

Zapomniane choroby odkleszczowe o wysokim potencjale ekspansywności

Aleksandra Lewczuk^{1,B,C,D}

ORCID: 0009-0008-7692-197X

Radosław Gryczewski^{1,B,C,D}

ORCID: 0009-0002-3199-5154

Sebastian Chwał^{1,B,C,D}

ORCID: 0009-0005-9480-7589

Marta Szczygieł^{2,B,C,D}

ORCID: 0009-0005-6156-5704

Gabriela Korzańska^{1,B,C,D}

ORCID: 0009-0000-6037-5056

Roksana Niciak^{1,B,C,D}

ORCID: 0009-0001-3542-8694

Dawid Woszczyk^{1,B,C,D}

ORCID: 0000-0002-2759-4625

Anna Werner^{3,A,E,F}

ORCID: 0009-0008-2152-3333

¹ Studenckie Towarzystwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ² Studenckie Koło Naukowe Medycyny Tropikalnej, Pracownia Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ³ Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej, Instytut Biostrukturalnych Podstaw Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v31.2.2025/a.lewczuk/r.gryczewski/s.chwal/m.szczygieł/g.korzańska/r.niciak/d.woszczyk/a.werner



STRESZCZENIE

Zapomniane choroby odkleszczowe o wysokim potencjale ekspansywności

Lewczuk A.¹, Gryczewski R.¹, Chwał S.¹, Szczygieł M.², Korzańska G.¹, Niciak R.¹, Woszczyk D.¹, Werner A.³

¹ Studenckie Towarzystwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ² Studenckie Koło Naukowe Medycyny Tropikalnej, Pracownia Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ³ Zakład Biologii i Parazytologii Lekarskiej, Instytut Biostrukturalnych Podstaw Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Choroby przenoszone przez kleszcze stanowią grupę wyjątkowych zakażeń o sukcesywnie poszerzającym się zasięgu rozprzestrzenienia geograficznego, niezwykle różnorodnej, często mało charakterystycznej ekspresji klinicznej oraz narastającej patogenności dla organizmu człowieka. Ze względu na promowanie aktywnego stylu życia, związanego z aktywnością turystyczną i rekreacyjną w naturalnym środowisku przyrodniczym, często na terenach zalesionych, obszarach bujnych łąk i dzikich pastwisk, zwiększa się zagrożenie związane z przypadkową transmisją odkleszczowych patogenów do organizmu człowieka. Z drugiej strony, zwiększająca się długość życia, często towarzyszące choroby o charakterze przewlekłym, obniżające sprawność układu odpornościowego, a także stosowane terapie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne są czynnikami zwiększającymi w istotny sposób ryzyko rozwoju cięższych objawów chorobowych i odległych następstw klinicznych tych rzadko podejrzewanych zakażeń.

ABSTRACT

Neglected Tick-Borne Diseases with a High Epidemiological Risk of Expansiveness

Lewczuk A.¹, Gryczewski R.¹, Chwał S.¹, Szczygieł M.², Korzańska G.¹, Niciak R.¹, Woszczyk D.¹, Werner A.³

¹ Student Scientific Society of the Poznań University of Medical Sciences, Poland, ² Student Research Group of Tropical Medicine, Department of Tropical and Parasitic Diseases, University of Medical Sciences, Poznań, Poland ³ Department of Medical Biology and Parasitology, University of Medical Sciences, Poznań, Poland

Tick-borne diseases constitute a group of unique infections with a gradually expanding geographical spread, extremely diverse, often uncharacteristic clinical expression and increasing pathogenicity for humans. Due to the promotion of an active lifestyle associated with tourist and recreational activities in the natural environment, often in forested areas, regions of lush meadows and wild pastures, the risk of accidental transmission of tick-borne pathogens to the human body is significantly increasing. On the other hand, prolonged life expectancy, often accompanying chronic diseases that reduce the efficiency of the immune system, as well as widely used immunosuppressive or immunomodulatory therapies are factors that significantly increase the risk of developing more severe symptoms and long-term clinical consequences of these rarely suspected infections.

W pracy omówiono zwykle pomijane w codziennej praktyce lekarskiej i zapomniane zakażenia odkleszczowe wywołane przez bakterie i pierwotniaki wewnątrzkomórkowe – *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia spp.*, *Bartonella sp.* i *Francisella tularensis* – w związku z istotnie zwiększającym się ryzykiem ich nabywania w Polsce oraz w kontekście możliwości ich zawlekania z innych obszarów geograficznych świata podczas wyjazdów międzynarodowych. Publikacja ma charakter przeglądowy, oparty na analizie dostępnej literatury naukowej. Szczegółowej ocenie poddano charakter wybranych czynników etiologicznych zakażeń, przebieg kliniczny wywołanych przez nie chorób u człowieka, a także aktualne możliwości diagnostyczne i terapeutyczne opracowane w oparciu o dostępne medyczne piśmiennictwo naukowe.

Słowa kluczowe: choroby odkleszczowe, anaplazmoza, babeszjoza, bartoneloza, tularemia, epidemiologia, objawy kliniczne, diagnostyka, profilaktyka, leczenie.

Anaplazmoza

Czynnik etiologiczny

Ludzka anaplazmoza (HGA), nazywana dawniej ehrlichiozą granulocytarną, jest chorobą zakaźną, wywołaną przez drobnoustroje z gatunku *Anaplasma phagocytophilum* (dawniej *Ehrlichia phagocytophilum*) [1, 2]. Są to Gram– bakterie, będące obligatoryjnymi pasożytami wewnątrzkomórkowymi, wykazujące tropizm do granulocytów obojętnochłonnych człowieka [3].

Cykl rozwojowy

Choroba ta może rozwijać się zarówno u ludzi, jak i zwierząt. Zakażenia zanotowano u licznych gatunków zwierząt domowych oraz dzikich. Przypadki śmiertelne obserwowano m.in. wśród owiec, bydła, reniferów, jeleni, łosi, psów i ludzi. Najczęściej do wystąpienia HGA przyczynia się ukłucie przez kleszcza z rodzaju *Ixodes*. Zarówno w Polsce, jak i w Europie jest to zwykle *I. ricinus* [4]. Stwierdzono również obecność *A. phagocytophilum* u innych gatunków kleszczy występujących w Europie, takich jak *I. hexagonus*, *I. trianguliceps* czy *I. persulcatus* [5]. Szczepy bakterii patogenne dla człowieka mogą być przenoszone za pośrednictwem kleszczy w wyniku transmisji od koni, psów, niektórych gatunków przeżuwaczy, jeży, lisów czy też dzików [6, 7]. Do zakażenia może również dojść drogą przełożyskową, w wyniku transfuzji krwi od osoby chorej czy przez kontakt z mięsem zakażonych zwierząt – są to jednak przypadki rejestrowane sporadycznie [8, 9, 10].

Epidemiologia

Obszarami endemicznego występowania HGA na świecie jest północno-wschodnia i północno-środkowa część Stanów Zjednoczonych oraz Kalifornia [11]. Natomiast pierwszy przypadek zachorowania w Europie zarejestrowano w Słowenii w 1995 r. [1]. Zachorowalność na HGA cechuje się sezonowością; najwięcej przypadków odnotowuje się w okresie od kwietnia do

The paper discusses some selected tick-borne infections, usually ignored in everyday medical practice and forgotten, caused by bacteria and intracellular protozoa – *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia spp.*, *Bartonella sp.* and *Francisella tularensis* – in connection with the significantly increasing risk of acquiring them in Poland and in the context of the possibility of importing them from other geographical areas of the world during international travels. The publication is a review based on the analysis of available scientific literature. The nature of selected aetiological factors of infections, the clinical course of the diseases in humans, as well as current diagnostic and therapeutic possibilities collected on the basis of available medical scientific literature were assessed in detail.

Keywords: tick-borne diseases, anaplasmosis, babesiosis, bartonellosis, tularemia, epidemiology, clinical picture, diagnostics, prevention, treatment.

października, co związane jest z występowaniem warunków atmosferycznych sprzyjających zakażeniom. Szczególnym ryzykiem zachorowania obarczeni są ludzie mieszkający na wsi, myśliwi, leśnicy, rolnicy oraz osoby uprawiające sport na łonie natury. W Europie HGA występuje znacznie rzadziej aniżeli w USA. Fakt ten nie wynika z różnic w występowaniu *A. phagocytophilum* wśród kleszczy rodzaju *Ixodes* – w obu przypadkach jest to mniej więcej 3%. W Europie szacunkowo stwierdzono do tej pory ok. 300 przypadków zachorowań na HGA u ludzi [5]. Jest to niewątpliwie stosunkowo niewiele, patrząc na powszechność występowania patogenu powodującego tę chorobę zarówno wśród kleszczy, jak i wśród zwierząt, ponieważ HGA jest najczęściej występującą chorobą odkleszczową w Europie [12]. Może to wynikać z często bezobjawowego przebiegu HGA. Przypadki choroby odnotowuje się często w Austrii, Belgii, Chorwacji, Czechach, Francji, Holandii, Niemczech, Norwegii, Portugalii, Polsce, Słowacji, Słowenii, Szwajcarii, Szwecji, Wielkiej Brytanii oraz we Włoszech [1, 5]. Według badań w Polsce obecność przeciwciał wskazujących na przebycie HGA występuje u 2–5% zdrowych dawców krwi. W zachodniej Norwegii podobną właściwość stwierdzono w 16% przebadanych analogicznych próbek krwi. W Belgii wartość ta waha się na poziomie 14–17%, natomiast w Szwajcarii wynosi tylko 1,13%. Testy na obecność swoistych przeciwciał wskazujących na przebycie HGA nie są rutynowo przeprowadzane wśród dawców krwi, z tego też powodu brak podobnych danych dla części państw Europy, w których stwierdzono przypadki HGA. Pewne prawdopodobieństwo wykrycia tych immunoglobulin występuje wśród pacjentów, u których stwierdzono inne choroby odkleszczowe, np. w Niemczech wykrywano je u 4,5% osób po przechorowaniu boreliozą. U pacjentów z podejrzeniem choroby odkleszczowej HGA wykryto w Austrii u 2,6%, w Szwecji u 9,7%, a na Słowacji u 25% badanych. Przeciwciała te znacznie częściej występują wśród grup podwyższonego ryzyka. W Polsce seropozytywność stwierdzono u 17–36% przebadanych pracowników leśnych,

w Słowenii wartość ta wynosiła 8,3% w analogicznych opracowaniach, a w Szwajcarii u 8,91% myśliwych. Częstotliwość występowania *A. phagocytophilum* wśród kleszczy jest dość zróżnicowana pomiędzy poszczególnymi częściami Europy i waha się od 0,5% na Węgrzech do 34% w Bułgarii [5, 13, 14, 15].

