

Problemy zdrowotne krajów rozwijających się – zakażenie świerzbowem jako zaniedbana choroba tropikalna

Health problems in developing countries: scabies infection as a neglected tropical disease

Maria Kowalska¹, Artur Kowalik², Stanisław Góźdz³

¹praktyka prywatna

²Zakład Diagnostyki Molekularnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach

³Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Przeł Dermatol 2014, 101, 490–499

DOI: 10.5114/dr.2014.46952

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

paciorkowiec grupa A, zapalenie kłębuszków nerkowych, gorączka reumatyczna, reumatyczna choroba serca, układ dopełniacza, inhibitory proteaz serynowych.

KEY WORDS:

group A streptococcus, glomerulonephritis, rheumatic fever, rheumatic heart disease, complement system, serine protease inhibitors.

Zakażenie świerzbowcem w krajach rozwijających się zostało uznane przez Światową Organizację Zdrowia w 2012 roku za zaniedbaną chorobę tropikalną. Liczba zachorowań na świecie utrzymuje się na stałym poziomie – 300 milionów rocznie. Dzięki prowadzonym ostatnio badaniom dotyczącym interakcji pasożyta z układem immunologicznym człowieka odkryto kilka mechanizmów wykorzystywanych do pasożytniczego trybu życia. Świerzbowiec syntetyzuje inhibitory układu dopełniacza człowieka oraz produkuje cząsteczki wpływające na profil cytokin, czego wynikiem jest w początkowym etapie infekcji skuteczna inwazja związana z upośledzeniem działania układu immunologicznego gospodarza. Wyrazem tego stanu jest 3–4-tygodniowy okres latencji oraz trudności w usunięciu pasożyta. Dodatkowo upośledzenie działania układu immunologicznego stwarza dogodne warunki do rozwoju groźnych infekcji bakteryjnych. Problemami są nie tylko trudności w opanowaniu epidemii, ale przede wszystkim zapobieganie powikłaniom w narządach wewnętrznych. W wyniku wtórnych zakażeń paciorkowcowych, rzadziej gronkowcowych, może dojść do kłębuszkowego zapalenia nerek, gorączki reumatycznej i reumatycznej choroby serca. W pracy została przedstawiona etiopatogeneza tych powikłań. Próbuje się również wykorzystać wyniki badań dotyczących interakcji pasożyt – układ immunologiczny gospodarza do stworzenia skutecznej szczepionki przeciwko świerzbowcowi w celu ochrony społeczeństw zagrożonych.

ABSTRACT

Scabies mite infection in the developing countries was globally recognized as a neglected tropical disease by the WHO in 2012. The morbidity worldwide persists at a permanent level of 300 million infections per year. Thanks to recent research conducted on the interaction between the parasite and the human immune system, the mechanisms used for the parasitic lifestyle were discovered. *Sarcoptes scabiei* synthesizes inhibitors of the human complement system and produces factors affecting the cytokine profile, and this is responsible for the 3–4 week latency period and the difficulty in removing the parasite. In addition, impairment of the immune system creates favorable conditions for the development of serious secondary bacterial infections. The difficulties in epidemic control are not the only problem. There are other ones, most of all

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Maria Kowalska
ul. Zagórska 58 m. 3
25-358 Kielce
tel.: +48 41 344 93 14
e-mail: slawwit@poczta.onet.pl

prevention of complications in internal organs. As a result of secondary streptococcal or more rarely staphylococcal infections, a possibility of glomerulonephritis, rheumatic fever, and rheumatic heart disease arises. The etiopathogenesis of these complications is presented. Attempts are also made to use the results of the research on parasite-host system interaction to create an effective vaccine to protect populations at risk.

WPROWADZENIE

Termin zaniedbane choroby tropikalne (ang. *tropical neglected diseases* – TNDs) został wprowadzony przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO) w 2010 i 2013 roku [1, 2]. Choroby te predysponują do dyskryminacji, wyłączenia ze społeczeństwa, ograniczenia możliwości edukacji, zatrudnienia oraz często do utraty praw cywilnych i obywatelskich. Zaniedbana jest również opieka nad stanem psychicznym tych ludzi [3–5]. Do TNDs w krajach rozwijających się zalicza się m.in. trąd, owrzodzenie Buruli, filariozę, onchocerkozę, malarię oraz świerzb z komplikacjami ogólnoustrojowymi [6]. W 2012 roku utworzono stowarzyszenie IACS (ang. *International Alliance for the Control of Scabies*), popierane przez instytucje pozarządowe oraz WHO [7, 8]. W zaniedbanych przypadkach świerzbu wtórne zakażenia bakteryjne prowadzą do powikłań, takich jak sepsa, uszkodzenie nerek, choroby układu krążenia [9–11].

EPIDEMIOLOGIA

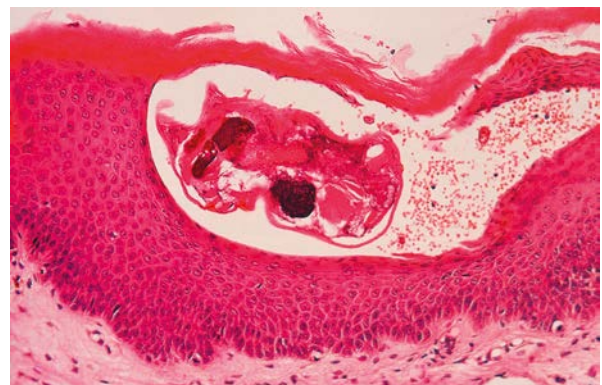
Świerzb jest zakażeniem ektopasożytniczym wywołanym przez odmianę roztoczy *Sarcoptes scabiei var. hominis*. Samica ma długość 0,3–0,4 mm, a samiec jest o połowę krótszy. Samica drąży norę w warstwie rogowej naskórka z szybkością 0,5–5 mm dziennie, składa 2–3 jaja dziennie, które wraz z odchodami (*scybala*) pozostają w norze. Po kilku dniach jaja dojrzewają, po 3 tygodniach przekształcają się w larwy, a następnie w postaci dorosłe. Całość przemian odbywa się w ciągu 14 dni. Długość życia pasożyta wynosi około 30–60 dni [12].

Ustalenie rozpoznania świerzbu w krajach tropikalnych opiera się zwykle na obrazie klinicznym. Badanie bezpośrednie zeszkrobin wykazuje w obrazie mikroskopowym obecność roztocza, jaj i odchodów (ryc. 1.), ale wykonanie badania wymaga dłuższego czasu. Metoda stosowania plastrów przyklejnych daje łatwy dostęp do nory roztocza po usunięciu warstw powierzchniowych naskórka. Wartościową metodą jest badanie dermatoskopowe, zwłaszcza w rozpoznaniu wczesnego świerzbu. W przypad-

kach nietypowych i trudnych do różnicowania wyjątkowo wykonuje się badanie metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction* – PCR) i badania serologiczne [6, 13, 14].

