

Choroby odkleszczowe w aspekcie bezpiecznego krwiodawstwa

Tick borne diseases in the context of blood safety

Ryszard Pogłód¹, Aleksandra Rosiek¹, Edward Siński², Magdalena Łętowska¹

¹Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii

²Zakład Parazytologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski

Streszczenie

Obserwowany w Polsce znaczny wzrost częstości zachorowań na przenoszoną przez kleszcze boreliozę z Lyme (BL), a także możliwość przeniesienia z krwią tej i innych chorób odkleszczowych (TBD) budzą obawy transfuzjologów o bezpieczeństwo krwi i jej składników. Wątpliwości dotyczą kwalifikacji do oddania krwi zarówno dawców ukąszonych przez kleszcze, jak i osób, które przebyły poszczególne TBD. Ryzyko przeniesienia z krwią czynników zakaźnych wywołujących TBD jest zróżnicowane. Przepisy krwiodawstwa w Polsce normują postępowanie z dawcami tylko w przypadku niektórych TBD. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy głównie na temat BL, w mniejszym zaś zakresie babeszjozy, anaplazmozy i kleszczowego zapalenia mózgu, przy uwzględnieniu zarówno ryzyka ich przeniesienia z krwią, jak i szerszego kontekstu diagnostyczno-klinicznego. Uwzględniono także znaczenie zakażeń wielogatunkowych. Podkreślono zarówno znaczenie realnej oceny ryzyka przeniesienia choroby drogą transfuzji, jak i potrzebę unikania w miarę możliwości zachowań nadmiernie restrykcyjnych, prowadzących do nieuzasadnionej eliminacji krwiodawców.

Słowa kluczowe: choroby przenoszone przez kleszcze, borelioza, babeszjoza, anaplazmoza, kleszczowe zapalenie mózgu, zakażenia wielogatunkowe (koinfekcje)

J. Transf. Med. 2011; 1: 4–22

Summary

A significant increase in the Lyme disease (BL) incidence in our country and the possibility of BL and other tick borne diseases (TBDs) transmission with blood has raised concern about the safety of blood and its components. They cover both the qualification for blood donation after a tick bite and after any TBD. The risk of any TBD transmission with blood is varied. The rules regulating blood donations in Poland apply only to donors with some TBDs. Our paper presents the current state of knowledge mainly on BL and, to a lesser extent, on three other TBDs i.e. babesiosis, anaplasmosis as well as tick-borne encephalitis, not only in terms of transmission risk with blood but also in a broader context of diagnosis and clinical disease course. The importance of multispecies infections (coinfections) is also taken into account. There is the need to maintain a balance between excessively restrictive approach that eliminates blood donors and consideration of the real risk of disease transmission with blood.

Key words: tick borne diseases, Lyme disease, babesiosis, anaplasmosis, tick borne encephalitis, multispecies infections (coinfections)

J. Transf. Med. 2011; 1: 4–22

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. prof. nadzw. IHIT Ryszard Pogłód, Zakład Transfuzjologii IHIT, ul. I. Gandhi 14, 02–776 Warszawa, e-mail: ryszardpoglod@ihit.waw.pl

Wstęp

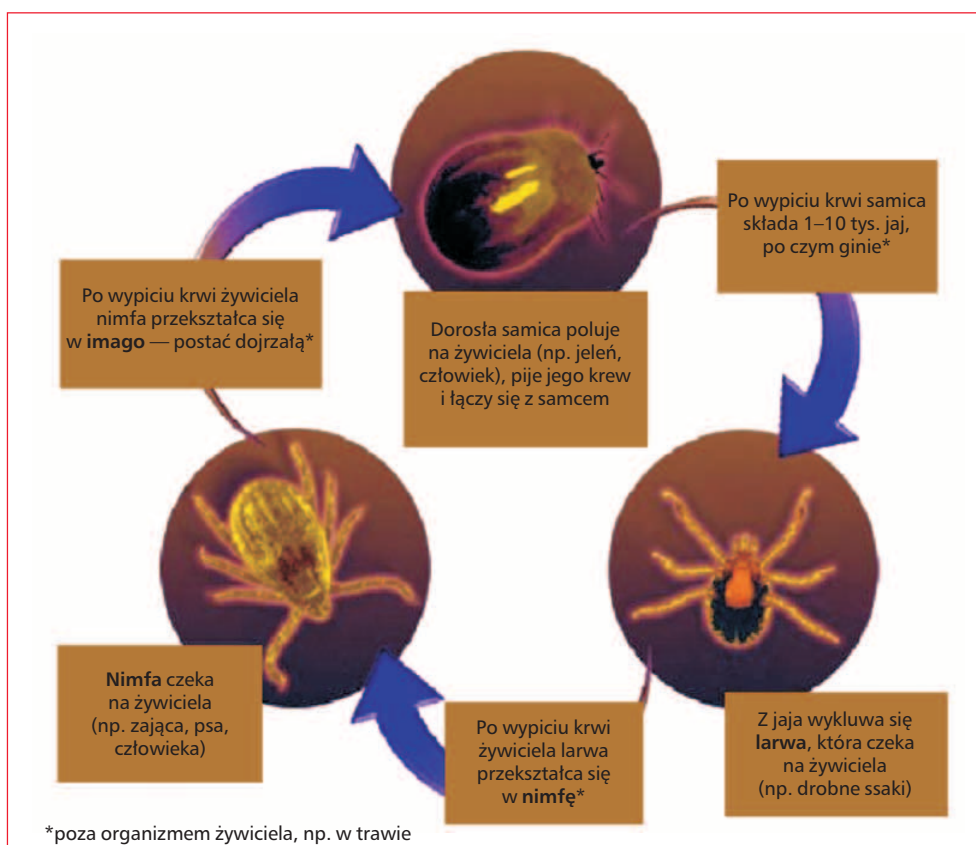
Zakaźne patogeny przenoszone z krwią przez kleszcze (*Ixodidae*) są przyczyną chorób odkleszczowych (TBD, *tick borne diseases*). Choroby te mają znaczenie dla krwiolecznictwa z powodu potencjalnego ryzyka, jakie stwarzają dla bezpieczeństwa przetoczeń krwi. W TBD, takich jak anaplazmoza (AP), babeszjoza (BB), patogeny bytują w elementach upostaciowanych krwi, w innych zaś, na przykład w boreliozie z Lyme (BL), wykazują tropizm do innych komórek ustroju [1–6]. Lepsze zrozumienie epidemiologii, biologii oraz metod leczenia tej grupy chorób jest konieczne dla oceny ryzyka przeniesienia zakażenia drogą przetoczenia krwi i jej składników.