Objawy kliniczne

Okres inkubacji HGA wynosi zwykle 5–24 dni. Ludzka anaplazmoza objawia się najczęściej jako niespecyficzna choroba gorączkowa, może jednak przebiegać też skąpoobjawowo lub bezobjawowo. Zwykle pierwsze symptomy obserwowane są przez pacjentów w okresie 2–3 tygodni od ukłucia przez kleszcza. Intensywność przebiegu choroby uzależniona jest od wieku chorego i od występowania współistniejących obciążeń medycznych. Do najczęściej obserwowanych objawów chorobowych należą: gorączka, złe samopoczucie, bóle głowy, artralgia i mialgia. W badaniu morfologii krwi obwodowej u pacjentów z HGA zaobserwować można trombocytopenię i leukopenię, natomiast w analizie biochemicznej podwyższone mogą być u nich poziomy aminotransferaz [16]. Do bardziej niespecyficznych objawów należą: kaszel, sztywność szyi, nudności, niedokrwistość i podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi obwodowej. Ocenia się, że ok. 36% zakażonych osób wymaga hospitalizacji, wśród których aż 7% trafia na oddział intensywnej opieki medycznej. Śmiertelność w wyniku HGA jest niewielka i wynosi 1% [17]. U niektórych zakażonych pacjentów może dochodzić jednak do groźnych powikłań, takich jak: zespół ostrej niewydolności oddechowej, sepsa, rhabdomyoliza, ostre uszkodzenie nerek, zapalenie mięśnia sercowego, czy też do poważnych następstw ze strony układu nerwowego. Natomiast w przebiegu HGA u pacjentów z niedoborami odporności mogą wystąpić groźne infekcje oportunistyczne. U chorych na HGA opisano przypadki śmiertelnych ko-infekcji spowodowanych przez wirusa opryszczki lub przez grzyby rodzajów *Aspargillus* spp. oraz *Candida* spp. Generalnie, przebieg HGA u pacjentów europejskich jest łżejszy, niż na obszarach USA, w większości przebiega ona jako łagodna lub asymptomatyczna infekcja z pełnym powrotem do zdrowia, bez następstw klinicznych, w okresie 2 tygodni [16].

Diagnostyka

We wczesnej fazie HGA w celu rozpoznania laboratoryjnego wykonuje się barwienie rozmazu krwi obwodowej metodą Giemsy lub Wrighta. W preparacie mikroskopowym poszukuje się zmian w cytoplazmie neutrofilów, które u części pacjentów pojawiają się już w trakcie 1 tygodnia od pierwotnego zakażenia i są wykrywane u 20–80% chorych [18].

W przebiegu fazy ostrej można również w celach diagnostycznych wykorzystać amplifikację genetyczną metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR). Nie jest to jednak metoda pierwszego wyboru, gdyż jej czułość diagnostyczna znacząco spada po zastosowaniu antybiotykoterapii i skuteczność wynosi 77–80% [19]. Przy tym badaniu molekularnym istnieje ryzyko wystąpienia wyniku fałszywie negatywnego w związku z niewystarczającą liczebnością bakterii we krwi obwodowej.

Najbardziej czułą metodą wykrywania *A. phagocytophilum* jest immunofluorescencja pośrednia, potwierdzająca obecność odpowiednich przeciwciał IgG we krwi obwodowej. Miano przeciwciał w ostrym zakażeniu wynosi przynajmniej 1:640 [20]. Można również wykrywać przeciwciała klasy IgM, nie ma to jednak aż tak dużego zastosowania klinicznego, ponieważ są one wykrywalne jedynie w początkowej fazie infekcji. W niektórych laboratoriach stosuje się komercyjne testy immunoenzymatyczne EIA [16].

W ustaleniu rozpoznania klinicznego istotną rolę odgrywa wywiad lekarski, w szczególności dotyczący zaobserwowanego ukłucia przez kleszcza czy też stwierdzenia u pacjenta innych chorób odkleszczowych. Z badań uzupełniających, użyteczna może być również analiza morfologii krwi obwodowej, jako że u chorych na HGA występować może leukopenia, trombocytopenia i zmiany poziomów enzymów wątrobowych [5].

Leczenie i profilaktyka

Badania wskazują na wrażliwość *A. phagocytophilum* na antybiotyki z grupy tetracyklin. Rutynowo w leczeniu HGA z dobrymi rezultatami zarówno u dorosłych, jak i u dzieci stosowana jest doksycyklina. U ludzi powyżej 8 roku życia podaje się 2 razy dziennie dawkę 100 mg drogą doustną lub dożylną, a terapia trwa zwykle 10–14 dni. U dzieci poniżej 8 roku życia stosuje się 4,4 mg doksycykliny na kilogram masy ciała w interwale dobowym, farmakoterapia trwa w tym wypadku 4–5 dni. Pierwsze efekty lecznicze widoczne są u pacjentów już po upływie 24–48 godzin od podania pierwszej dawki antybiotyku [18]. W wypadku, gdy terapia tetracyklinami jest niezalecana u chorego, np. u kobiet ciężarnych, karmiących i młodszych dzieci, antybiotykiem z wyboru o potwierdzonej skuteczności w leczeniu HGA jest rifampicina. U takich dorosłych pacjentów zaleca się dawkę 300 mg w odstępach co 12 godzin podawaną drogą doustną. U dzieci stosuje się dawki 20 mg/kg m.c./dobę. Terapia rifampiciną trwa zwykle 5–7 dni [16]. Istnieją również doniesienia o skuteczności lewofloksacynu w zwalczaniu *A. phagocytophilum* w warunkach *in vitro*, nie jest ona jednak stosowana w rutynowym leczeniu HGA u ludzi. Inne antybiotyki, takie jak chi-

nolony, cefalosporyny, penicylina i makrolidy, okazały się nieskuteczne. Aktualnie nie istnieją szczepienia uodparniające przed zachorowaniem na HGA. W celach ochronnych przed HGA zaleca się unikanie ukłuć przez kleszcze na terenach leśnych i zielonych obszarach rekreacyjnych, stosując właściwą odzież oraz środki odstraszające pajęczaki [19].

Babeszjoza

Czynnik etiologiczny

Pierwotniak, który wywołuje babeszjozę należy do rodzaju *Babesia*, rodziny *Babesidae*, rzędu *Piroplasmida* i typu *Apicomplexa*. Istnieje ok. 100 poznanych gatunków *Babesia*, z czego jedynie 17 może zarażać człowieka [21]. W Europie głównym gatunkiem pierwotniaka, przyczyniającym się do inwazji pasożytniczej u człowieka, jest *B. divergens*, przenoszona przez kleszcza z gatunku *I. ricinus*; odnotowano również pojedyncze przypadki występowania zarażeń wywołanych przez *B. microti*. Natomiast w Stanach Zjednoczonych, gdzie babeszjoza występuje najczęściej, odnotowuje się przede wszystkim zarażenia *B. microti*, przenoszone przez kleszcza z gatunku *I. scapularis* [11, 22]. W ciągu ostatnich 15 lat, wraz ze zwiększeniem zasięgu występowania kleszcza drzewnego (tajgowego) występującego w Azji – *I. persulcatus*, zwiększa się również szansa na zarażenie kolejnym niebezpiecznym dla człowieka gatunkiem pasożyta *B. venatorum*. Głównymi żywicielami i rezerwuarami *Babesia* spp. są ssaki, takie jak np. człowiek, krowa, koń, mysz czy pies oraz same kleszcze [23, 24].

Istnieją również inne rzadsze możliwości zarażenia się babeszjozą. Jedną z nich jest przetoczenie zarażonej pierwotniakiem krwi od dawcy w okresie parazytemii [25, 26]. W badaniach nad żywotnością patogenu *in vitro* wykazano, że *B. microti* przeżywa co najmniej 21 dni w temperaturze 4°C. Dodatkowo, pasożyt jest w stanie przeżyć w preparatach krwi poddanych napromienianiu czy też procesowi kriokonserwacji [27]. Wskutek wyżej wymienionych czynników, łatwiej może dojść do przypadkowego zarażenia tym patogenem. Przyczyną łatwego przenoszenia się pierwotniaka poprzez transfuzje krwi jest to, że większość ludzi przechodzi chorobę wywołaną tym mikroorganizmem bezobjawowo. Podczas pobierania krwi, dawcy wielokrotnie oddają krew z pasożytem, przez co może dochodzić do kolejnych transmisji pierwotniaka do organizmu biorcy [28]. Znacznie rzadziej spotykanymi możliwościami przekazania pasożyta jest zarażenie okołoporodowe lub w trakcie przeszczepów tkankowych bądź narządowych.