Liczba zakażeń świerzbowcem w ciągu roku wynosi około 300 milionów i utrzymuje się na niezmiennym poziomie od kilku lat. Powyższe dane nie są pełne, gdyż nie istnieje obowiązek zgłaszania tego schorzenia. W krajach rozwiniętych są to pojedyncze przypadki, łatwe do opanowania, z wyjątkiem skupisk ludzi w domach opieki, sierocińcach, wśród imigrantów itp. Obraz kliniczny, dynamika przeniesienia zakażenia i przebieg choroby w państwach o dużych dochodach są odmienne, a infekcja ma charakter przejściowy [9]. W Polsce epidemie świerzbu pojawiały się w czasie wojen. W latach 60. ubiegłego wieku wystąpiła nieoczekiwana fala zachorowań – zarejestrowano wówczas 180 tysięcy przypadków, podobnie jak w 1980 roku (69 tysięcy) [15]. W latach 1966–1986 liczba rejestrowanych zakażeń wyniosła ponad 1,5 miliona [16]. Obecnie w Polsce świerzb nie podlega obowiązkowi zgłaszania do Państwowej Inspekcji Sanitarnej.

W krajach tropikalnych wskaźnik zachorowalności jest wysoki, w zależności od grupy społecznej oraz miejsc wspólnego zamieszkania, takich jak slumsy, ośrodki opiekuńcze, szkoły, oddziały szpitalne.



Rycina 1. Roztocze świerzbu z jajami i odchodami w warstwie rogowej naskórka. Dzięki uprzejmości Elsevier Mosby Publishing House (Pathology of the Skin, 2005)

Figure 1. Scabies mite with eggs and scybala in stratum corneum. Courtesy of Elsevier Mosby Publishing House (Pathology of the Skin, 2005)

Szczególne zainteresowanie wzbudza grupa rdzennych Aborygenów w północnej Australii. Z powodu masowych zakażeń bakteryjnych i pasożytniczych niemowlęta, dzieci i osoby starsze są najbardziej narażone na zakażenie oraz wystąpienie powikłań [6, 10, 17, 18]. W piśmiennictwie opisano liczne przykłady masowych zakażeń. Dzieci poniżej 6 lat przebyły zakażenie świerzem: w 90% w społeczności Aborygenów w północnej Australii, w 86% w Sierra Leone, w 70% w Indiach [6, 16, 19], podobnie jak w domu opiekuńczym w Malezji [20]. W danych epidemiologicznych z różnych rejonów świata stwierdza się częste współistnienie świerzbu z wszawicą głowową z powikłaniami w postaci trwałej limfadenopatii. Ciekawym spostrzeżeniem jest niewystępowanie wszy łonowej w tropiku, w przeciwieństwie do krajów o wysokim standardzie życia [21].

W ogólnej ocenie zakażeń świerzbowcem w krajach rozwijających się podkreśla się niebezpieczeństwo późnych powikłań przy braku wczesnej diagnozy [22], częste nawroty, opóźnione stosowanie kuracji przeciwświerzbowej oraz rozwijającą się oporność na leczenie. Przez wiele lat nie doceniano konsekwencji wtórnych zakażeń paciorkowcowych, rzadziej gronkowcowych, które grożą uszkodzeniem nerek, serca i innych narządów, nawet w odległym czasie [6, 7, 23, 24].

POWIKŁANIA

W przebiegu świerzbu decydującą rolę odgrywa nadkażenie paciorkowcowe. Podział paciorkowców na cztery grupy (A, B, C i D) jest oparty na identyfikacji składnika wodorowęglowego antygeny C oraz białka M związanego z wirulencją drobnoustrojów. Grupa A (ang. *group A Streptococcus* – GAS) cechuje się skłonnością do kolonizacji skóry i błon śluzowych. Ściana komórkowa GAS zawiera takie ważne elementy, jak otoczka kwasu hialuronowego posiadająca zdolność hamowania fagocytozy, węglowodany o swoistości dla grupy A, fimbrie – włókienka wystające ze ściany komórek z otoczki hialuronowej. Struktury te warunkują przyczepność bakterii do nabłonka. W fimbriach znajduje się białko M posiadające cechy antyfagocytarne i antykomplementarne. Białko M charakterystyczne dla grupy A paciorkowców ma również cechy mutagenne oraz nefrogenne [25, 26].

Gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) jest istotnym patogenem w zakażeniach skóry i tkanek miękkich, w zapaleniu wsierdza, zapaleniu kości i stawów. Drobnoustrój ten wytworzył wiele mechanizmów oporności na leki przeciwbakteryjne. Zakażenie gronkowcowe może mieć charakter miejscowy, np. w zmianach skórnych, lub uogólniony, inwazyjny, do których należy posocznica, zapale-

nie osierdza, wtórne zmiany w różnych narządach, m.in. w nerkach [27].

Poststreptokokowe zapalenie kłębuszków nerkowych

Poststreptokokowe zapalenie kłębuszków nerkowych (ang. *poststreptococcal glomerulonephritis* – PSGN) jest rzadkością w krajach rozwiniętych (0,3/100 000 mieszkańców), natomiast jest znacznie częstsze w tropikach (23,4/100 tysięcy). Dotyczy najczęściej dzieci w wieku 2–12 lat, chociaż może wystąpić wcześniej [28]. Zapalenie kłębuszków pojawia się w 4.–6. tygodniu po zakażeniu nefrogennym paciorkowcem. Rozpoznanie opiera się na wyniku posiewu ze zmian skórnych, obecności krwimoczu, białkomoczu, wałeczków z krwinek czerwonych w osadzie moczu. Użyteczną metodą są badania serologiczne wykrywające narastanie miana przeciwciał przeciw streptolizynie O, streptokinazie i dezoksyrybonukleazie B. Poziom dopełniacza C3 jest zwykle obniżony i ulega normalizacji po 2–3 miesiącach. W wypadku utrzymywania się niskiego poziomu C3 wskazane jest wykonanie biopsji (zalecenie *Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012*), zwłaszcza przy nagłym nasileniu objawów chorobowych. Poststreptokokowe zapalenie kłębuszków nerkowych występuje coraz częściej u osób starszych z obniżoną odpornością w przypadku cukrzycy, alkoholizmu, narkomanii, w przebiegu AIDS [29–31]. W krajach rozwijających się ustalenie rozpoznania PSGN opiera się najczęściej na stwierdzeniu krwimoczu i białkomoczu, pozostałe badania są zwykle niedostępne.

