досі не уявляється можливим визнати наявність цілісного підходу до пояснень причин їхнього виникнення та розвитку. Узагальнення поглядів на етіологію розацеа, демодемозу та періорального дерматиту, а також деяких близьких до них дерматозів, являє собою одне з найважливіших завдань сучасної дерматовенерології.

Необхідним є також підвищення дієвості профілактичних та лікувальних заходів стосовно цих захворювань – терапія розацеа й періорального дерматиту дотепер залишається недостатньо ефективною. Одна з причин зазначеного – вузькість арсеналу препаратів, які мають протидемодексну дію при прийомі

всередину, оскільки вони представлені здебільшого однією групою – похідними імідазолу. Отже, пошук інших антидемодексних препаратів системної дії є актуальним.

1. Загальна характеристика роботи

1.1. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота є фрагментом планових наукових досліджень: кафедри дерматовенерології медичного факультету Сумського державного університету “Функціональний стан нейрогуморальних систем у хворих на рецидивуючі дерматози, комплексне їх лікування та вторинна профілактика рецидивів захворювань” (№ держреєстрації 0198V007720) та Інституту дерматології та венерології АМН України: ОК 10.01 “Вивчити вплив соціально-економічних та екологічних чинників на захворюваність поширеними хворобами шкіри і розробити профілактичні заходи (епідеміологічне дослідження)” – № держреєстрації 0101V001111. Фрагмент присвячений удосконаленню діагностики та лікування хворих на розацеа, демодикоз та періоральний дерматит.

1.2. Мета дослідження

Провести пошук препаратів, які би мали системну антидемодексну дію, серед уже існуючих лікарських засобів, що як протикліщові спеціально не застосовуються, на основі подібності хімічної структури відомих протикліщових препаратів до хімічної структури засобів, антидемодексна дія яких вивчатиметься.

1.3. Задачі дослідження

1. Виробити підґрунтя для надання антидемодексній терапії у хворих на розацеа, демодикоз та періоральний дерматит статусу етіологічно виправданої.

2. Вивчити характерні риси хімічної будови відомих антикліщових засобів, виявити такі риси в інших препаратів, що як протикліщові не застосовувалися.

3. Відібрати деякі з цих препаратів з урахуванням фармакологічних властивостей для перевірки їхньої можливої антидемодексної дії.

4. Провести перевірку дії відібраних лікарських засобів на стан популяції демодикоз, сформувавши контрольну та основну групи пацієнтів; проаналізувати отримані результати та визначити наявність у досліджуваних препаратів антидемодексних властивостей.

5. Провести клінічну перевірку дії деяких із відібраних лікарських засобів у хворих на розацеа, демодикоз та періоральний дерматит, проаналізувати клінічні показники перед початком та після закінчення курсу лікування.

6. Порівняти отримані результати та визначити здатність деяких препаратів сприяти покращенню стану хворих на розацеа, демодикоз та періоральний дерматит.

7. Оцінити перспективи продовження досліджень із використанням запропонованого способу пошуку антидемодексних препаратів системної дії.

8. Удосконалити лабораторну діагностику демодикозу.

1.4. Об'єкт дослідження

Хворі, що отримують протитуберкульозне лікування (основна група), пацієнти дерматовенерологічного прийому, що системного лікування не отримували (контрольна група) та хворі на розацеа, демодикоз та періоральний дерматит (клінічна група).

1.5. Предмет дослідження

Вплив медикаментозних засобів із припустимо протикліщовими властивостями на чисельність популяції кліщів-демодексів як підтвердження можливості пошуку антидемодексних препаратів системної дії.

1.6. Методи дослідження

1. Клінічні – постановка діагнозу хворим контрольної групи.
2. Спеціальні методи дослідження: вивчення характерних рис хімічної будови антикліщових засобів; лабораторне дослідження на демодіцид.
3. Статистичний аналіз отриманих даних – оцінка достовірності та визначення кореляційних зв'язків між дослідженими показниками, обрахування описової статистики.