Cykl rozwojowy

Podczas żerowania kleszcza zarażonego *Babesia* spp. ze śliną pajęczaka do krwi żywiciela dostaje się patogen. Sporozycyty pasożyta, znajdujące się w ślinie owada, wnikają do erytrocytów gospodarza i przekształcają się tam w trofozoity [24, 29]. Następnie trofozoity przechodzą podziały komórkowe wewnątrzerytrocytarne, w wyniku których powstają merozoity, a te mają zdolność zarażania kolejnych erytrocytów żywiciela [29, 30]. Z merozoitów w procesie gamogonii powstają gamety, które całkowicie wypełniają cytoplazmę erytrocytów; są one postacią inwazyjną dla kleszcza [29]. Gamety, które znajdują się w świetle jelita kleszcza, po połączeniu tworzą zygoty, które mogą następnie wnikać do bazofilów lub do komórek nabłonkowych jelita środkowego żywiciela ostatecznego. Po wielu podziałach powstają schizonty przekształcające się w kinety [23, 29]. Następnie kinety uwalniane są do hemolimfy kleszcza, z którą łatwo mogą przedostawać się do innych tkanek. Przeniesienie kinet z hemolimfą do jajników skutkuje jednocześnie przekazaniem patogenu na potomstwo kleszcza. Zjawisko to znane jest jako transmisja transowarialna [31]. Kinety u potomstwa zarażonego kleszcza przechodzą do gruczołów ślinowych, gdzie tworzą sporoblasty, które następnie przekształcają się w sporozycyty mogące przenikać do erytrocytów kolejnego żywiciela, takiego jak człowiek, krowa czy inne ssaki [29].

Epidemiologia

Pierwotniaki z rodzaju *Babesia* od długiego czasu towarzyszą ludzkości, lecz dopiero pod koniec poprzedniego wieku zostały udokumentowane jako potencjalnie niebezpieczne dla ludzkiego zdrowia [32]. Rocznie na całym świecie rozpoznaje się ok. 2000 przypadków zachorowań [33]. Większość jest wynikiem zarażenia *B. microti*, rzadko występującego w Europie, gdzie odnotowuje się jedynie pojedyncze zarażenia [33]. Pierwszy przypadek babeszjozy u człowieka został opisany w Niemczech [34]. Z kolei w lipcu 2020 r. wykryto pierwszy przypadek autochtonicznego zarażenia wywołanego przez *Babesia* sp. u mieszkańca Wielkiej Brytanii w hrabstwie Devon, położonym w południowo-zachodniej Anglii. Badania epidemiologiczne nie wykazały jednak obecności pierwotniaka w organizmie zebranych kleszczy, zamieszkujących ten region geograficzny Europy [35].

Zarażenie *Babesia* spp. jest rozpowszechnione na obszarach leśnych całego świata, ale u ludzi babeszjoza jest wyjątkowo rzadką chorobą. Większość przypadków jest rozpoznawana na terenach o klimacie umiarkowanym w Stanach Zjednoczonych, a północno-wschodnia część USA uznawana jest za rejon endemicznego występowania choroby [11].

Babeszjoza występuje o wiele rzadziej w Europie, ale rozpoznawano ją również u ludzi w Chinach, Tajwanie, Egipcie, Republice Południowej Afryki, Ameryce Południowej i Meksyku. Ocenia się, iż kontakt z *B. microti* miało 4–7% populacji ludzkiej, przy czym większość zarażeń była bezobjawowa [32].

Europa nadal jest kontynentem z małą liczbą raportowanych przypadków babeszjozy, a jedną z przyczyn tej sytuacji jest częste przechorowanie zarażenia w sposób bezobjawowy, co może skutkować nierejestrowaniem zachorowań. Różnorodność genetyczna gatunków z rodzaju *Babesia* spp. powoduje zróżnicowany obraz choroby, np. w Europie zachorowania są rzadsze, ale przebieg zarażenia cięższy. W literaturze również wspomina się o co najmniej 30 przypadkach rozpoznawanych na terenach Francji, Wielkiej Brytanii i byłej Jugosławii [36].

Na terenie Polski w okolicach Lublina przeprowadzone były badania, w wyniku których stwierdzono, że spośród 853 złapanych kleszczy tylko 4,6% było zarażonych pierwotniakiem *Babesia* [37]. Na tym samym terenie kraju przeprowadzone były również badania wśród 58 pracowników leśnych. Na podstawie analiz molekularnych wykonanych techniką PCR wykryto 2 bezobjawowe zarażenia (3,4%); były to pierwsze udokumentowane przypadki rodzimej babeszjozy na terenie Polski [38].

W Polsce rozpoznawano przypadki objawowego zarażenia *B. microti* zawleczone z krajów Ameryki Północnej i Południowej oraz zarażenia *B. venatorum* współistniejące u pacjentów z innymi chorobami odkleszczowymi, np. boreliozą. Przypadki bezobjawowej babeszjozy w naszym kraju są prawdopodobnie częstsze niż się przypuszcza, na co wskazują dodatnie wyniki przesiewowych badań serologicznych u osób narażonych zawodowo na kontakty z kleszczami – pracowników leśnych i rolników. W kraju znany jest pierwszy udokumentowany przypadek babeszjozy zawleczonej przez marynarza z Brazylii, imitujący tropikalną malarię [39].

Objawy kliniczne

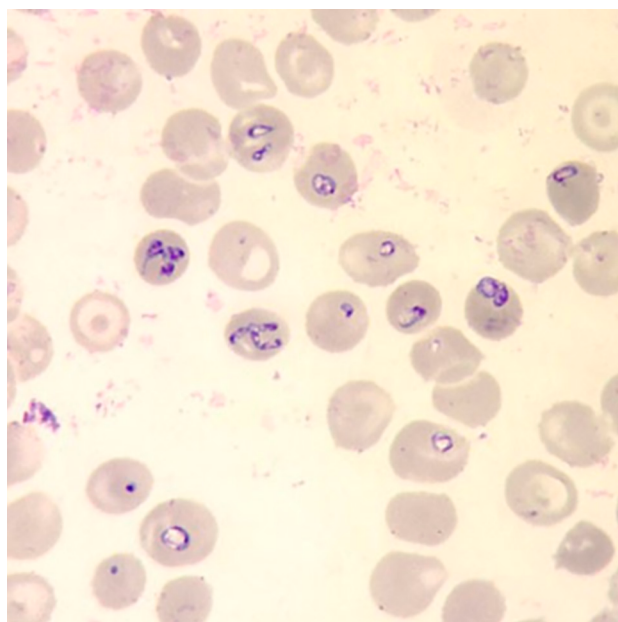
Po ukłuciu przez kleszcza i przekazaniu pierwotniaka do układu krwionośnego żywiciela pośredniego dochodzi do wnikania sporozoitów *Babesia* spp. do krwinek czerwonych. Pierwsze objawy choroby pojawiają się po okresie 1–4 tygodni od zarażenia [33]. W przypadku wystąpienia choroby po przypadkowym przetoczeniu zarażonej krwi objawy są widoczne później, najwcześniej 6–7 tygodni od transfuzji, ale mogą ujawniać się nawet do 6 miesięcy po takim zabiegu [25]. Objawy choroby najczęściej występują u osób z obniżoną odpornością oraz po splenektomii. Dodatkowo wykazano możliwość reaktywacji choroby u pacjentów z immunosupresją. Tacy chorzy są rów-

nież bardziej narażeni na niekorzystne powikłania i złe rokowanie kliniczne, z uwzględnieniem zgonu [40].

Objawy kliniczne są bardzo zróżnicowane i wahają się od przebiegu asymptomatycznego, poprzez złe samopoczucie, uczucie zmęczenia, gorączkę, jadłowstręt, do bólów stawów, mięśni oraz żółtaczkę, czy wzrostu aktywności enzymów wątrobowych [26]. *Babesia* spp., rozwijając się w ludzkich erytrocytach, wywołuje niedokrwistość hemolityczną, przebiegającą znacznie wolniej niż inne anemie wywoływane przez pasożyty wewnątrzerytrocytarne, takie jak tropikalne zarodźce malarii. Ze względu na nawracające epizody wysokiej gorączki z dreszczami, chorobę nazywa się również malarią północy lub piroplazmozą. Większość objawów klinicznych występuje u ludzi w przedziale wiekowym 50–60 lat [32]. W ciężkich przypadkach babeszjozy u pacjentów może rozwijać się niewydolność nerek i obrzęk płuc. W niewydolności nerek poziomy mocznika i kreatyniny we krwi obwodowej mogą być znacznie podwyższone, natomiast stężenie hemoglobiny ulega znacząco obniżeniu [41].

Diagnostyka

Babeszjoza sprawia wiele trudności diagnostycznych z powodu braku charakterystycznych objawów klinicznych. Powinna być szczególnie podejrzewana u osób z obniżoną sprawnością układu odpornościowego (pacjenci onkologiczni, zakażeni wirusem HIV, po przeszczepach tkankowych i narządowych, otrzymujący leczenie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne) z objawami gorączki i niedokrwistości, z pozytywnym wywiadem epidemiologicznym, dotyczącym pobytu w środowisku leśnym o charakterze zawodowym lub rekreacyjnym. Podstawowymi wskaźnikami diagnostycznymi, ułatwiającymi rozpoznanie, są parametry krwi, takie jak: niski poziom hemoglobiny i hematokrytu, obniżona liczba erytrocytów, małopłytkowość i podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej [33, 42]. W przypadku stwierdzenia wyżej wymienionych zaburzeń, należy potwierdzić babeszjozę dokładniejszymi badaniami mikrobiologicznymi. Jedną z metod diagnostycznych jest identyfikacja pierwotniaka *Babesia* spp. w rozmazach krwi obwodowej barwionych metodą Giemsy lub Wrighta [42, 43]. W zarażonych ludzkich erytrocytach można wówczas wykazać w okresie parazytemii obecność licznych trofozoitów *Babesia* spp., charakterystycznie układających się na kształt krzyża maltańskiego (ryc. 1). Do diagnostyki serologicznej można również stosować wykrywanie swoistych przeciwciał we krwi obwodowej testem IFA, lecz procedura ta jest wykorzystywana tylko do diagnostyki *B. microti*, przez co jest mało przydatna na terenie Europy, gdzie odmiana ta rzadko występuje. Badanie to wykrywa przeciwciała IgM oraz IgG, które mogą utrzymywać



Rycina 1. Trofozoity *Babesia* spp. w cienkim rozmazie krwi obwodowej barwionym metodą Giemsy

się do 12 miesięcy po przebytej infekcji, przez co testy te mogą dawać wyniki dodatnie związane z wcześniej przeżytą i aktualnie nieaktywną już infekcją [36]. Jedną z ważniejszych metod w diagnostyce babeszjozy jest badanie molekularne techniką PCR, które umożliwia wykrycie fragmentów kwasów nukleinowych patogenu we wczesnej fazie choroby w okresie parazytemii. Do badania wykorzystywany jest gen z silnie konserwatywnymi regionami 18S rDNA, β -tubulina czy hsp70. Przy ocenie wyników tego testu należy pamiętać, że dodatnie wyniki PCR należy potwierdzić, aby wykluczyć wyniki fałszywie dodatnie potencjalnie związane z kontaminacją [36].