Kłębuszkowe zapalenie nerek ma ściśle powiązanie z zakażeniem paciorkowcowym typu A, gdzie istotną rolę odgrywa białko M o właściwościach nefrogennych. Obserwacja w ciągu 20 lat około 1 tysiąca przypadków PSGN w Chile wykazała przeważający na tym obszarze serotyp T54-M0 [32]. W PSGN dochodzi do odkładania się krążących kompleksów antygen–przeciwciało w obrębie mezangium oraz w kapilarach. Na proces ten wpływają następujące elementy: wielkość antygenów (300–500 000 Da), która pozwala na stworzenie depozytu w kłębuszku oraz aktywację układu dopełniacza, zbliżona wielkość antygenów i przeciwciał, odpowiednia klasa i powinowactwo antygenów powodujących kaskadę układu dopełniacza oraz okres półtrwania w osoczu i zdolność układu siateczkowo-śródbłonkowego do usuwania kompleksów immunologicznych.

Istotną rolę w etiopatogenezie PSGN odgrywa mimikra molekularna. Odpowiedź autoimmunizacyjna wyzwała strukturalne podobieństwo pomiędzy białkami pochodzącymi z mikroorganizmu a własnymi białkami chorego. Po uszkodzeniu kłębuszków dochodzi do aktywacji wielu pośredniczących szlaków

prozapalnych zarówno w obrębie komórek nacieku, jak i własnych komórek kłębuszka [29, 33].

Ostra gorączka reumatologiczna, reumatyczna choroba serca

Ostra gorączka reumatologiczna (ang. *acute rheumatic fever* – ARF) jest wielosystemowym zapalnym schorzeniem autoimmunologicznym. Ciężkie zapalenie mięśnia sercowego w przebiegu ARF może doprowadzić do schorzenia serca na tle reumatycznym – reumatycznej choroby serca (ang. *rheumatic heart disease* – RHD), z późniejszymi komplikacjami, zarówno ze strony serca, jak i nerek. Największą umieralność na ARF/RHD stwierdzono w północnej Australii (23,9/100 000 mieszkańców), podczas gdy w USA wynosi ona 1,65/100 000. Wyraźne różnice zachorowalności na RHD obserwuje się m.in. w Grecji 0,1/100 000, w Tongo 3320/100 000 i w Sudanie 826/100 000 [34]. Powyższe zestawienia mają charakter wyrwykowy, gdyż brakuje odpowiednich danych statystycznych z wielu państw świata. Właściwe rozpoznanie RHD powinno się opierać na badaniu echokardiograficznym, co w krajach rozwijających się jest znacznie ograniczone.

Istnieją uzasadnione przypuszczenia, że ARF ma związek z wtórnym zakażeniem paciorkowcowym w przebiegu świerzbu. Dotyczy to nie tylko grupy A (GAS), lecz także innych wirulentnych paciorkowców [6, 7, 35]. Zachodzi tu zjawisko molekularnej mimikry, w której rolę odgrywa paciorkowiec oraz węglowodany grupy A. Zasadnicze znaczenie ma białko M reagujące krzyżowo z miozyną i sarkolemą mięśnia sercowego oraz innymi determinantami antygenowymi serca. Białko M3 i M18 cechuje potencjał reumatogenny, prowadzący do wiązania i uszkodzenia błony podstawnej kolagenu IV. Obecność przeciwciał przeciwko kolagenowi IV w surowicy pacjenta może być podstawą do stwierdzenia popaciorkowcowej choroby reumatycznej [36, 37]. Najczęstszym źródłem zakażenia są choroby górnych dróg oddechowych, ale w krajach rozwijających się prawie wyłącznie powikłania bakteryjne pochodzą ze zmian skórnych, m.in. w przebiegu świerzbu.

ŚWIERZB NORWESKI

Świerzb norweski (ang. *crusted scabies, the Itch*) jest ciężką wyniszczającą chorobą związaną z nadmierną inwazją warstwy rogowej naskórka przez ponad milion roztoczy (w świerzbie zwykłym do kilkunastu). Cechą charakterystyczną jest skłonność do nadmiernego rogowacenia z obecnością łusek (ryc. 2.) i dystrofii płytek paznokciowych w związku z obfitym odkładaniem się pasożyta w tym obszarze. Często zajęte są nietypowe okolice, takie jak

głowa, twarz i uszy [38, 39]. Ta odmiana świerzbu została opisana po raz pierwszy przez wybitnych badaczy: Daniela Corneliusa Danielssena oraz Karla Wilhelma Boeckea w czasie epidemii trądu w Norwegii, która miała miejsce w połowie XIX i na początku XX wieku [40]. Autorzy uważali, że obserwowane schorzenie jest nietypową odmianą trądu. Hebra w 1852 roku opisał podobny przypadek, używając określenia *scabies norvegica Boeckii* [41]. Po raz pierwszy zakażenie roztoczem świerzbu opisał Jéréemie Trivière (1504–1554), humanista, lekarz, blisko 500 lat temu [42].

Świerzb norweski u osób z obniżoną odpornością występuje we wszystkich rejonach świata. Czynnikiem predysponującym jest zaburzenie funkcji limfocytów T w takich schorzeniach, jak: zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome* – AIDS), HTLV1 (ang. *human T lymphotropic virus 1 leukemia*), a także u osób leczonych lekami immunosupresyjnymi, nawet po zastosowaniu miejscowym bardzo silnych glikokortykosteroidów [43, 44]. Opisano również przypadki u ludzi z nowotworami i zaburzeniami funkcji limfocytów T: w *astrocytoma* [45], *glioma* [46], u pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonego tocilizumabem, który blokuje interleukinę 6 [47].

Interesującym zjawiskiem jest występowanie świerzbu norweskiego u osób z zaburzeniami czucia powierzchownego. W środowisku Aborygenów (Australia) dotyczyło to 17% osób po przebytych trądzie [48], a także pacjentów z późnymi powikłaniami kiły [49]. Obserwowano to także w władzie rdzenia, po złamaniu kręgu szyjnego, w syringomieli i oraz u osób upośledzonych umysłowo, z demencją, szczególnie w zespole Downa [50]. Z obserwacji wynika, że u blisko 40% chorych nie udaje się wykryć czynników ryzyka. Być może zależy to od predyspozycji genetycznej w takich środowiskach etnicznych, jak u Aborygenów.



Rycina 2. Hiperkeratoza w świerzbie norweskim. Dzięki uprzejmości Elsevier Mosby Publishing House (Pathology of the Skin, 2005)

Figure 2. Hyperkeratosis in crusted scabies. Courtesy of Elsevier Mosby Publishing House (Pathology of the Skin, 2005)

Świerzb norweski jest wysoce zakaźny z powodu ogromnej liczby roztoczy w warstwie rogowej naskórka, częstych nawrotów i oporności na leczenie. Nietypowy obraz kliniczny z brakiem wyraźnego świądu wpływa na opóźnienie rozpoznania. Często diagnoza opiera się na stwierdzeniu choroby wśród osób z otoczenia, m.in. personelu medycznego. Odrebną cechą świerzbu norweskiego od zwykłego znajduje wytłumaczenie w różnych typach reakcji immunologicznych w przebiegu zakażenia świerzbowcem [51, 52].