1.7. Наукова новизна одержаних результатів

Уперше розроблено спосіб пошуку антидемодексних препаратів системної дії на основі вивчення хімічної структури відомих протикліщових засобів та доведено, що протигельмінтний препарат празиквантел, котрий як протикліщовий досі не застосовувався, має системну антидемодексну дію.

1.8. Практичне значення одержаних результатів

Запропонований спосіб пошуку антидемодексних препаратів системної дії дає змогу вивчити можливість застосування в терапії розацеа, демодікозу та періорального дерматиту біля двох десятків препаратів, що сприятиме розширенню арсеналу лікарських засобів, які використовуються для лікування хворих на зазначені дерматози.

Запропоновано використання засобу празиквантел для лікування хворих на розацеа, демодікоз та періоральний дерматит у якості препарату вибору з метою зменшення чисельності популяції демодіцид.

Запропоновано новий інструмент для взяття матеріалу на дослідження на кліщів-демодексів.

Результати науково-дослідної роботи впроваджені в практику Сумського обласного діагностичного центру, Білопільської та Шосткинської центральних

районних лікарень Сумської області, використовуються в навчальному процесі на курсі дерматовенерології медичного інституту Сумського державного університету. Висновки роботи наведені в інформаційному листі курсу дерматовенерології медичного інституту Сумського державного університету та обласного шкірно-венерологічного диспансеру “Інструмент для взяття секрету сальних залоз шкіри для мікроскопічного дослідження на кліщів роду Демодекс”, надісланий 5 вересня 2005 року за № 579 управлінням охорони здоров'я Сумської обласної державної адміністрації головним лікарям лікувально-профілактичних закладів області.

1.9. Особистий внесок автора

Автором самостійно обрано напрямок дослідження, складено його програму, визначено мету й задачі, проведено аналіз літератури, винайдено спосіб пошуку антидемодексних препаратів системної дії, здійснено взяття матеріалу та спеціальні дослідження, виконано статистичний аналіз одержаних результатів, сформульовано основні висновки роботи, запропоновано новий інструмент для взяття матеріалу з метою дослідження на кліщів роду Demodex.

1.10. Апробація результатів роботи

Матеріали роботи оприлюднені й обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми підготовки фахівців із фізичної реабілітації у XXI столітті» (Суми, 2003 р.), республіканській науково-практичній конференції «Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини» (Суми, 2004 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини» (Суми, 2006 р.).

1.11. Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, із них 4 статті у спеціалізованих виданнях, рекомендованих ВАК України (2 – в одноосібному авторстві), 3 тези доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій, 1 деклараційний патент на винахід (одноосібно).

1.12. Обсяг і структура роботи

Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу й методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, який складається з 151 джерела і містить 119 робіт авторів України й країн СНД, 32 іноземні роботи. Текст дисертації викладено на 155 сторінках машинописного тексту, ілюстровано 5 таблицями (із них 2 займають об'єм 15 сторінок), 22 рисунками (із них 1 займає об'єм 1 сторінки). Робота має 4 додатки на 16 сторінках.

2. Основний зміст роботи

2.1. Узагальнення та виокремлення провідних етіологічних чинників розацеа, демодикозу й періорального дерматиту

Виходячи з досвіду практичної роботи, дисертант виклав власний погляд на роль генетичних факторів у виникненні рожевих вугрів, демодикозу та періорального дерматиту. Висловлене припущення про те, що існує певна категорія людей, яким притаманна спадково зумовлена схильність до особливої реакції організму на деякі екзогенні чинники, у тому числі на присутність у шкірі демодидів. За умови наявності такої схильності кліщів-демодексів можна розглядати як одну з причин виникнення розацеа, демодикозу та періорального дерматиту, а зазначені хвороби поєднати умовним терміном “демодекс-залежні” дерматози. Прийняття запропонованої точки зору на роль демодидів у виникненні

цих дерматозів надає можливість підвищити статус протидемодексного лікування до етіологічно значущого.