Leczenie i profilaktyka

Większość przypadków babeszjozy jest zwykle bezobjawowa. W takich sytuacjach u chorych nie zostanie wdrożone żadne leczenie przyczynowe. U osób z ciężką postacią choroby stosuje się celowaną terapię antybiotykową. Należy mieć na uwadze, że nie powinno się stosować antybiotyków u pacjentów, u których nie potwierdzono zarażenia w badaniu PCR lub rozmazach krwi obwodowej, nawet jeśli w ich krwi występują przeciwciała przeciwko babeszjozie, świadczące jedynie o ekspozycji na zarażenie w środowisku przyrodniczym. Dodatkowo, nie powinno się leczyć bezobjawowych pacjentów w ciągu pierwszych 3 miesięcy od potwierdzonego zarażenia. Dla osób zarażonych *B. divergens* lub *B. venatorum* z łagodnymi objawami klinicznymi zalecana jest kuracja klindamycyną przez okres 7–10 dni, a w przypadku *B. microti* 7–10 dniowa terapia atowakwonem w połączeniu z azytromycyną. U osób z ciężką hemolityczną postacią babeszjozy można zastosować również transfuzję krwi wraz

z preparatami przeciwpierwotniaczymi, która powoduje znaczne zmniejszenie parazytemii w organizmie pacjenta oraz ograniczenie liczby przypadków śmiertelnych w następstwie zarażenia *B. divergens* [44].

W zapobieganiu babeszjozie istotne znaczenie ma edukacja prozdrowotna pacjentów cierpiących na poważne zaburzenia układu odpornościowego lub stosujących leczenie immunosupresyjne, którzy powinni unikać aktywności w środowisku leśnym i na obszarach rolniczych, w związku ze zwiększonym prawdopodobieństwem występowania zarażonych kleszczy. W przypadku prowadzenia prac terenowych związanych z gospodarką leśną, myślistwem, rybołówstwem oraz w przypadku zbierania owoców runa leśnego lub rekreacji na świeżym powietrzu, konieczne jest stosowanie indywidualnych środków ochrony osobistej w postaci właściwego ubioru oraz używania środków odstraszających owady i kleszcze [11, 19].

Bartoneloza

Czynnik etiologiczny

Bartoneloza jest chorobą infekcyjną wywołaną przez bakterie z rodzaju *Bartonella* spp., które należą do rzędu *Rickettsiales*. Mikroorganizmy te to tlenowe, pleomorficzne Gram– pałeczki. Komórki *Bartonella* są małe i osiągają długość 1,0–1,7 μ m i szerokość 0,3–0,5 μ m [45]. W obrębie rodzaju *Bartonella* można wyróżnić łącznie 25 gatunków, a wśród nich 13 może wywołać zakażenia u ludzi: *B. henselae*, *B. quintana*, *B. bacilliformis*, *B. clarridgeiae*, *B. grahamii*, *B. elizabethae*, *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*, *B. vinsonii* subsp. *arupensis*, *B. tamiae*, *B. rochalimea*, *B. washoensis*, *B. alsatica* i *B. koehlerae*. Kleszcze mogą być wektorami dla następujących podgatunków: *B. henselae*, *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*, *B. clarridgeiae*, *B. washoensis*, *B. rochalimae*, *B. vinsonii* ssp. *arupensis*, *B. alsatica*, a także zwierzęce gatunki *B. bovis*, *B. schoenbuchensis*, *B. chomelii* i *B. mayotimonensis*, dla których człowiek nie jest rezerwuarem [46].

Cykl rozwojowy

Z przeprowadzonych badań wynika, że *B. henselae* ma wyjątkową zdolność do proliferacji w gruczołach ślinowych kleszcza z gatunku *I. ricinus* [47]. Po wniesieniu bakterii do ciała człowieka *Bartonella* wykazuje tropizm do komórek nabłonka naczyń krwionośnych. Gatunki *B. bacilliformis*, *B. quintana* i *B. henselae* charakteryzują się także unikatową zdolnością do stymulowania patologicznej angiogenezy prowadzącej do brodawczakowatości peruwiańskiej (*B. bacilliformis*) lub naczyńiakowatości bakteryjnej (*B. quintana*, *B. henselae*). Po opuszczeniu komórek śródbłonna, patogen wnika do wnętrza ludzkich erytrocytów [48].

Ludzie najczęściej zakażają się w wyniku kontaktu z zainfekowanymi zwierzętami – poprzez pogryzienie, poślinienie bądź zadrapanie [49], a zakażenia odwektorowe pełnią drugorzędną rolę w transmisji patogenu. Obecność *B. quintana* została zidentyfikowana u pacjentów z objawami otolaryngologicznymi, rozwijającymi się po ukłuciu przez kleszcza [50]. Jednak bakteria ta jest przenoszona przede wszystkim przez wesz odzieżową (*Pediculus humanus*). Wtarcie jej odchodów w uszkodzoną skórę, może doprowadzić do pojawienia się choroby nazywanej gorączką okopową [49]. Transdialne przekazanie *B. henselae* zostało potwierdzone w eksperymencie, polegającym na sztucznym karmieniu kleszczy tym patogenem, natomiast transmisja transowarialna nie została dotąd wykazana [48]. W badaniu przeprowadzonym przez Polską Akademię Nauk wykryto, że na terytorium Polski oprócz *I. ricinus* również kleszcze łąkowe (*Dermacentor reticulatus*) są zakażone *B. henselae* [51]. Oprócz tego *B. henselae* może być także rozpowszechniana przez *I. persulcatus*. Kleszcze *I. ricinus* i *I. persulcatus* mają szerokie spektrum zakażanych zwierząt – przenoszą choroby nie tylko na człowieka i inne ssaki, ale także na płazy, gady i ptaki. Wśród ludzi na bartonelozę najbardziej narażone są osoby uzależnione od alkoholu, bezdomni, właściciele kotów, pracownicy schronisk dla zwierząt, weterynarze [52], a także pracownicy leśni [53]. Rezerwuarami poszczególnych gatunków *Bartonelli*, oprócz człowieka, mogą być sarny, wiewiórki ziemne, kangury, kojoty, króliki, krety, a także zwierzęta domowe – koty i psy. Występuje zależność pomiędzy poszczególnymi gatunkami bakterii a preferowanymi przez nie rezerwuarami, np. *B. henselae*, *B. clarridgeiae* i *B. koehlerae* zakażają koty, natomiast *B. visonii* subs. *berkhoffii* preferuje psy i kojoty [53].

Epidemiologia

Bartoneloza nie jest chorobą szeroko rozpowszechnioną, ale uznaje się ją za jedną z tzw. *emerging diseases*, czyli nowo występujących groźnych chorób, które mogą mieć coraz większe znaczenie w zakażaniu ludzi i zwierząt. Według badań *Bartonella* spp. występuje w Polsce u 1,7% kleszczy *I. ricinus*. Na Ukrainie jest to 2,7%, w Czechach 1,6%, w Niemczech 2,9%, a we Francji aż 12%. *B. henselae* jest najbardziej rozpowszechnionym podgatunkiem bakterii, obserwowanym w Polsce. Warto jednak wspomnieć, że nie ma aktualnie konieczności rejestrowania przypadków zakażenia *Bartonella* spp. w naszym kraju, stąd częstość występowania choroby pozostaje niedoszacowana. W latach 2009–2012 odnotowano łącznie w Polsce tylko 435 przypadków wystąpienia *B. henselae* u ludzi [54]. Jednak badania serologiczne wykazały przeciwciała *Bartonella* spp. u 48% bezdomnych alkoholików, 45% weterynarzy, 24% dawców krwi i po-

nad 50% właścicieli kotów. Należy przy tym pamiętać, że są to osoby znajdujące się w grupie podwyższonego ryzyka. Szacuje się, że w populacji europejskiej (bez zawężenia do osób bardziej eksponowanych na zakażenie) przeciwciała można znaleźć w szerokim zakresie 3–30% osób. Warto zwrócić uwagę na możliwość występowania koinfekcji: w organizmie kleszcza oprócz ziarniakopalczek *Bartonella* spp. mogą jednocześnie bytować inne mikroorganizmy, które również wywołują choroby u człowieka – krętek *Borrelia burgdorferi sensu lato* i pierwotniak *Babesia* spp. [55]. Jednak z badań przeprowadzonych w Polsce w latach 2008–2009 wynika, że jednoczesne współwystępowanie *B. henselae* i *B. burgdorferi* stanowi tylko bardzo wąski odsetek 1,4% przypadków w badanej grupie kleszczy. Natomiast samodzielne występowanie *B. henselae* w analizowanej populacji zostało potwierdzone u 4,8% przebadanych kleszczy z gatunku *I. ricinus*. Większy odsetek zakażenia wykryto u samic (11,9%) niż u samców (9,4%); nie obserwowano tego patogenu u badanych nimf [47].