ZJAWISKA IMMUNOLOGICZNE W ŚWIERZBIE

Świerzb jest zapalną, alergiczną chorobą skóry, która charakteryzuje się typem I i IV nadwrażliwości. Bezpośrednia reakcja o cechach bąbla pokrzywkowego występuje po podskórnym wstrzyknięciu ekstraktu roztocza w świerzbie zarówno zwykłym, jak i norweskim. Odczyn ten zanika po 15–24 miesiącach od zakażenia. Odpowiedź typu IV występuje po okresie utajenia, który trwa 4–6 tygodni. W tym czasie nie ma objawów klinicznych. W różnicowaniu między świerzbem zwykłym a świerzbem norweskim decydującą rolę odgrywają limfocyty T, tworzące populacje inicjujące i kontrolujące przebieg różnych typów odpowiedzi immunologicznej. Limfocyty Th1 indukująco-wspomagające przeważają w świerzbie zwykłym, natomiast limfocyty Th2 supresowo-cytotoksyczne w świerzbie norweskim [53]. Szczegółowe różnice podano w tabeli 1.

Odpowiedź immunologiczna na roztocze świerzbu

W miejscach zakażenia występują liczne eozynofile, odgrywające ważną rolę w chorobach pasożytniczych i alergicznych, ponadto komórki tuczne, makrofagi i monocyty. Powstaje obraz podobny do

nacieków występujących w przewlekłych stanach typu alergicznego [53, 54].

Reaktywność układu immunologicznego badano porównawczo w próbkach krwi pochodzących od chorych ze świerzbem zwykłym i norweskim poprzez wykorzystanie charakterystycznej odpowiedzi świerzbowca na proteazy cysteinowe i apolipoproteinę. Wykazano większe wiązanie IgE i IgG4 do antygeny apolipoproteiny z surowicy pochodzącej od osób ze świerzbem norweskim. W obu grupach pacjentów zaobserwowano aktywność komórek jednojądrzastych krwi obwodowej w odpowiedzi na proteazę cysteinową. W przypadku pacjentów ze świerzbem norweskim wykryto większe wydzielanie cytokin IL-4, IL-5, IL-13, IL-23 przez limfocyty Th2 oraz zmniejszony poziom interferonu γ (INF- γ). Ciężki kliniczny przebieg świerzbu norweskiego jest wynikiem różnic w typie i ilości produkowanych przeciwciał oraz zaangażowaniu odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego [52]. Obecnie uważa się, że o ciężkim przebiegu świerzbu decyduje profil cytokin Th2 z odpowiedzią typu komórkowego limfocytów CD8+, natomiast w przypadku zwykłego świerzbu przeważa odpowiedź ochronna z profilem cytokin Th1, związana z zaangażowaniem limfocytów CD4+ [51].

W zakażeniu świerzbowcem okres latencji trwa około 3–4 tygodni, zanim pojawią się objawy, przy czym należy nadmienić, że u niektórych ludzi zakażenie przebiega w sposób bezobjawowy nawet przez 7 i więcej miesięcy [55].

We krwi osób zdrowych po stymulacji aktywną proteazą serynową świerzbowca obserwowano zwiększoną produkcję IL-10, która ma zdolność blokowania ekspresji cytokin prozapalnych (INF- γ , IL-2 i TNF), stymulując niektóre limfocyty T, komórki tuczne oraz dojrzewanie limfocytów B. Obecność zwiększonej ilości IL-10 może więc odpowiadać za 3–6-tygodniowy okres utajenia infekcji świerzbow-

Tabela 1. Zjawiska immunologiczne w świerzbie wg [53]

Table 1. The immunological response to scabies mite [acc. to 53]

Zjawiska	Świerzb zwykły	Świerzb norweski
nadwrażliwość typu I	reakcja natychmiastowa	reakcja natychmiastowa
odpowiedź komórkowa	przeważają limfocyty CD4+, eozynofile i makrofagi	przeważają limfocyty CD8+, eozynofile, nieliczne makrofagi
odpowiedź systemowa	stosunek T/B limfocytów w ramach normy	proporcja limfocytów T/B w ramach normy, liczne eozynofile
odpowiedź humoralna	niekiedy zwiększony poziom IgG całkowitego, zwiększony poziom swoistych dla świerzbu IgG, IgE i IgA	znacznie zwiększony poziom swoistych IgG, IgE i IgA w przewodzie pokarmowym roztocza
układ dopełniacza	poziomy C3 i C4 w surowicy niezmienione, depozyty w powierzchniowych naczyniach	poziomy C3 i C4 w surowicy zmniejszone
odpowiedź <i>in vitro</i>	silna odpowiedź typu PBMC na białka roztocza, zwiększony poziom INF- γ i IL-2	silna odpowiedź typu PBMC, zwiększony poziom IL-4, IL-5, IL-13, IL-23, obniżony poziom INF- γ

cem poprzez opóźnienie odpowiedzi immunologicznej w wyniku wygaszania stanu zapalnego oraz reakcji alergicznych [52].

Układ dopełniacza jako część wrodzonej i nabytej odporności odgrywa bardzo ważną rolę w ochronie przed organizmami pasożytniczymi. We wczesnym okresie zakażenia blokowanie układu dopełniacza uznaje się za ważny aspekt ochrony świerzbowca [56]. *Peritrophic matrix*, czyli substancja międzykomórkowa składająca się z glikoprotein i chityny, wyścielająca jelita stawonogów stanowi barierę ochronną przed uszkodzeniem czynnikami fizycznymi i chemicznymi. Peritrofina, główny składnik tej substancji w jelitach świerzbowca, łączy się ze składnikami dopełniacza gospodarza, jednak kaskada aktywacji komplementu nie zostaje uruchomiona, co chroni pasożyta przed zniszczeniem [57].

Świerzbowiec w swoim jelicie produkuje inhibitory proteaz serynowych (serpine) zdolne do zablokowania wszystkich trzech szlaków aktywacji układu dopełniacza [56]. Inhibitory są również wydzielane w odchodach świerzbowca, co sprzyja rozwojowi infekcji streptokokowych. Inhibitory te, zwane SMIPPs (ang. *scabies mite inactivated protease paralogues*), powstały w wyniku adaptacji przodka świerzbu do pasożytniczego trybu życia poprzez nabycie mutacji w miejscach aktywnych proteaz. Działają one jako inhibitory kompetencyjne aktywnych proteaz związanych z interakcjami gospodarz-pasożyt i wykazują podobieństwo budowy z proteazami roztocza domowego (tzw. alergeny grupy trzeciej), odpowiedzialnymi za reakcje alergiczne i wyzwalanie objawów astmy [58]. Serpina ma właściwości blokujące dopełniacz [59]. Zablokowanie aktywacji układu dopełniacza sprzyja rozwojowi zakażeń skóry przez paciorkowce [56]. Jest wielce prawdopodobne, że blokowanie układu dopełniacza zmienia skład oraz aktywność całego mikrobiomu skóry, włączając w to bakterie, grzyby, wirusy oraz roztocza. Badania dotyczące tego problemu są dopiero w fazie początkowej i duże nadzieje wiąże się z technologią umożliwiającą analizę całego genomu organizmu (ang. *next generation sequencing* – NGS) [60].