2.2. Обґрунтування можливості пошуку антидемодексних препаратів системної дії

В історії медицини відомі випадки, коли у препаратів, які вводилися у клінічну практику з однією метою, після застосування виявлялися інші корисні властивості, що не були передбачені розробниками (синтетичні протималарійні засоби, декарис, метронідазол). Ці приклади дають підставу запідозрити, що серед ліків, які використовуються в сучасній медицині з відомими цілями, можуть існувати засоби з непередбаченою здатністю системно впливати на демодицид.

В основу способу пошуку таких препаратів покладено положення теорії хімічної будови О.М. Бутлерова [4], згідно з якою хімічна будова речовин визначає їхні фізичні та хімічні, а отже, й фармакологічні властивості [5]. Пошук розпочато з вивчення особливостей хімічної будови та дії відомих протикліщових засобів (переважно зовнішнього застосування), що дало змогу визначити їхні характерні риси, а саме:

1. Усі сполуки акарицидної дії містять циклічні структури у своїх молекулах.
2. Цикли здебільшого являють собою бензольні ядра, одне, два або більше.
3. Для деяких акарицидів властиві шестичленна структура з галогенуванням, гетероциклічна шестичленна насичена або п'ятичленна ненасичена структура з двома атомами нітрогену, конденсовані ароматичні та насичені цикли з гетероатомами нітрогену, хлоровані радикали.

На основі виявлених характерних рис хімічної будови та особливостей протидемодексної дії були сформульовані такі критерії відбору препаратів:

1. Препарат антидемодексної системної дії, скоріше за все, повинен мати в складі своєї молекули гомо- чи гетероциклічну будову із шести або п'яти членів, гетероатомами можуть виступати атоми нітрогену.

2. Засіб має добре всмоктуватися зі шлунково-кишкового тракту, аби згодом із кровотоку потрапляти до сальних залоз чи волосяних мішечків – місць паразитування демодицид.

3. Препарат не повинен мати відчутної загальної токсичної або побічної дії на будь-які органи й системи людини.

4. Засіб має бути придатним для тривалого прийому протягом декількох тижнів, щоби забезпечити його накопичення у секреті сальних залоз до досягнення впливової на кліщів концентрації.

5. Добова доза має бути не меншою, ніж відповідна доза метронідазолу, виражена у молях. Моль метронідазолу – 171 г, звичайна добова доза для дорослих складає 0,75-1,0 г, тобто біля 0,005 моля.

2.3. Виявлення хімічної будови, подібної до будови відомих протикліщових засобів, в інших препаратів, що як антидемодексні не застосовувалися

Відбір ліків із припустимо протикліщовою дією з-поміж великої кількості груп препаратів, які мають циклічну структуру, здійснено не тільки за вищенаведеними критеріями, але й з обмеженням з огляду на серйозний вплив засобів на ті чи інші процеси, функції, системи органів. Із зазначеної причини були виключені такі циклічні сполуки, як снотворні, засоби для наркозу, деякі протисудомні, психотропні препарати, наркотичні анальгетики, блювотні засоби, гангліоблокатори, курареподібні препарати, проносні, антиаритмічні та антиангінальні засоби, антикоагулянти, діуретики, препарати, що впливають на мускулатуру матки, гормони та їх аналоги, цитостатики тощо.

Натомість привернули до себе увагу як можливі системні антидемодексні засоби препарати таких груп:

- парацетамол, антипірін (анальгетики-антипіретики);
- натрію саліцилат, саліциламід (нестероїдні протизапальні засоби – саліцилати);

- ібупрофен (нестероїдний протизапальний засіб – похідний фенілпропіонової кислоти);
- набуметон (нестероїдний протизапальний засіб – інгібітор циклооксигенази-2);
- натрію бензоат (відхаркувальний засіб);
- пармідин (ангіопротектор);
- етамід (засіб, що гальмує утворення сечових конкрементів);
- оксафенамід (жовчогінний засіб);
- катерген (гепатопротектор);
- метилурацил, калію оротат (препарати, що стимулюють метаболічні процеси);
- месалазин (сульфаніламідоподібний засіб);
- метисазон (противірусний препарат);
- празиквантел (антигельмінтний засіб);
- ізоніазид, фтивазид, етіонамід, протіонамід, піразинамід, натрію *para*-аміносаліцилат (протитуберкульозні препарати різних груп).