Objawy kliniczne

Objawy zakażenia u człowieka są w większości subkliniczne, a odpowiedź organizmu na patogen zależy w dużej mierze od odporności immunologicznej żywiciela. U osób immunokompetentnych może wystąpić powiększenie węzłów chłonnych [54, 57]. Najbardziej narażone na rozwinięcie ciężkich objawów klinicznych są m.in. osoby z nabytym zespołem upośledzenia odporności (AIDS) czy pacjenci po przeszczepach tkankowych i narządowych [48]. Na zachorowanie są również bardziej narażone osoby przewlekłe chore (cukrzyca, nowotwory, alkoholizm), a także biedne i bezdomne, które z powodu warunków sanitarnych czy mieszkaniowych, mogą być bardziej niż reszta populacji eksponowane na ryzyko zakażenia przez kleszcze i inne pasożyty [49, 58].

Zarówno *B. henselae*, jak i *B. quintana* mogą prowadzić do naczyniakowatości oraz zapalenia wsierdza. Szacuje się, że *Bartonella* spp. odpowiada za 3–4% wszystkich przypadków tego schorzenia [59]. Oprócz tego, wniknięcie do organizmu człowieka *B. henselae* może wywołać chorobę kociego pazura, a *B. quintana* gorączkę okopową. Choroba kociego pazura, to najczęściej występująca choroba spowodowana przez pałeczki *Bartonella*, objawiająca się lokalną limfadenopatią u osób immunokompetentnych lub bakteriemią, a także schorzeniami systemowymi z uszkodzeniem naczyń krwionośnych (naczyniakowatość) lub wątroby (plamica wątrobową) [49].

Gorączka okopowa wywoływana przez *B. quintana* wzięła swoją nazwę z czasów I wojny światowej, kiedy była schorzeniem szeroko rozpowszechnionym wśród żołnierzy w okopach. Objawiała się nawracającą

co 5 dni wysoką gorączką i utratą świadomości (stąd nazwa „gorączka pięciodniowa”). Chory cierpiał również na uogólnioną bakteriemie i zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego. Obecnie choroba ta dotyka zwykle osoby bezdomne i uzależnione od alkoholu, gdyż przenoszona jest przez wszy odzieżowe (*P. humanus*). Objawy obejmują m.in. gorączkę, zapalenie węzłów chłonnych, bóle stawów i mięśni, a także rumieniowate plamki i guzki na klatce piersiowej, brzuchu i plecach [48].

W Ameryce Południowej w dolinach andyjskich rozpowszechnione jest natomiast zakażenie wywołane przez podobną ziarniakopalczkę – *B. bacilliformis*, które jest przenoszone za pośrednictwem ukłucia muszki piaszkowej z rodzaju *Lutzomyia*. Choroba występuje endemicznie wyłącznie w krajach górzystych – Peru, Boliwii, Kolumbii i Ekwadorze. Bartoneloza południowoamerykańska przebiega dwuetapowo z objawami wysokiej gorączki, głębokiej niedokrwiistości, zapalenia mózgu i mięśnia sercowego w ostrym okresie zakażenia (gorączka Oroya, choroba Carriona) oraz brodawczakowatości peruwiańskiej, rozwijającej się w wyniku angiomatozy w okresie przewlekłym, z tendencją do tworzenia licznych grudek i guzków na skórze, wypełnionych drobnymi naczyniami krwionośnymi (ryc. 2).



Rycina 2. Rozsiana angiomatoza skórna wywołana przez *Bartonella bacilliformis* u mieszkańca Peruwiańskich Andów (brodawczakowatość peruwiańska)

Diagnostyka

Rozpoznanie choroby przeprowadza się w oparciu o testy serologiczne, wykrywające w surowicy krwi obwodowej swoiste przeciwciała klasy IgM i IgG. Testy IFA są najskuteczniejszą metodą diagnostyki bartonelozy, ponieważ cechują się wysoką czułością (88%) i swoistością diagnostyczną (94%) [54].

Możliwe jest również przeprowadzenie hodowli bakterii na wzbogaconym podłożu uzupełnionym krwią króliczą, owczą lub końską. Większość podgatunków *Bartonella* spp. wzrasta w temperaturze 37°C w obecności 5% CO₂ [48]. Wyrastające na podłożu hodowlanym kolonie drobnoustroju są na początku drobne,

białe i suche, a następnie stają się gładkie, błyszczące i półprzezroczyste [49]. Jednak ze względu na długi czas trwania hodowli (może trwać nawet do 45 dni), metoda ta ma małą wartość diagnostyczną w przypadku podejrzenia bartonelozy [48]. Technika ta ma też inne wady, np. w zapaleniu wsierdza charakteryzuje się niską czułością diagnostyczną – 20% w przypadku hodowli z próbki krwi oraz 30% z tkanki (np. zastawki serca) [60, 61].

W diagnostyce bartonelozy sięga się również po metody molekularne. W badaniu z zastosowaniem PCR można wykrywać wiele markerów genetycznych, jak np.: gen małej podjednostki rybosomu (16S rRna), region 16S/23S ITS, gen białka syntazy ryboflawiny (*ribC*), białka szoku cieplnego (*groEL*), białka biorącego udział w podziale komórki i syntazy cytrynianowej (*gltA*). Oprócz klasycznej techniki PCR, innymi metodami diagnostyki molekularnej mogą być testy genotypowe sekwencjonowania fragmentów DNA, np. PFGE (*pulsed field gel electrophoresis*), technika mikroskalowej termoforezy (MST), MLST (*multilocus sequence typing*) i MLVA (*multiple-locus variable-number tandem repeat analysis*). Badania histopatologiczne często są wykorzystywane w celu wykrywania choroby kociego pazura, a materiałem diagnostycznym jest wówczas biopłat lub wycinek powiększonego węzła chłonnego [48, 62].

Leczenie i profilaktyka

Antybiotykiem mogącym pomóc zwalczyć zakażenie *Bartonella* spp., jest przede wszystkim rifampicina, ewentualnie też lewofloksacyna lub moksyfloksacyna [50]. Bakterie cechuje mniejsza wrażliwość na penicylinę, cefalosporyny (o wąskim spektrum działania) i klindamycynę [59]. W najczęściej występującej chorobie kociego pazura, pacjenci immunokompetentni nie tylko przechodzą zakażenie bezobjawowo, ale także w większości nie wymagają celowanego leczenia – ich organizm jest sam w stanie poradzić sobie z patogenem i doprowadzić do samowyleczenia [48].

Zapobieganie bartonelozie polega na stosowaniu dobrych praktyk higienicznych, przede wszystkim częstym myciu rąk po kontakcie ze zwierzętami, utrzymaniu czystego środowiska wokół domostwa, zwłaszcza w miejscach, w których śpią lub bawią się psy, regularnym czyszczeniu mebli, odkurzaniu dywanów, aby zmniejszyć populację kleszczy w najbliższym otoczeniu; w przypadku konieczności można też zastosować środki owadobójcze (insektycydy). Należy unikać narażenia na ukłucia kleszczy, poprzez noszenie odzieży ochronnej (długie rękawy, spodnie i skarpetki, nakrycie głowy) podczas pieszych wędrówek lub spędzania czasu wolnego na terenach zalesionych i trawiastych. Zaleca się stosowanie indywidualnych środków odstraszających owady, które są również

skuteczne przeciwko kleszczom, zawierających dietylenotoluamid (DEET) lub permetrynę. Po aktywności na świeżym powietrzu należy sprawdzić siebie i zwierzęta pod kątem obecności potencjalnych kleszczy, jak najszybciej usunąć znalezione pajęczaki i zdezynfekować miejsca ukłucia; należy powstrzymać się od drapania i bezpośredniego dotykania miejsc pokłucia przez kleszcze [11].

Tularemia

Czynnik etiologiczny

Tularemia jest chorobą odzwierzęcą, wywołowaną przez małą (0,2 µm) Gram–, tlenową bakterię, występującą w formie pałeczki – *Francisella tularensis* [63]. Można wyróżnić 4 podtypy tej bakterii – *F. tularensis tularensis* (typ A), *F. tularensis holarctica* (typ B), *F. tularensis novicida* i *F. tularensis mediaasiatica*. Uważa się, że to przede wszystkim 2 pierwsze podtypy odpowiadają za występowanie tularemii wśród ludzi [64]. Nazwa tego patogenu pochodzi od miejsca, w którym po raz pierwszy został wyizolowany, a było to w 1911 r. w hrabstwie Tulare w Kalifornii. Drobnoustroj doprowadził tam do gwałtownego szerzenia się choroby wśród gryzoni [65]. Spośród wektorów przenoszących patogen można wyróżnić owady ssące, takie jak: komary (odpowiadają przede wszystkim za zakażenie w krajach skandynawskich), pluskwy, kleszcze (są głównymi wektorami w Stanach Zjednoczonych i w większości krajów europejskich), a także bąki ślepaki z rodzaju *Chrysops*. Nie zaobserwowano dotąd przenoszenia zakażenia z człowieka na człowieka [66].

Cykl rozwojowy

Można wyróżnić następujące drogi wniknięcia drobnoustroju do organizmu żywiciela: (1) ukłucie zakażonych stawonogów, które uprzednio żerowały na chorym na tularemię zwierzęciu; ostatnio coraz większego znaczenia nabiera właśnie odkleszczowe zakażenie tularemią; (2) bezpośredni kontakt z chorym zwierzęciem i jego tkankami – może do tego dojść w czasie skórowania upolowanych zwierząt; zadrapanie, ugryzienie lub polizanie twarzy przez zakażone zwierzę; zakażenie może również nastąpić poprzez wtarcie zakażonego materiału odzwierzęcego w spojówkę oka; (3) droga aerogenna poprzez wdychanie pyłu, który wcześniej został zanieczyszczony odchodami zakażonych gryzoni, np. siano, słoma, a także sierść zakażonych zwierząt; (4) droga pokarmowa poprzez spożycie zakażonej wody lub żywności [67].