Supresja układu dopełniacza może być również wynikiem działania nieznanego czynnika syntetyzowanego przez świerzbowca, który wpływa na skład cytokin produkowanych przez hodowane keratynocyty i fibroblasty. Wykazano, że ekstrakt ze świerzbowca wzmacnia ekspresję IL-6 oraz czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF) w keratynocytach oraz fibroblastach. Wzrost ekspresji IL-6 może znosić efekt podwyższonego poziomu IL-1 oraz niskiego poziomu IL-1ra, który jest kompetencyjnym inhibitorem IL-1 i może powodować okres utajenia infekcji przez pierwsze 6 tygodni po kontakcie z pasożytem. W tym czasie za-

chodzi intensywne rozmnażanie pasożyta przy braku odpowiedzi ze strony układu immunologicznego, co umożliwia kolonizację. Wiadomo, że IL-6 stymuluje podziały keratynocytów. Jedną z cech infekcji świerzbowcem jest hiperkeratoza dająca charakterystyczny obraz kliniczny świerzbu norweskiego. Synteza IL-6 przez fibroblasty i keratynocyty jest przypuszczalnym mechanizmem powstawania hiperkeratozy [61]. Innym współuczestniczącym mechanizmem może być blokowanie proteazy serynowej warstwy zrogowaciałej naskórka (ang. *stratum corneum chymotryptic enzyme*), zwanej obecnie KLK7 (ang. *kallikrein related protease 7*), która uczestniczy w zachowaniu homeostazy naskórka poprzez regulację złuszczenia (proteaza ta trawi desmosomy łączące za pośrednictwem filamentów pośrednich poszczególne keratynocyty) [62]. Nadekspresja KLK7 jest wiązana z powstawaniem przerzutów w wielu typach nowotworów, w tym raka piersi i jajnika [63, 64].

Duże szanse profilaktyki, wczesnej diagnostyki oraz skuteczniejszego leczenia świerzbu upatruje się w porównawczych badaniach genomicznych. Niedawno, dzięki zastosowaniu NGS, poznano sekwencje genomu roztocza przedziorka chmielowca (*Tetranychus urticae*), pasożyta roślinnego, co pozwoliło zidentyfikować geny odpowiedzialne za interakcje gospodarz-pasożyt [65]. Znaczącym krokiem dla poznania genomu świerzbowca było oszacowanie jego wielkości (około 96 Mbp) oraz liczby chromosomów (17 lub 18). Genom świerzbowca, w porównaniu z genomem roztocza domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*) jest około dwa razy mniejszy [66]. Jest to typowy obraz przystosowania pasożyta (specjacji) do redukcji genomu i zachowania genów niezbędnych do pasożytniczego trybu życia [67]. Aby ograniczyć i wyeliminować pasożyta ze społeczeństw zagrożonych, podejmuje się próby stworzenia szczepionki przeciwko świerzbowcowi. Jako antygen wykorzystano rekombinowaną tropomiozynę świerzbowca, ale immunizacja królików nie dała wyraźnej odpowiedzi przeciwko pasożytowi. Planuje się dalsze badania tego immunogenu w kombinacji z adiuwantem [68].

LECZENIE ŚWIERZBU

Zastosowanie skutecznych leków przeciwświerzbowcowych ma zasadnicze znaczenie w zwalczaniu epidemii w krajach rozwijających się, jednak istnieją trudności związane nie tylko ze względami materialnymi, lecz także z narastającą opornością na leki.

Permetryna (ang. *permethrin*, syntetyczna *pyrethroids*) pochodzi ze związków zawartych w kwiatach chryzantem, należy do skutecznie działających leków zewnętrznych. Powolna absorpcja powoduje, że jest ona klinicznie bezpieczna i może być stosowa-

na u dzieci (od pierwszego miesiąca życia), u kobiet w ciąży i w czasie laktacji [69].

Benzoesan benzylu (ang. *benzyl benzoate*) szybciej zabija roztocze świerzbu niż permetryna. Do działań niepożądanych należy podrażnienie, pieczenie i nasilenie stanu zapalnego. Stosowany jest często w krajach rozwijających się, również w świerzbie norweskim [39].

Krotamiton (*Crotam*) ma słabsze działanie przeciwświerzbowe, ale zmniejsza świąd, jest często stosowany u dzieci.

Lindane (ang. *gamma benzene hexachloride*) jest uznawany za skuteczny lek przeciw pasożytniczy. Ograniczenie w jego stosowaniu wynika z niekorzystnego działania neurotoksycznego, zwłaszcza w populacji dziecięcej i geriatrycznej. W wielu krajach jest zabroniony [70].

Maść siarkowa 8–10% jest często stosowana u dzieci.

Iwermektyna (*ivermectin*) stosowana doustnie w dawce 200 µg/kg m.c. odgrywa ważną rolę w terapii systemowej w zakażeniach endo- i ektopasożytniczych. Paraliżuje roztocze, co prowadzi do jego śmierci. Terapia wymaga zwykle kolejnej dawki w odstępie 14 dni, a nawet 3–4-krotnego ponowienia, gdyż preparat nie działa na jaja pasożytów [12, 71]. Właściwy efekt uzyskuje się przy jednoczesnym stosowaniu leków zewnętrznych, najczęściej permetryny. Szczególnym wskazaniem do stosowania iwermektyny jest świerzbie norweski, natomiast czynnikiem ograniczającym jest zakaz stosowania tego leku u dzieci o masie poniżej 15 kg oraz u kobiet w ciąży i w czasie laktacji.

Coraz częściej pojawiają się doniesienia o oporności na iwermektynę. Czas przeżycia roztocza świerzbu *in vitro* zwiększył się w ostatnich latach kilkakrotnie [72, 73]. Fakt ten utrudnia uzyskanie korzystnych rezultatów w leczeniu dużych środowisk, dlatego istnieje konieczność szukania nowych rozwiązań terapeutycznych.

Ciekawe jest doniesienie o skuteczności iwermektyny w terapii skórnej larwy wędrującej. Schorzenie jest kosmopolityczne, spotyka się je również w Polsce [74].

W trakcie badań jest moksydektyn (ang. *macrocyclic lactone*), zbliżony do iwermektyny, ale o znacznie dłuższym okresie półtrwania (4,5 dnia *vs* 18 godzin), który jest szeroko stosowany w praktyce weterynaryjnej, a ostatnio badany u ludzi, zwłaszcza u matek karmiących. W fazie obserwacji znajduje się cemitraz (inny syntetyczny *pyrethroid*). Znane są pojedyncze doniesienia o korzystnym działaniu w świerzbie norweskim alendazolu w dawce 800–1000 mg w połączeniu z leczeniem zewnętrznym [75].