2.4. Вибір способів перевірки можливостей пошуку антидемодексних препаратів системної дії

Перевірку можливостей пошуку антидемодексних засобів системної дії здійснено двома способами. Ідея першого з них полягала у тому, щоби дослідити стан популяції демодикид у пацієнтів, котрі, страждаючи на ту чи іншу хворобу, змушені тривалий час приймати препарати, стосовно яких висловлене припущення про їхню протидемодексну дію, та порівняти отримані показники з відповідними результатами дослідження популяції кліщів роду *Demodex* у людей, що ніяких медикаментів не приймають. Першу перевірку було вирішено провести стосовно протитуберкульозних препаратів, у 102 хворих, що знаходилися на лікуванні в Сумській обласній протитуберкульозній лікарні (основна група) та контрольної групи, яка також складалася з 102 осіб – до неї увійшли як здорові люди, так і

пацієнти амбулаторного прийому обласного шкірно-венерологічного диспансеру та лікувального центру “Екобінф” міста Сум. Серед них були хворі на деякі дерматози, до розвитку котрих демодіциди, за загальним визнанням, етіологічної причетності не мають. Головною умовою включення пацієнтів до контрольної групи була відсутність лікування з будь-якого приводу жодним із препаратів протягом останніх шести місяців.

Другий спосіб перевірки можливостей пошуку антидемодексних препаратів системної дії полягав у експериментальному застосуванні ліків із припустимо протикліщовою дією у хворих на “демодекс-залежні” дерматози в якості монотерапії. Для цього був обраний препарат празиквантел (більтрицид) – похідне хіноліну, що використовується для лікування шистосоматозів і трематодозів. Вибір препарату був зумовлений його фармакохімічними властивостями – наявністю механізму дії на паразитів, ідентичного механізму дії івермектину, ефективного ветеринарного засобу для системного лікування демодикозу тварин, та здатністю повністю розчинятися у воді, що забезпечує всмоктування препарату зі шлунково-кишкового тракту й потрапляння до сальних залоз та волосяних мішечків. Для визначення наявності антидемодексної дії празиквантелу було сформовано ще одну, клінічну групу, до якої ввійшли 10 хворих на “демодекс-залежні” дерматози – розацеа, демодикоз і періоральний дерматит. Препарат призначався всередину в добовій дозі 0,01875 г на кілограм маси тіла, прийом здійснювався тричі або чотири рази на день, після їжі. Лікування тривало 12 днів. У всіх хворих перед початком лікування більтрицидом та після його закінчення були проведені клінічні обстеження та мікроскопічне дослідження на демодіцид. Отримані дані фіксувалися, аналізувалися та порівнювалися.

2.5 Матеріал і методи дослідження

Матеріалом для дослідження слугував секрет сальних залоз, взятий методом зіскоба з поверхні шкіри. Місцями для взяття матеріалу були обрані ділянки обличчя, яким властива висока ймовірність виявлення демодіцид. Зазначені

ділянки були прийняті за стандарт при обстеженні хворих основної, контрольної та клінічної груп.

Жодними хімічними речовинами перед узяттям матеріалу шкіра не оброблялася. Секрет сальних залоз брався новим інструментом [6]. Добуте шкірне сало наносилося тонким шаром на предметне скло і після додавання для просвітлення декількох краплин гліцерину накривалося покривним скельцем розмірами 24x24 мм. Дослідження проводилося звичайним світловим мікроскопом під малим збільшенням (окуляр 57, об'єктив – 58). У препаратах підраховувалися виявлені особини кліщів (личинки, німфи, імагінальні форми) обох видів демодидів (*Demodex folliculorum* та *Demodex brevis*).