Głównymi rezerwuarami *Francisella* spp. wśród zwierząt są zające, króliki i drobne gryzonie (wiewiórki, myszy, szczury). Zakażenie poprzez ukłucie sta-

wonogów cechuje się zmiennością nasilenia w ciągu roku, a najwięcej przypadków odnotowuje się w okresie letnim (szczyt zachorowań następuje w sierpniu) ze względu na większe ryzyko ekspozycji na patogen [63]. Zarówno larwa, jak i nimfa kleszcza może zostać zakażona tym mikroorganizmem, a pałeczki tularemii w organizmie wektora namnażają się bardzo intensywnie. Możliwość występowania *Francisella* spp. w różnych fazach rozwoju stawonoga sprawia, że choroba może towarzyszyć kleszczowi w czasie jego całego życia i również przez cały ten czas stawonóg stanowi zagrożenie dla ludzi i zwierząt (mówimy wtedy o zakażeniu transtadialnym). Zakażone jaja również mogą stanowić niebezpieczeństwo, ponieważ dochodzi do przenoszenia zarazków transowarialnie. Cyrkulacja drobnoustroju jest praktycznie nieograniczona i odnawia się w następującym schemacie: gryzoń (dawca) – stawonóg (przenosiciel) – gryzoń (biorca). Jednak samo ukłucie przez zakażonego kleszcza nie prowadzi do przekazania zakażenia, ponieważ gruczoły ślinowe stawonoga nie zawierają pałeczek tularemii. Patogen może zostać przeniesiony poprzez samodzielne wtarcie w uszkodzoną skórę roznicielnego, zakażonego stawonoga lub jego odchodów na drodze autoinokulacji [67].

Epidemiologia

Na zakażenie *Francisella* spp. narażeni są w jednakowym stopniu mężczyźni i kobiety oraz przedstawiciele wszystkich grup wiekowych. Czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia choroby jest natomiast wykonywany zawód – choroba najczęściej szerzy się wśród osób zajmujących się myślistwem, rolnictwem, garbarstwem i masarstwem, a także wśród weterynarzy, hodowców zwierząt i pracowników laboratoryjnych [66].

Na świecie tularemia występuje przede wszystkim na półkuli północnej, a dokładniej między 30 a 70 stopniem długości geograficznej [68]. Najbardziej patogenna forma – *F. tularensis tularensis* – jest wykrywana przede wszystkim w Ameryce Północnej. Nieleczona cechuje się śmiertelnością na poziomie 5–7% [66]. Mniej wirulentna odmiana *F. tularensis holarctica* jest formą dominującą w Europie i Azji [63]. W obrębie Starego Kontynentu najbardziej narażeni na zakażenie *F. tularensis* są mieszkańcy krajów skandynawskich – w 2018 r. aż 45% zachorowań na tularemię w Europie odnotowano w Szwecji i Norwegii. Z zebranych danych epidemiologicznych między 1997 a 2013 r. zarejestrowano następującą liczbę przypadków tularemii w krajach europejskich: Austria 86, Bułgaria 308, Chorwacja 97, Czechy 1490, Finlandia 4223, Francja 325, Niemcy 172, Węgry 1173, Włochy 125, Litwa 15, Norwegia 529, Słowacja 520, Słowenia 21, Hiszpania 1181, Szwajcaria 105. W Belgii, Danii,

Estonii, Holandii, Rumunii, Wielkiej Brytanii i na Łotwie odnotowano w tym czasie mniej niż 10 przypadków tularemii wśród ludzi [69].

Podgatunki *F. tularensis novicida* i *F. tularensis mediaasiatica* występują w Centralnej Azji i byłych republikach Związku Radzieckiego [67]. Zakażenia u ludzi są wyjątkowo rzadko wywoływane przez *F. tularensis novicida*, a zakażenie spowodowane przez *F. tularensis mediaasiatica* nigdy nie zostało udokumentowane w literaturze medycznej [64].

Tularemia występuje w Polsce bardzo rzadko, a to wraz z niespecyficznymi objawami klinicznymi sprawia, że jest chorobą trudną do zdiagnozowania. W latach 1949–2009 w Polsce odnotowano łącznie 614 zachorowań na tularemię [67], w tym między 2005 a 2009 r. zarejestrowano tylko 15 potwierdzonych przypadków [70]. W 2018 r. zanotowano 16 zachorowań, a w 2019 r. udokumentowano ich 21. Najwięcej przypadków tularemii wykryto w województwie zachodniopomorskim [71, 72]. W ostatnich latach zaobserwowano większą wykrywalność tularemii u mieszkańców naszego kraju. W 2023 r. zarejestrowano 30 przypadków, w tym 24 wymagające hospitalizacji (80%), co stanowiło 0,08 zachorowań na 100 tys. mieszkańców. Pacjenci pochodzili przeważnie z obszarów województwa zachodniopomorskiego ($n = 14$), dolnośląskiego ($n = 5$), małopolskiego i mazowieckiego (po 3 zakażenia) oraz znacznie rzadziej z Wielkopolski, Śląska, Podlasia, Podkarpacia i Lubelszczyzny (po 1 przypadku) [73]. W Polsce jak dotąd odnotowano tylko 1 przypadek śmiertelny tularemii w 1983 r. [67].

Objawy kliniczne

Tularemia u ludzi może przyjmować różne formy klinicznie, w zależności od drogi проникnięcia patogenu. Na podstawie badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych określono następującą częstotliwość występowania poszczególnych odmian choroby u ludzi: postać wrzodząco-węzłowa (80%), węzłowa (15%), anginowa (<5%), płucna, trzewna i septyczna (3 ostatnie to bardzo rzadko występujące odmiany). Czasami zamiast bardziej rozbudowanej klasyfikacji, używa się prostszego, binarnego podziału na postać wrzodząco-węzłową (75% przypadków) i tyfoidalną (25%). Klasyczna klasyfikacja kliniczna polega na ocenie zajęcia przez infekcję skóry, błon śluzowych i węzłów chłonnych [65, 74]. Okres inkubacji choroby wynosi średnio 3–5 dni (maksymalnie do 2 tygodni) i pacjenci najczęściej skarżą się na grypopodobne objawy, takie jak: gorączka, dreszcze, złe samopoczucie, ból głowy, mięśni i stawów [63]. Następnie, w zależności od sposobu проникnięcia patogenu, rozwija się jedna z wyróżnionych postaci klinicznych choroby. W ciężkich przypadkach może wystąpić bezdech,

a także zapalenie płuc i źle rokująca sepsa [69]. Klebszce odpowiadają za przenoszenie odmiany wrzodząco-węzłowej i węzłowej [70]. Po wystąpieniu uogólnionych objawów wspólnych dla wszystkich typów choroby, 60% pacjentów spośród tych, którzy rozwinęli odmianę wrzodząco-węzłową, cierpi z powodu bolesnych zmian skórnych w miejscu проникnięcia patogenu. Zmiany te ulegają następnie owrzodzeniu [65]. Tularemia charakteryzuje się niskim wskaźnikiem śmiertelności – poniżej 1% w Eurazji i na poziomie 2–3% w Ameryce Północnej [69].

Diagnostyka

Szybkie skierowanie pacjenta na ścieżkę diagnozowania tularemii jest znacznie utrudnione przez niespecyficzne objawy choroby [69]. Do badania mikrobiologicznego wykorzystuje się m.in. aspiraty treści zapalnej, biopaty z węzłów chłonnych, zeszkrobiny ze zmian skórnych, próbki krwi, a pobieranie materiału powinno być przeprowadzone w warunkach 2 klasy bezpieczeństwa biologicznego [67]. W badaniach immunodiagnostycznych najczęściej stosowane są testy mikroaglutynacyjne i techniki immunofluorescencji pośredniej. W praktyce sięga się również po testy immunoenzymatyczne ELISA, a także test potwierdzenia Western-blot (immunoblotting) [1, 69]. Zarówno metoda aglutynacyjna, jak i ELISA są testami serologicznymi, które cechują się wysoką czułością i swoistością analityczną w diagnostyce tularemii [63]. W badaniu przeprowadzonym przez niemieckich naukowców w 2018 r. wykazano, że najbardziej miarodajne wyniki otrzymuje się w testach diagnostycznych przeprowadzonych ok. 3 tygodni po ekspozycji na patogen i 2 tygodni od wystąpienia objawów klinicznych [75]. Jest to związane z tym, że przeciwciała mogą być najwcześniej wykrywane w okresie 1–2 tygodni od pojawienia się objawów klinicznych, a ich szczyt jest osiągany po 3–4 tygodniach, po czym następuje stopniowy spadek. Miano przeciwciał może się jednak utrzymywać w organizmie człowieka przez miesiące, a nawet lata po pierwotnym zakażeniu [69]. Technika PCR również może być stosowana w rozpoznawaniu tularemii z wykorzystaniem płynów ustrojowych oraz biopłatów tkankowych [1].

Leczenie i profilaktyka

Pałeczka *F. tularensis* cechuje się naturalną opornością na antybiotyki β -laktamowe [69]. Natomiast skutecznymi antybiotykami w leczeniu tej choroby okazały się aminoglikozydy, takie jak: streptomycyna i gentamycyna [63]. Wprowadzenie efektywnych preparatów przeciwdrobnoustrojowych znacznie obniżyło śmiertelność z powodu tularemii, która przed erą antybiotyków wynosiła 5–60% (w przypadkach poważnych

nieleczonych objawów płucnych), a po wprowadzeniu antybiotyków znacząco spadła – do 2% [65].

W 1930 r. w dawnym Związku Radzieckim wprowadzono szczepionkę przeciwko tularemii. Badania wykazały jednak, że nie stanowi ona skutecznego zabezpieczenia przed zachorowaniem [66]. Obecnie nie ma żadnej licencjonowanej szczepionki przeciwko zakażeniom *F. tularensis*, choć prowadzone są badania kliniczne w celu znalezienia efektywnej ochrony przed tym patogenem [76]. Chociaż tularemia jest rzadko występującą chorobą, to nie powinno się jej bagatelizować. Po pierwsze, wskazuje się, że wraz z ociepleniem klimatu może nastąpić duży wzrost zachorowań. Po drugie, pałeczka tularemii znajduje się na 3 miejscu najgroźniejszych na świecie czynników mikrobiologicznych (po laseczce węgla i jadu kiełbasianego), które mogą być wykorzystywane w bioteroryzmie [66]. Już wniknięcie 10 komórek drobnoustroju może wywołać chorobę u człowieka [16]. *F. tularensis* jako broń biologiczna została już zastosowana w czasie II wojny światowej przez Japonię, Rosję i Niemcy [64].