Terpinen – główny składnik *tea tree oil* (*melaleuca alternifolia*) – ze względu na działanie przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze jest

ostatnio analizowany jako produkt farmaceutyczny. Jeśli chodzi o jego działanie przeciwbakteryjne, uzyskano m.in. zahamowanie wzrostu gronkowca złocistego (ze skóry) oraz paciorkowca. Szczególnie zainteresowanie wzbudza korzystne działanie na bakterie lekooporne. Właściwości *tea tree oil* wykorzystywali od lat Aborygeni z północnej Australii, gdzie aktualnie istnieje komercyjna plantacja tej rośliny [76, 77]. Badania *in vitro* terpinenu dały wynik 100% zabicia roztocza w czasie nieprzekraczającym 60 minut [55, 78].

Neem (*azadirachta indica*) oraz *turmeric* (*Curcuma longa*) są stosowane od dawna w Indiach jako środki tanie i dostępne, zwłaszcza w warunkach terenowych [79].

PODSUMOWANIE

Opracowanie problemów związanych ze świerzbem ma na celu uświadomienie niebezpieczeństw zdrowotnych w krajach rozwijających się. W państwach o wysokim standardzie życia świerzbie ma znaczenie jednostkowe i jest stosunkowo łatwy do opanowania, nawet w większych skupiskach ludzi. Masowe zakażenia, głównie w krajach zaniebanych, powodują niebezpieczne objawy uboczne we wczesnym i późniejszym okresie życia chorego. Głównymi powikłaniami są zakażenia paciorkowcem grupy A (GAS), rzadziej zakażenia gronkowcem (*Staphylococcus aureus*), w wyniku których może dojść do PSGN, ARF z uszkodzeniem serca (RHD), sepsy i dalszych następstw, nawet w odległym czasie. Przez wiele lat nie doceniano szkód i poważnych następstw w skali globalnej, natomiast od 2012 roku WHO i organizacje pozarządowe prowadzą intensywne akcje edukacyjne. Masowe leczenie w dużych skupiskach ludzkich jest często zawodne, gdyż praktycznie nie ma możliwości kuracji kontaktów rodzinnych. Szczególne trudności w opanowaniu szerzenia się zakażeń stwarza świerzbie norweski i dziecięcy, ponadto narasta oporność świerzbowców na stosowane leki, zwłaszcza na iwermektynę. Powstała więc konieczność dokładnego opracowania biologii roztocza świerzbu oraz zjawisk zachodzących między pasożytem a gospodarzem. Istotnym zagadnieniem jest przeżywanie pasożyta, co ilustruje równowagę między uruchomieniem mechanizmów obronnych gospodarza a ucieczką przed takim nadzorem. Przeżycie świerzbowca oraz inwazja gospodarza u ludzi zależy od blokady działania układu dopełniacza człowieka. Pasożyt w ciągu ewolucji wytworzył kilka mechanizmów umożliwiających realizację tego działania. Pierwszym jest specjalna *peritrophic matrix* wyściełająca układ pokarmowy, która zapobiega aktywacji dopełniacza gospodarza. Świerzbie produkuje również inhibitor proteaz serynowych – serpinę,

która dodatkowo blokuje dopełniacz. Pasożyt wraz z odchodami wydziela inhibitory kompetencyjne (SMIPPs) aktywnych proteaz. Świerzbowiec syntetyzuje również niezidentyfikowany do tej pory czynnik wpływający na profil cytokin gospodarza, który dodatkowo uniemożliwia wytworzenie skutecznej odpowiedzi immunologicznej eliminującej pasożyta. Wszystkie te mechanizmy są wyrazem specjacji świerzbowca do pasożytniczego trybu życia, w której istotną rolę odgrywa zablokowanie mechanizmów obronnych gospodarza.