Для проведення статистичного аналізу отриманих даних використані джерела зі статистичної обробки матеріалу [7-12], обрахування та побудову графіків здійснено за допомогою пакета програм Microsoft Excel 97 SR-1. Визначалися середні значення по кожному з показників (M), їх відхилення та похибки (m), достовірність різниці значення між даними, що порівнювалися (p), коефіцієнти кореляційної залежності між дослідженими показниками (r), використано двовибірковий тест Стюдента та метод порівняння двох пропорцій (із визначенням z-критерію).

2.6. Результати роботи та їх обговорення

Для перевірки можливої антидемодексної дії протитуберкульозних засобів у хворих основної групи та пацієнтів контрольної групи проводилося дослідження секрету сальних залоз на наявність демодидів, підраховувалася їхня кількість – загальна та кожного з двох видів кліщів окремо. Фіксувалися дані про хворих основної групи: дата обстеження, стать, вік, діагноз, склад і тривалість протитуберкульозної терапії, кількість виявлених демодидів. Пацієнти контрольної групи обстежувалися клінічно, їм установлювалися дерматологічні діагнози; дані обстеження (дата, стать, вік, діагноз, кількість виявлених демодидів) також фіксувалися.

Перед тим як порівнювати результати обстеження на кліщів-демодексів у хворих основної та пацієнтів контрольної груп, були взяті до уваги фактори, які взагалі можуть впливати на чисельність та склад популяції демодицид у людини.

Вік. Первинна інвазія демодицидами відбувається ще переважно в дитячому віці, у подальшому кількість інвазованих невпинно зростає, досягаючи максимальних значень у вікових періодах 21–40 та 41–50 років. Одночасно із зростанням частоти виявлення збільшується ряснота кліщової інвазії. У людей похилого віку (60 і більше років) залозниця зустрічається дещо рідше. Стать людини не впливає на поширеність демодексів [13].

Вплив статевих гормонів на розвиток популяції кліщів-демодексів. Цей фактор знаходиться в безпосередньому зв'язку з попереднім, оскільки рівень продукції статевих гормонів залежить від віку людини.

Стан імунної системи та індивідуальні особливості хімічного складу секрету сальних залоз, які ще в достатній мірі не вивчені.

Пора року. Її вплив на чисельність демодицид зумовлений, можливо, закономірностями біологічного циклу розвитку паразитів, та (або) пов'язаний з чутливістю кліщів до середньодобової температури навколишнього середовища. Мають певне значення також сезонні коливання стану захисних сил організму людей – хазяїнів паразитів.

Дерматози – розацеа, періоральний дерматит, клінічні прояви демодикозу. Наявність інших хвороб шкіри на загальну чисельність демодицид не впливає, визначаючи хіба що переважання того чи другого виду кліщів – *Demodex folliculorum* або *Demodex brevis* [14-16].

Був проведений аналіз впливу зазначених факторів на чисельність популяції демодицид у хворих основної та пацієнтів контрольної групи, яким встановлено, що порівняння результатів обстеження на кліщів роду *Demodex* в основній та контрольній групах є правомірним.

Аналізом результатів експерименту встановлено, що:

- кількість виявлених кліщів-залозниць в обстежених контрольної групи перевищує кількість демодидів в обстежених основної групи майже у три рази ($p < 0,01$);
- переважання на 10% показника інвазованості в контрольній групі над основною групою статистичної достовірності не має ($p = 0,2$);
- кількість демодидів, виявлених у пацієнтів контрольної групи, має статистично достовірну ($p < 0,05$) пряму лінійну залежність від віку обстежених в інтервалі від 14 до 50 років, у віковому інтервалі від 51 до 81 року кореляційний зв'язок не виявлений (це, як уявляється дисертантові, можна пояснити так: на кількість демодидів впливають одночасно два різноспрямованих фактори – статеві гормони, що сприяють розмноженню кліщів, та деякі опірні демодексній інвазії чинники, можливо, імунної природи. У віці з 51 до 66 років знижується продукція статевих гормонів при збереженні дії опірних факторів, що призводить до зменшення чисельності демодидів, а із 67 років послаблюються й чинники опору, від чого кількість кліщів знову зростає);
- в основній групі для вікового інтервалу 15–50 років статистично достовірного кореляційного зв'язку знайдено не було;
- наявність хвороб шкіри (крім розацеа, демодикозу й періорального дерматиту) на загальну чисельність демодидів не впливає;
- між кількістю демодидів і тривалістю протитуберкульозного лікування (в інтервалі від 0 до 37 днів терапії) виявлено зворотний лінійний кореляційний зв'язок;
- комплексне протитуберкульозне лікування із застосуванням ізоніазиду, етіонаміду, протіонаміду, піразинаміду та натрію *para*-аміносаліцилату має вплив на демодидів, достовірно зменшуючи чисельність їхньої популяції у 2,76–2,98 рази; цей вплив є найвиразнішим у перші 37 днів лікування.

Отримані дані розцінені як одне з підтверджень правильності способу пошуку антидемодексних препаратів системної дії.

Однак умови проведеного експериментального дослідження не дали можливості встановити, лікування якими саме протитуберкульозними засобами спричиняє зменшення кількості демоцидів, оскільки хворі на туберкульоз отримували стандартну комплексну терапію з одночасним застосуванням декількох протитуберкульозних препаратів.

Тому для ще однієї перевірки способу пошуку антидемодексних препаратів системної дії було здійснене експериментальне застосування засобу празиквантел (більтрицид) у хворих клінічної групи, що страждали на “демодекс-залежні” дерматози. До неї ввійшли 4 чоловіків та 6 жінок, віком від 25 до 60 років, масою тіла від 64 до 90 кг, не обтяжені супутньою соматичною патологією, із нормальними показниками загальних клінічних аналізів перед початком лікування. У двох хворих був установлений діагноз “розацеа”, ще у двох – “періоральний дерматит” і у шести – “демодикоз”.

Майже у всіх хворих (дев'ятьох) відмічено добру переносність препарату. Лише у одного хворого виникла короткочасна нудота через приймання засобу натщесерце, всупереч рекомендаціям, яка зникла після повернення до рекомендованого режиму прийому. Відхилень від норми в результатах клінічних аналізів (крові, сечі) після лікування в жодного з хворих не спостерігалось. Результатом клінічних змін після дванадцятиденного лікування більтрицидом у всіх хворих стало покращання, яке оцінювалося як “виразне” (у 2 хворих), “помірне” (у 1 хворого) та “незначне” (у 7 хворих).

Порівняння даних мікроскопічного дослідження на демоцидів до та після лікування засвідчило статистично достовірне зниження чисельності популяції демоцидів загалом з 29 до 4 особин, тобто в 7,25 разу.

Отже, експериментальне застосування празиквантелу у хворих на розацеа, демодикоз і періоральний дерматит виявило у цього препарату виражені протикліщові властивості, що, по-перше, дозволяє рекомендувати його для лікування хворих на “демодекс-залежні” дерматози та, по-друге, розцінене як ще одне підтвердження способу пошуку препаратів системної антидемодексної дії,

використання якого може бути продовжене у подальших дослідженнях у цьому напрямку, а саме:

- дослідження чутливості кліщів-демодексів *in vitro* до відібраних запропонованим способом медикаментів та виявлення тих засобів, які найкраще впливають на демодикоз, із визначенням оптимальних концентрацій препаратів;
- клінічні випробування дієвості обраних засобів у хворих на демодикоз – призначення препаратів у вигляді монотерапії декільком групам хворих із порівнянням клінічної картини й стану популяції залозниць до та після лікування, що дало би змогу виявити найефективніші протикліщові засоби;
- детальний аналіз хімічної будови цих сполук став би підставою для створення нових антидемодексних препаратів шляхом синтезу;
- протикліщова дія відібраних медикаментів може бути досліджена також при їхньому застосуванні в складі засобів для зовнішньої протипаразитарної терапії.