Aby uniknąć ryzyka zakażenia pałeczką *F. tularensis*, w środowisku przyrodniczym, w którym występują kleszcze, należy nosić odzież ochronną, a także używać repelentów na odkryte powierzchnie skóry [11].

Podsumowanie

Czynniki etiologiczne chorób przenoszonych przez kleszcze są różnorodne. Ze względu na często niespecyficzne objawy kliniczne, w diagnostyce szczególną uwagę należy zwrócić na dokładne badanie lekarskie oraz odpowiednio dobrane badania laboratoryjne. Dokładny wywiad i badanie fizykalne mogą ujawnić ukłucie przez kleszcza, a analiza laboratoryjna zidentyfikować rodzaj patogenu. Choroby odkleszczowe niekiedy mogą przybierać cięższe formy, prowadzić do przetrwałych infekcji, a nawet śmierci żywiciela. Powinno się uświadamiać personel medyczny na problem opisanych chorób, które w większości stanowią tzw. *emerging diseases*, w celu jak najszybszego zastosowania leczenia. Może to pomóc uniknąć poważnych konsekwencji zdrowotnych dla pacjenta. Równie ważne jest równoczesne ulepszenie metod diagnostycznych, które pozwoliłyby pokonać ograniczenia technik obecnie wykorzystywanych w wykrywaniu omówionych w tej pracy czynników chorobotwórczych.

W celu zapobiegania chorobom odkleszczowym, szczególnie w grupach ryzyka, należy unikać ekspozycji na patogen. Szczególnie ze względu na fakt, że brak jest dostępnych szczepionek ochronnych na większość z opisanych chorób, ważną rolę profilaktyczną spełnia ochrona przed ukłuciami kleszczy. Pajęczaki te oprócz roli wektora, mogą stanowić także

rezerwuuar czynników powodujących chorobę. Trzeba jednak pamiętać o istnieniu innych źródeł zakażenia, do których należy np. kontakt ze zwierzętami. Kręgowce stanowią rezerwuuar opisanych chorób i dlatego nie powinny być lekceważone w działaniach profilaktycznych, szczególnie kiedy rola kleszczy w epidemiologii danego schorzenia pozostaje marginalna.

Podziękowania

Autorzy pracy składają serdeczne podziękowania dr hab. n. med. Małgorzacie Paul, Opiekunowi Koła Naukowego „Tropik”, Kierownikowi Pracowni Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu za cenne spostrzeżenia i sugestie podczas pisania niniejszej pracy.

Piśmiennictwo

1. Ismail N., Bloch K.C., McBride J.W.: Human ehrlichiosis and anaplasmosis. Clin Lab Med 2010; 30 (1): 261–292. doi:10.1016/j.cl.2009.10.004.
2. Rikihisa Y.: The tribe Ehrlichieae and ehrlichial diseases. Clin Microbiol Rev 1991; 4(3): 286–308. doi: 10.1128/cmr.4.3.286.
3. Kmieciak W., Ciszewski M., Szewczyk E.M.: Choroby odkleszczowe w Polsce – występowanie i trudności diagnostyczne. Medycyna pracy 2016; 67(1): 73–87.
4. Matei I.A., Estrada-Peña A., Cutler S.J. i in.: A review on the eco-epidemiology and clinical management of human granulocytic anaplasmosis and its agent in Europe. Parasit Vectors 2019; 12(1): 599. doi: 10.1186/s13071-019-3852-6.
5. Jahfari S., Colpan E.C., Fonville M. i in.: Circulation of four *Anaplasma phagocytophilum* ecotypes in Europe. Parasit Vectors 2014; 7: 365. doi: 10.1186/1756-3305-7-365.
6. Silaghi C., Skuballa J., Thiel C. i in.: The European hedgehog (*Erinaceus europaeus*) – a suitable reservoir for variants of *Anaplasma phagocytophilum*? Ticks Tick Borne Dis 2012; 3(1): 49–54. doi: 10.1016/j.ttbdis.2011.11.005.
7. Bakken J.S., Krueth J.K., Lund T. i in.: Exposure to deer blood may be a cause of human granulocytic ehrlichiosis. Clin Infect Dis 1996; 23(1): 198. doi: 10.1093/clinids/23.1.198. PMID: 8816164.
8. Brouqui P., Bacellar F., Baranton D. i in.: Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. Clin Microbiol Infect 2004; 10(12): 1108–1132. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.01019.x.
9. Horowitz H.W., Kilchevsky E., Haber S. i in.: Perinatal transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis. N Engl J Med 1998; 339(6): 375–378. doi: 10.1056/NEJM199808063390604. PMID: 9691104.
10. Townsend R.L., Moritz E.D., Fialkow L.B. i in.: Probable transfusion-transmission of *Anaplasma phagocytophilum* by leukoreduced platelets. Transfusion 2014; 54(11): 2828–2832. doi: 10.1111/trf.12675.
11. Hayes E.B.: Looking the other way: preventing vector-borne disease among travelers to the United States. Travel Med Infect Dis 2010; 8(5): 277–284. doi: 10.1016/j.tmaid.2010.07.006.
12. Stuenkel S.: Anaplasma phagocytophilum – the most widespread tick-borne infection in animals in Europe. Vet Res Commun 2007; 31(Suppl 1): 79–84. doi: 10.1007/s11259-007-0071-y.
13. Christova I., Schouls L., van de Pol I. i in.: High prevalence of granulocytic ehrlichiae and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* ticks from Bulgaria. J Clin Microbiol 2001; 39(11): 4172–4174. doi: 10.1128/JCM.39.11.4172-4174.2001.
14. Egyed L., Élő P., Sréter-Lancz Z. i in.: Seasonal activity and tick-borne pathogen infection rates of *Ixodes ricinus* ticks in Hungary. Ticks Tick Borne Dis 2012; 3(2): 90–94. doi: 10.1016/j.ttbdis.2012.01.002.