Piśmiennictwo

1. WHO: Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. First WHO report tropical diseases. Geneva. World Health Organization 2010.
2. WHO: Second WHO report on neglected tropical diseases sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases. WHO reference number: WHO/HTM/NTD/2013.1.
3. Mounsey K.E., McCarthy J.S., Walton S.F.: Scratching the itch: new tools to advance understanding of scabies. *Trends Parasitol* 2013, 29, 35-42.
4. Worth C., Heukelbach J., Fengler G., Walter B., Liesenfeld O., Feldmeier H.: Impaired quality of life in adults and children with scabies from an impoverished community in Brazil. *Int J Dermatol* 2012, 51, 275-282.
5. Litt E., Baker M.C., Molyneux D.: Neglected tropical diseases and mental health: a perspective on comorbidity. *Trends Parasitol* 2012, 28, 195-201.
6. Hay R.J., Steer A.C., Engelman D., Walton S.: Scabies in the developing world – its prevalence, complications and management. *Clin Microbiol Infect* 2012, 18, 313-323.
7. Hay R.J., Steer A.C., Chosidow O., Currie R.J.: Scabies a suitable case for global control initiative. *Curr Opin Infect Dis* 2013, 26, 107-109.
8. Payne L., Fithett J.R.: Bringing neglected diseases into the spotlight. *Trends Parasitol* 2010, 26, 421-423.
9. Fuller L.C.: Epidemiology of scabies. *Curr Opin Infect Dis* 2013, 26, 123-126.
10. Steer A.C., Jenny A.W.J., Kado J., Batzloff M.R., La Vincente S., Waqatakirewa L. i inni: High burden of impetigo and scabies in a tropical country. *PLOS* 2009, 3, e467.
11. Hay R.J.: Pyoderma and scabies: a benign association? *Curr Opin Inf Dis* 2003, 16, 69-70.
12. Uczniak S., Uczniak K., Kozłowska M., Kaszuba A.: Świerzb – epidemiologia, obraz kliniczny i leczenie. *Dermatol Prakt* 2014, 1, 11-14.
13. Walter B., Heukelbach J., Fengler G., Worth C., Hengge U.R., Feldmeier H.: Comparison of dermoscopy, skin scraping, and the adhesive tape test for the diagnosis of scabies in a resource-poor setting. *Arch Dermatol* 2011, 147, 468-473.
14. Park J.H., Kim C.W., Kim S.S.: The diagnostics accuracy of dermatoscopy for scabies. *Ann Dermatol* 2012, 24, 194-199.
15. Pawłowski Z.: Zarys chorób inwazyjnych: świerzb. [w:] *Choroby zakaźne i inwazyjne*. B. Kassur, J. Januszkiewicz (red.). PZWL, Warszawa 1985, 474-475.
16. Lonc F., Okulewicz A.: Scabies and head-lice infestations in different conditions of Lower Silesia, Poland. *J Parasit* 2000, 86, 170-171.
17. Feldmeier H., Heukelbach J.: Epidermal parasitic skin diseases, a neglected category of poverty – associated plagues. *Bull WHO* 2008, 87, 152-159.
18. Andrews R.M., McCarthy J., Carapetis J.R., Currie B.J.: Skin disorders including pyoderma, scabies and tinea infections. *Pediatr Clin North Am* 2009, 56, 1421-1440.
19. McMeniman E., Holden L., Kearns T., Clucas D.B., Carapetis J.R., Currie B.J. i inni: Skin disease in the first two years of life in Aboriginal children in East Arnhem Land. *Australas J Dermatol* 2011, 52, 270-273.
20. Zayyid M., Saadah R., Adil A.R., Rohela M., Jamaiah L.: Prevalence of scabies and head-lice among children in a welfare home in Pulau, Pinang, Malaysia. *Trop Biomed* 2010, 27, 442-446.
21. Heukelbach J., Wilcke T., Winter B., Feldmeier H.: Epidemiology and morbidity of scabies and pediculosis capitis in resource – poor communities in Brazil. *Br J Dermatol* 2005, 153, 150-156.
22. Hong M.Y., Lee C.C., Chuang M.C., Chao S.C., Tsai M.C., Chi C.H.: Factors related to missed diagnosis of incidental scabies infestations in patients admitted through the emergency department to inpatient services. *Acad Emerg Med* 2010, 17, 958-964.
23. Bouvresse S., Chosidow O.: Scabies in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis* 2010, 23, 111-118.
24. Carapetis J.R., Steer A.C., Mulholland E.K., Weber M.: The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Inf Dis* 2005, 5, 685-694.
25. Kowalik-Mikołajewska B.: Zakażenia paciorkowcowe. [w:] *Choroby zakaźne i pasożytnicze*. J. Cianciara, J. Juszczyk (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2012, 832-843.
26. Feldmeier H., Chhatwal G.S., Guerra H.: Pyoderma group A streptococci and parasitic skin diseases – a dangerous relationship. *Trop Med Int Health* 2005, 10, 713-716.
27. Hryniewicz W.: Zakażenia gronkowcowe. [w:] *Choroby zakaźne i pasożytnicze*. J. Cianciara, J. Juszczyk (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2012, 825-832.
28. Streeton C.L., Hanna J.N., Messer R.D., Merianos A.: An epidemic of acute post-streptococcal glomerulonephritis among Aboriginal children. *J Paediatr Child Health* 1995, 31, 245-248.
29. Marshall C., Taylor C.: Acute post-streptococcal glomerulonephritis in the Northern Territory 2008. *CDC The Northern Territory Disease Control Bulletin* 2008, 15, 1-5.
30. Derakshan A., Hekmat V.R.: Acute glomerulonephritis in Southern Iran. *Iran J Pediatr* 2008, 18, 143-148.
31. Gipson C.M.: Poststreptococcal glomerulonephritis 2013. (mailto: charlesmichaelgipson@gmail.com)
32. Berrioz X., Lagomarsino E., Solar E., Sandoval G., Guzman R., Riedel I.: Post-streptococcal acute glomerulonephritis in Chile – 20 years of experience. *Pediatr Nephrol* 2004, 19, 306-312.
33. Senatorski G., Mendez M.: Choroby nerek. [w:] *Immunologia kliniczna*. H. Chapel, M. Haeney, S. Misbah, N. Snowden (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2009, 175-196.
34. Jackson S.J., Steer A.C., Campbell H.: Estimation of global burden of non-suppurative sequelae of upper respiratory tract infection: rheumatic fever and post-streptococcal glomerulonephritis. *Trop Med Intern Health* 2011, 16, 2-11.
35. Parks T., Smeesters P.R., Steer A.C.: Streptococcal skin infection and rheumatic heart disease. *Curr Opin Infect Dis* 2012, 25, 145-153.
36. Dinkla K., Rohde M., Jansen W.T.M., Kaplan E.L., Chhatwal G.S., Talay S.R.: Rheumatic-fever-associated streptococcus pyogenes isolates aggregate collagen. *J Clin Invest* 2003, 111, 1905-1912.
37. Zaborowski P., Senatorska G.: Uszkodzenia odpowiadające odpowiedzi odpornościowej na zakażenia bakteryjne. [w:] *Immunologia kliniczna*. H. Chapel, M. Haeney, S. Mis-