ВИСНОВКИ

У роботі наведене теоретичне й практичне узагальнення та нове розв'язання наукової задачі відносно пошуку препаратів, які б мали системну антидемодексну дію, способом вивчення хімічної структури відомих протикліщових засобів та порівняння з хімічною структурою препаратів, що як протидемодексні спеціально не використовувалися.

1. З огляду на можливу генетичну схильність до розацеа, демодикозу та періорального дерматиту та ролі кліщів-демодексів у їх виникненні, антидемодексна терапія у хворих на ці дерматози є невід'ємною складовою частиною лікування.

2. Препарат системної антидемодексної дії повинен мати в складі своєї молекули гомо- чи гетероциклічну будову із шести або п'яти членів; гетероатомами можуть виступати атоми нітрогену; добова доза препарату має бути не меншою, ніж 0,005 моля.

3. Протидемодексна системна дія може бути властива щонайменше 22 препаратам із 12 фармакологічних груп, у тому числі протитуберкульозним засобам та антигельмінтному препарату празиквантел.

4. Виявлено достовірне зменшення чисельності популяції демодицид у 2,76–2,98 разу (ймовірність 99%) під впливом протитуберкульозних засобів протягом перших 37 днів їх прийому в дозах, що зазвичай використовуються для лікування туберкульозу. Визначити, яким саме лікам властива найбільша антидемодексна системна дія, за умов проведеного дослідження не було можливості, оскільки хворі на туберкульоз отримували під час терапії одночасно здебільшого 4–5 протитуберкульозних засобів.

5. Виявлено достовірне зменшення чисельності популяції демодицид у 7,25 разу (ймовірність 99%) у хворих на розацеа, демодикоз та періоральний дерматит та клінічне покращання перебігу дерматозів під впливом препарату празиквантел (більтрицид), що призначався в середину протягом 12 днів у добовій дозі 0,01875 г на кілограм маси тіла у вигляді монотерапії.

6. Установлено більшу антидемодексну активність препарату празиквантел (більтрицид) у порівнянні з протитуберкульозними засобами.

7. Використання запропонованого способу пошуку антидемодексних препаратів системної дії дозволяє продовжити дослідження з метою удосконалення лікування хворих на розацеа, демодикоз та періоральний дерматит.

8. Удосконалення лабораторної діагностики демодикозу досягнуто запропонуванням нового атравматичного інструменту для взяття матеріалу з метою дослідження на кліщів роду *Demodex*.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У якості препарату вибору в комплексному лікуванні хворих на розацеа, демодикоз та періоральний дерматит із метою зменшення популяції демодицид рекомендується використання для внутрішнього прийому препарату празиквантел (більтрицид) у добовій дозі 0,01875 г на кілограм маси тіла пацієнта протягом 12

днів з урахуванням застережень та протипоказань, визначених виробником засобу (Bayer AG, Німеччина).