15. Rojko T., Ursic T., Avšič-Županc T. i in.: Seroprevalence of human anaplasmosis in Slovene forestry workers. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1078: 92–94. doi: 10.1196/annals.1374.012.
16. Bakken J.S., Dumler J.S.: Human granulocytic anaplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29(2): 341–355. doi:10.1016/j.idc.2015.02.007.
17. Dumler J.S.: The biological basis of severe outcomes in *Anaplasma phagocytophilum* infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012; 64 (1): 13–20. doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00909.x.
18. Chapman A.S., Bakken J.S., Folk S.M., i in.: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis – United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep* 2006; 5 (RR-4): 1–27.
19. Sanchez E., Vannier E., Wormser G.P. i in.: Diagnosis, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: A Review. *JAMA* 2016; 315(16): 1767–1777. doi:10.1001/jama.2016.2884.
20. Agüero-Rosenfeld M.E.: Diagnosis of human granulocytic ehrlichiosis: state of the art. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002; 2(4): 233–239. doi: 10.1089/153036602321653815.
21. Siński E.: Pasożytnicze pierwotniaki krwi potencjalnym zagrożeniem bezpieczeństwa krwiodawstwa w świetle doniesień prezentowanych na konferencji „Aktualne problemy dotyczące czynników zakaźnych przenoszonych przez krew” (10 marca 2017 r., Warszawa). *J Transf Med* 2017; 10(2): 67–72.
22. Krause P.J.: Human babesiosis. *Int J Parasitol* 2019; 49(2): 165–174. doi: 10.1016/j.ijpara.2018.11.007.
23. Gray J.S., Estrada-Peña A., Zintl A.: Vectors of babesiosis. *Annu Rev Entomol* 2019; 64(1): 149–165. doi: 10.1146/annurev-ento-011118-111932.
24. Mosqueda J., Olvera-Ramirez A., Aguilar-Tipacamu G. i in.: Current advances in detection and treatment of babesiosis. *Curr Med Chem* 2012; 19(10): 1504–1518. doi: 10.2174/092986712799828355.
25. Fiecek B., Matławska M., Gołąb E. i in.: Ryzyko transmisji chorób zakaźnych przenoszonych przez kleszcze poprzez transfuzję krwi. *Post Mikrobiol* 2020; 59(2): 129–137. doi: 10.21307/PM-2020.59.2.010.
26. Gubernot D.M., Lucey C.T., Lee K.C. i in.: *Babesia* infection through blood transfusions: reports received by the US Food and Drug Administration, 1997–2007. *Clin Infect Dis* 2009; 48(1): 25–30. doi: 10.1086/595010.
27. Szymczak J., Syta A., Tólkacz K. i in.: Babeszjoza – nowe wyzwanie w transfuzjologii? *J Transf Med* 2017; 10(3): 90–98.
28. Villatoro T., Karp J.K.: Transfusion – transmitted babesiosis. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 143(1): 130–134. doi: 10.5858/arpa.2017-0250-RS.
29. Jalovecka M., Sojka D., Ascencio M. i in.: *Babesia* life cycle – when phylogeny meets biology. *Trends Parasitol* 2019; 35(5): 356–368. doi: 10.1016/j.pt.2019.01.007.
30. Ayoub A.L., Hackner S.G., Prittie J.: Clinical management of canine babesiosis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2010; 20 (1): 77–89. doi: 10.1111/j.1476-4431.2009.00489.x.
31. Ueti M.W., Johnson W.C., Kappmeyer L.S. i in.: Comparative analysis of gene expression between *Babesia bovis* blood stages and kinetes allowed by improved genome annotation. *Int J Parasitol* 2021; 51(2–3): 123–136. doi: 10.1016/j.ijpara.2020.08.006.
32. Homer M.J., Aguilar-Delfin I., Telford S.R. i in.: Babesiosis. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(3): 451–469. doi: 10.1128/CMR.13.3.451.
33. Gajda P., Rustecka P., Kalicki B.: Human babesiosis – a little-known tick-borne disease. *Pediatr Med Rodz* 2015; 11(1): 75–82. doi: 10.15557/PIMR.2015.0006.
34. Haselbarth K., Tenter A.M., Brade V. i in.: First case of human babesiosis in Germany – clinical presentation and molecular characterisation of the pathogen. *Int J Med Microbiol* 2007; 297(3): 197–204. doi: 10.1016/j.ijmm.2007.01.002.
35. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Communicable disease threats report. Babesiosis – United Kingdom 2020. Week 32, 2–8 August 2020, p. 5. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Communicable-disease-threats-report-08-aug-2020.pdf> (do-step: 27.02.2025).
36. Ord R.L., Lobo C.A.: Human babesiosis: pathogens, prevalence, diagnosis and treatment. *Curr Clin Microbiol Rep* 2015; 2(4): 173–181. doi: 10.1007/s40588-015-0025-z.
37. Wójcik-Fatla A., Zając V., Sawczyn A. i in.: *Babesia* spp. in questing ticks from eastern Poland: prevalence and species diversity. *Parasitol Res* 2015; 114(8): 3111–3116. doi: 10.1007/s00436-015-4529-5.
38. Welc-Faleciak R., Pawełczyk A., Radkowski M. i in.: First report of two asymptomatic cases of human infection with *Babesia microti* (Franca, 1910) in Poland. *Ann Agric Environ Med* 2015; 22(1): 51–54. doi: 10.5604/12321966.1141394.
39. Humiczewska M., Kuźna-Grygiel W.: Przypadek importowanej ludzkiej babesiozy. *Wiad Parazytol* 1997; 43(2): 227–229.
40. Krause P.J., Gewurz B.E., Hill D. i in.: Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2008; 46(3): 370–376. doi: 10.1086/525852.
41. Gorenflot A., Moubri K., Precigout E. i in.: Human babesiosis. *Ann Trop Med Parasitol* 1998; 92(4): 489–501. doi: 10.1080/00034989859465.
42. Vannier E.G., Diuk-Wasser M.A., Mamoun B.C. i in.: Babesiosis. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29(2): 357–370. doi: 10.1016/j.idc.2015.02.008.
43. Krause P.J., Auwaerter P.G., Bannuru R.R. i in.: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA): 2020 Guideline on diagnosis and management of babesiosis. *Clin Infect Dis* 2021; 72(2): e49–e64. doi:10.1093/cid/ciaa1216.
44. Vial H.J., Gorenflot A.: Chemotherapy against babesiosis. *Vet Parasitol* 2006; 138(1–2): 147–160. doi: 10.1016/j.vetpar.2006.01.048.
45. Tylewska-Wierzbowska S.: Bartonellozy – nowe zagrożenie dla zdrowia człowieka. *Nowa Klinika* 2004; 11(7–8): 750–752.
46. Cheslock M.A., Embers M.E.: Human bartonellosis: an underappreciated public health problem? *Trop Med Infect Dis* 2019; 4(2): 69. doi: 10.3390/tropicalmed4020069.
47. Sytykiewicz H., Karbowiak G., Werszko J. i in.: Molecular screening for *Bartonella henselae* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato co-existence within *Ixodes ricinus* populations in central and eastern parts of Poland. *Ann Agric Environ Med* 2012; 19(3): 451–456.
48. Welc-Faleciak R.: Współczesna wiedza o zakażeniach wywołanych przez pałeczki *Bartonella*. *Przegl Epidemiol* 2009; 63: 11–17.
49. Guz K., Doroszkiewicz W.: Biologia, ekologia i chorobotwórczość pałeczek z rodzaju *Bartonella*. *Post. Mikrobiol* 2009; 48(1): 43–54.
50. Sowula K., Składzień J., Szaleniec J. i in.: Otolaryngological symptoms in patients treated for tick-borne diseases. *Otolaryngol Pol* 2018; 72(1): 30–34. doi: 10.5604/01.3001.0011.5948.
51. Podsiadły E., Karbowiak G., Tylewska-Wierzbowska S.: Presence of *Bartonella* spp. in *Ixodidae* ticks. *Clin Microbiol Infect* 2009; Suppl 2: 120–121. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02196.x.
52. Levytka V.A., Mushinsky A.B., Zubrikova D. i in.: Detection of pathogens in ixodid ticks collected from animals and vegetation in five regions of Ukraine. *Ticks Tick Borne Dis* 2021; 12(1): 101586. doi: 10.1016/j.ttbdis.2020.101586.
53. Podsiadły E., Chmielewski T., Marczak R. i in.: *Bartonella henselae* in the human environment in Poland. *Scand J Infect Dis* 2007; 39(11–12): 956–962. doi: 10.1080/00365540701449385.
54. Fiecek B., Chmielewski T., Tylewska-Wierzbowska S.: Zakażenia *Bartonella* spp. ze szczególnym uwzględnieniem chorób oczu. *Post Mikrobiol* 2012; 51(1): 47–53.
55. Chmielewski T., Kuśmierczyk M., Fiecek B. i in.: Tick-borne pathogens *Bartonella* spp., *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Coxiella burnetii* and *Rickettsia* spp. may trigger endocarditis. *Adv Clin Med* 2019; 28(7): 937–943. doi: 10.17219/acem/94159.
56. Angelakis E., Billeter S.A., Breitschwerdt E.B. i in.: Potential for tick-borne bartonellosis. *Emerg Infect Dis* 2010; 16(3): 385–391. doi: 10.3201/eid1603.091685.
57. Angelakis E., Pulcini C., Raoult D.: Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by *Bartonella henselae* after tick bite. *Clin Infect Dis* 2010; 50(4): 549–551. doi: 10.1086/650172.
58. Fiecek B., Chmielewski T., Lewandowska G. i in.: Characteristics of *Bartonella* spp. infections in Poland in the years 2009–2012 identified in the laboratory of National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene. *Przegl Epidemiol* 2013; 67(4): 637–640, 725–727.

59. Brouqui P., Raoult D.: Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(1): 177–207. doi: 10.1128/CMR.14.1.177-207.2001.
60. Gourié F., Fenollar F., Patrice J.Y. i in.: Use of shell-vial cell culture assay for isolation of bacteria from clinical specimens: 13 years of experience. *J Clin Microbiol* 2005; 43(10). doi: 10.1128/JCM.43.10.4993-5002.2005.
61. Okaro U., Addisu A., Casanas B. i in.: *Bartonella* species, an emerging cause of blood-culture-negative endocarditis. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30(3): 709–746. doi: 10.1128/CMR.00013-17.
62. Vayssier-Taussat M., Moutailler S., Michelet L. i in.: Next generation sequencing uncovers unexpected bacterial pathogens in ticks in western Europe. *PLoS One* 2013; 8(11): e81439. doi: 10.1371/journal.pone.0081439.
63. Imbimbo C., Karrer U., Wittwer M. i in.: Tularemia in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis*, 2020; 39(12): e435–e438. doi: 10.1097/INF.0000000000002932.
64. Yeni D.K., Büyüç F., Ashraf A. i in.: Tularemia: A re-emerging tick-borne infectious disease. *Folia Microbiol (Praha)* 2021; 66(1): 1–14. doi: 10.1007/s12223-020-00827-z.
65. Nigrovic L.E., Wingerter S.L.: Tularemia. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22(3): 489–504. doi: 10.1016/j.idc.2008.03.004.
66. Mierzyńska D., Hermanowska-Szpakowicz T.: Tularemia jako potencjalna broń bioterrorystów. *Medycyna Pracy* 2002; 53(3): 279–281.
67. Kłapeć T., Cholewa A.: Tularemia – wciąż groźna zoonoza. *Med Ogólna Nauki Zdr* 2011; 17(3): 155–160.
68. Świtaj K., Olszyńska-Krowicka M., Żarnowska-Prymek H. i in.: Tularaemia after tick exposure – typical presentation of rare disease misdiagnosed as atypical presentation of common diseases: a case report. *Cases J* 2009; 2: 7954. doi: 10.4076/1757-1626-2-7954.
69. Maurin M.: *Francisella tularensis*, tularemia and serological diagnosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 512090. doi: 10.3389/fcimb.2020.512090.
70. Moniuszko A., Pancewicz S., Czupryna P. i in.: Postać węzłowa tularemii po pokłuciu przez stawonogi – opis przypadków. *Przegl Epidemiol* 2010; 64: 73–75.
71. Czarkowski M.P., Cielebąk E., Kondej B. i in.: Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2018 roku. Warszawa: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwdemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic; 2019. 1–168.
72. Czarkowski M.P., Niewęglowska A., Szmulik-Misiurek K. i in.: Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2019 roku. Warszawa: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwdemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic; 2020. 1–168.
73. Czarkowski M.P., Wielgosz U.: Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2023 roku. Warszawa: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny – Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwdemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic; 2024. 1–176.
74. Potz-Biedermann C., Schwendemann L., Schröppel K. i in.: Ulceroglandular tularemia. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(10): 806–808. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07670.x.
75. Jacob D., Barduhn A., Tappe D. i in.: Outbreak of tularemia in a group of hunters in Germany in 2018 – Kinetics of antibody and cytokine responses. *Microorganisms* 2020; 8(11): 1645. doi: 10.3390/microorganisms8111645.
76. Mulligan M.J., Stapleton J.T., Keitel W.A. i in.: Tularemia vaccine: safety, reactogenicity, “Take” skin reactions, and antibody responses following vaccination with a new lot of the *Francisella tularensis* live vaccine strain – a phase 2 randomized clinical trial. *Vaccine* 2017; 35(36): 4730–4737. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.024.
77. Dennis D.T., Inglesby T.V., Henderson D.A. i in.: Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001; 285(21): 2763–2773. doi: 10.1001/jama.285.21.2763.

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

Marta Szczygiel
83501@student.ump.edu.pl