- bah, N. Snowden (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2009, 46-47.
38. **Chosidow O.:** Scabies. *N Engl J Med* 2006, 354, 1718-1727.
 39. **Guldbakke K.K., Khachemoune A.:** Crusted scabies: a clinical review. *J Drugs Dermatol* 2006, 5, 221-227.
 40. **Kowalska M.:** Trąd wielką zagadką dla badaczy. *Historia epidemii trądu w Norwegii. Przegl Dermatol* 2005, 92, 382-387.
 41. **Sweitzer S.E., Winter L.H.:** Norwegian scabies. *Arch Dermatol Syphilol* 1941, 43, 678-681.
 42. **Van Hee R.:** Jérémie Trivière (1504-1554): Jeremy Thriverius (1504-1554): humanist doctor, born 500 years ago. *Université d'Anvers, Rev Med Brux* 2005, 26, 475-478.
 43. **Hengge U.R., Currie B.J., Jäger G., Lupi O., Schwartz R.A.:** Scabies: a ubiquitous neglected skin disease. *Lancet Infect Dis* 2006, 6, 769-799.
 44. **Binić I., Janković A., Jovanović D., Ljubenović M.:** Crusted (Norwegian) scabies following systemic and topical corticosteroid therapy. *J Korean Med Sci* 2010, 25, 188-191.
 45. **Mortazavi H., Abedini R., Sadri F., Soori T., Vasheghani-Farahani A.:** Crusted scabies in a patient with brain astrocytoma: report of a case. *Int J Inf Dis* 2010, 14, 526-527.
 46. **Learn C.A., Fecci P.E., Schmittling R.J., Xie W., Karikari I., Mitchell D.A. i inni:** Profiling of CD4+, CD8+, and CD4+CD25+CD45RO+FoxP3+ T cells in patients with malignant glioma reveals differential expression of the immunologic transcriptome compared with T cells from healthy volunteers. *Clin Cancer Res* 2006, 12, 7306-7315.
 47. **Baccouche K., Sellam J., Guegan S., Aractingi S., Berenbaum F.:** Crusted Norwegian scabies, an opportunistic infection, with tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2011, 78, 402-404.
 48. **Roberts L.J., Huffam S.E., Walton S.F., Currie B.J.:** Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature. *J Infect* 2005, 50, 375-381.
 49. **Walton S.F., Currie B.J.:** Problems in diagnosing scabies, a global disease in human and animal populations. *Clin Microbiol Rev* 2007, 20, 268-279.
 50. **Carslaw R.W.:** Letter: scabies in a spinal injuries ward. *Br Med J* 1975, 2, 617.
 51. **Walton S.F., Beroukas D., Roberts-Thomson P., Currie B.J.:** New insights into disease pathogenesis in crusted (Norwegian) scabies: the skin immune response in crusted scabies. *Br J Dermatol* 2008, 158, 1247-1255.
 52. **Walton S.F., Pizzutto S., Slender A., Viberg L., Holt D., Hales B.J. i inni:** Increased allergic immune response to *Sarcoptes scabiei* antigens in crusted versus ordinary scabies. *Clin Vaccine Immunol* 2010, 17, 1428-1438.
 53. **Walton S.F., Oprescu F.:** Immunology of scabies and translational outcomes: identifying the missing links. *Curr Opin Inf Dis* 2013, 26, 116-122.
 54. **Crivellato E., Travan L., Ribatti D.:** Mast cells and basophils: a potential link in promoting angiogenesis during allergic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 2010, 151, 89-97.
 55. **Burkhardt C.G.:** Recent immunologic considerations regarding the itch and treatment of scabies. *Dermatology Online J* 2006, 12, 7.
 56. **Mika A., Reynolds S.L., Pickering D., McMillan D., Sriprakash K.S., Kemp D.J. i inni:** Complement inhibitors from scabies mites promote streptococcal growth – a novel mechanism in infected epidermis? *PLoS Negl Trop Dis* 2012, 6, e1563.
 57. **Mika A., Goh P., Holt D.C., Kemp D.J., Fischer K.:** Scabies mite peritrophins are potential targets of human host innate immunity. *PLoS Negl Trop Dis* 2011, 5, e1331.
 58. **Willis C., Fischer K., Walton S.F., Currie B.J., Kemp D.J.:** Scabies mite inactivated serine protease paralogues are present both internally in the mite gut and externally in feces. *Am J Trop Med Hyg* 2006, 75, 683-7.
 59. **Mika A., Reynolds S.L., Mohlin F.C., Willis C., Swe P.M., Darren A. i inni:** Novel scabies mite serpins inhibit the three pathways of the human complement system. *PLoS One* 2012, 7, e40489.
 60. **Kong H.H.:** Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. *Trends Mol Med* 2011, 17, 320-328.
 61. **Arlian L.G., Morgan M.S., Neal J.S.:** Modulation of cytokine expression in human keratinocytes and fibroblasts by extracts of scabies mites. *Am J Trop Med Hyg* 2003, 69, 652-656.
 62. **Caubet C., Jonca N., Brattsand M., Guerrin M., Bernard D., Schmidt R. i inni:** Degradation of corneodesmosome proteins by two serine proteases of the kallikrein family, SCTE/KLK5/hK5 and SCCE/KLK7/hK7. *J Invest Dermatol* 2004, 122, 1235-1244.
 63. **Talieri M., Diamandis E.P., Gourgiotis D., Mathioudaki K., Scorilas A.:** Expression analysis of the human kallikrein 7 (KLK7) in breast tumors: a new potential biomarker for prognosis of breast carcinoma. *Thromb Haemost* 2004, 91, 180-186.
 64. **Dong Y., Kaushal A., Brattsand M., Nicklin J., Clements J.A.:** Differential splicing of KLK5 and KLK7 in epithelial ovarian cancer produces novel variants with potential as cancer biomarkers. *Clin Cancer Res* 2003, 9, 1710-1720.
 65. **Grbić M., Van Leeuwen T., Clark R.M., Rombauts S., Rouzé P., Grbić V. i inni:** The genome of *Tetranychus urticae* reveals herbivorous pest adaptations. *Nature* 2011, 479, 487-492.
 66. **Mounsey K.E., Willis C., Burgess S.T.G., Holt D.C., McCarthy J., Fischer K.:** Quantitative PCR-based genome size estimation of the astigmatid mites *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes ovis* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Parasites Vectors* 2012, 5, 3.
 67. **Coyne R.S., Hannick L., Shanmugam D., Hostetler J.B., Bami D., Joardar V.S. i inni:** Comparative genomics of the pathogenic ciliate *Ichthyophthirius multifiliis*, its free-living relatives and a host species provide insights into adoption of a parasitic lifestyle and prospects for disease control. *Genome Biol* 2011, 12, R100.
 68. **Zhang R., Jise Q., Zheng W., Ren Y., Nong X., Wu X. i inni:** Characterization and evaluation of a *Sarcoptes scabiei* allergen as a candidate vaccine. *Parasites Vectors* 2012, 5, 176.
 69. **Bachewar N.P., Thaiwani V.R., Mali S.N., Gharpure K.J., Shingade V.P., Dakhale G.N.:** Comparison of safety, efficacy, and cost effectiveness of benzyl benzoate, permethrin, and ivermectin in patients of scabies. *Indian J Pharmacol* 2009, 41, 9-14.
 70. **Nolan K., Kamrath J., Levitt J.:** Lindane toxicity: a comprehensive review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2012, 29, 141-146.
 71. **Walton S.F., McBrown J., Mathews J.D., Kemp D.J., Currie B.J.:** Crusted scabies: a molecular analysis of *Sarcoptes scabiei* variety *hominis* populations from patients with repeated infestations. *Clin Infect Dis* 1999, 29, 1226-1230.
 72. **Vanhaecke C., Perignon A., Monsel G., Regnier S., Bricaire F., Caumes E.:** The efficacy of single dose ivermectin in the treatment of hookworm related cutaneous larva migrans varies depending on the clinical presentation. *J EADV* 2014, 28, 655-657.
 73. **Mounsey K.E., Holt D.C., McCarthy J.S., Currie B.J., Walton S.F.:** Longitudinal evidence of increasing in vitro tolerance of scabies mites to ivermectin in scabies-endemic communities. *Arch Dermatol* 2009, 145, 840-841.

74. **Pasay C., Arlian L., Morgan M., Gunning R., Rossiter L., Holt D. i inni:** The effect of insecticide synergists on the response of scabies mites to pyrethroid acaricides. *PLOS* 2009, 3, e354.
75. **Mounsey K.E., McCarthy J.S.:** Treatment and control of scabies. *Curr Opin Infect Dis* 2013, 26, 133-139.
76. **Carson C.F., Hammer K.A., Riley T.V.:** Melaleuca alternifolia (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev* 2006, 19, 50-62.
77. **Heukelbach J., Feldmeier H.:** Scabies. *Lancet* 2006, 367, 1767-1774.
78. **Walton S.F., McKinnon M., Pizzutto S., Dougall A., Williams E., Currie B.J.:** Acaricidal activity of melaleuca alternifolia (tea tree oil): in vitro sensitivity of *Sarcoptes scabiei* var *hominis* to terpinen-4-ol. *Arch Dermatol* 2004, 140, 563-566.
79. **Charles V., Charles S.X.:** The use and efficacy of Azadirachta indica ADR ('Neem') and Curcuma longa ('Turmeric') in scabies. A pilot study. *Trop Geogr Med* 1992, 44, 178-181.

Otrzymano: 21 VIII 2014 r.

Zaakceptowano: 21 X 2014 r.