2. З метою удосконалення лабораторної діагностики демодикозу рекомендується застосовувати в якості інструмента для взяття секрету сальних залоз шкіри для мікроскопічного дослідження на кліщів роду *Demodex* пластинчасту пружну металеву шпильку для волосся з блискучим антикорозійним покриттям.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сулим А.Г. Можливі шляхи пошуку антидемодексних препаратів системної дії. // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2004. – №11(70). – С. 195–199.
2. Сулим А.Г., Гладчук В.Є. “Нетрадиційні” шляхи пошуку нових методів лікування хронічних дерматозів. // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2005. – №7(79). – С. 154–158.
3. Сулим А.Г. Дослідження стану популяції кліщів-демодексів у хворих, що отримують протитуберкульозне лікування, як підтвердження способу пошуку антидемодексних препаратів системної дії. // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2006. – №2(86). – С. 161–166.
4. Бочаров В.А., Сулим А.Г. Обґрунтування можливості пошуку антидемодексних препаратів системної дії. // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2006. – №3–4(8). – С. 55–58.
5. UA, патент № 70541 А, 7А61В10/00, “Інструмент для взяття секрету сальних залоз шкіри для мікроскопічного дослідження на кліщів роду Демодекс”, Сулим А.Г., 2004.
6. Сулим А.Г., Тарнопольська С.М., Бочарова О.А., Куц Л.В., Мухейсін В., Алавніх М., Аль-Хатіб О. До проблеми реабілітації хворих на хронічні рецидивуючі дерматози. // Матеріали II міжнародної науково-методичної конференції “Актуальні проблеми підготовки фахівців з фізичної реабілітації у XXI столітті”. – Суми, 2003. – С. 44–45.

7. Сулим А.Г. Нові аспекти лікування хворих на демодикоз та *acne rosacea*. // Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції викладачів, студентів та молодих учених “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини”. – Суми, 2004. – С. 194.
8. Сулим А.Г. Погляд на роль генетичних чинників у виникненні розацеа, демодикозу й періорального дерматиту. // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих учених, лікарів та викладачів “Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини”. – Суми, 2006. – С. 61–62.

Перелік посилань

1. Feuerstein W. Rosacea – Prakt. Arzt, 1977. – Bd. 31. – S. 1248.
2. Berg M., Liden S. An epidemiological study of rosacea // Acta dermatol. (Stockh.), 1989. – V. 69 (5). – P. 419–423.
3. Потекаев Н.Н. Розацеа – М.–СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», – «Невский диалект», 2000. – 144 с.
4. Петров А.А, Бальян Х.В., Трощенко А.Т. Органическая химия: Учебник для вузов / Под ред. Петрова А.А. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высш. школа, 1981. – 592 с., ил.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна»: Издатель С.Б. Дивов, 2002. – Т.1. – 540 с., Т.2. – 608 с.
6. UA, патент № 70541 А, 7А61В10/00, “Інструмент для взяття секрету сальних залоз шкіри для мікроскопічного дослідження на кліщів роду Демодекс”, Сулим А.Г., 2004.
7. Ойвин Й.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1960. – №4. – С. 76–85.
8. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии. – М., Медицина, 1973. – 248 с.

9. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство. – М., Медицина, 1990. – 383 с.
10. Кактурский Л.В. Корреляционный анализ таблиц сопряженности // Арх. патологии. – 1980. – №3. – С. 78–80.
11. Ковалев А.Ф., Скалаух С.В. Аппроксимация распределения Стьюдента // Гигиена и санитария. – 1993. – №3. – С. 79–80.
12. Чубенко А.В., Бабич И.Н., Лапач С.Н., Ефимцева Т.К. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение первое. Сравнение двух пропорций // Український медичний часопис. – 2003. – №4(36). – С. 139–143.
13. Зацепина Н.Д., Семенова Г.Я., Евсеева В.Е. и др. Пораженность клещом демодекс фолликулорум кожи лица и век у жителей г. Москвы / В кн.: Вирусные заболевания глаз. М., 1977. – С. 92–96.
14. Акбулатова Л.Х. Морфология двух форм клеща демодекс фолликулорум гоминис и его роль в заболеваниях кожи человека. Автореферат дисс. на соискание учен. степени канд. мед. наук. (760). – Ташкент, 1968. – 27 с.
15. Федоровская Р.Ф. Демодекоз // Мед. сестра. – 1975. – №8. – С. 15–16.
16. Мухина Н.М., Евсеева В.В. Значение биологических особенностей угревой железницы в патогенезе и терапии розовых и вульгарных угрей / В кн.: Проблемы косметологической реабилитации – М., 1980. – С. 59–60.