W ocenie znaczenia TBD w aspekcie krwiodawstwa i krwiolecznictwa należy uwzględnić wiele aspektów, w tym ocenę ryzyka zakażenia TBD po ukąszeniu przez kleszcza, możliwość zarażenia się jednocześnie wieloma patogenami (koinfekcje), ustalenie kryteriów dopuszczenia krwiodawcy do oddawania krwi po przebyciu TBD oraz właściwą

interpretację badań dodatkowych, zwłaszcza serologicznych. Istotna jest również ocena wpływu procesów preparatyki krwi, przechowywania składników krwi i inaktywacji patogenów w składnikach krwi na zmniejszenie ryzyka przeniesienia zakażenia TBD drogą przetoczenia krwi i jej składników.

Ogólna charakterystyka epidemiologiczna chorób odkleszczowych

Kleszcze są wektorami chorób wywoływanych przez wirusy, bakterie, riketsje i pierwotniaki [1, 7, 8]. Najwięcej TBD przenosi kleszcz pospolity *Ixodes ricinus* [8, 9]. Jest on odpowiedzialny za transmisję patogenów około 20 chorób, wśród nich *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi* s.l.), wirusa kleszczowego zapalenia mózgu, *Anaplasma phagocytophilum* (*A. phagocytophilum*), a także *Babesia* spp. Kleszcz pospolity należy do trójżywicielowych; każda jego postać rozwojowa przed przekształceniem w następną musi ssać krew innego żywiciela (ryc. 1). Środowisko, w którym bytują kleszcze, jest rozległe i obejmuje wiele biotopów



Rycina 1. Cykl rozwojowy kleszcza

Figure 1. Life cycle of the tick

lasów mieszanych, umiarkowanie wilgotnych, w tym również parki miejskie [8, 9].

W ostatnim 20-leciu doszło do znaczącego wzrostu częstości kontaktów ludzi z kleszczami. Ocieplenie klimatu oraz szerokie stosowanie środków owadobójczych, zmieniające skład biocenoz, wpłynęły na wydłużenie okresu aktywności kleszczy, który obecnie trwa od marca do listopada, z zaznaczonymi dwoma szczytami aktywności: wiosennym i jesiennym. Z drugiej zaś strony, wzrost popularności rekreacji na terenach leśnych i zwiększona mobilność społeczeństwa przyczyniły się do zwiększenia ekspozycji ludzi na kleszcze. Zjawiska te doprowadziły do znacznego rozszerzania się obszarów występowania patogenów odpowiedzialnych za wzrost zachorowań na TBD [2, 8–10].

Ogólną charakterystykę omawianych w tej pracy czterech TBD przedstawiono w tabeli 1. Choro-

by te są zasadniczo rozpoznawane dopiero od drugiej połowy i ostatnich dekad ubiegłego wieku [9]. Do najważniejszych pod względem liczby zakażeń TBD w naszym kraju należy BL, dużo mniejsze znaczenie epidemiologiczne ma kleszczowe zapalenie mózgu (KZM), natomiast częstość występowania BB i AP jest dotychczas marginalna (dane Epimeld publikowane przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, www.pzh.gov.pl). Zakażenia te jednak zaczynają być rozpoznawane jako koinfekcje, głównie z BL [9].

Przepisy w krajach nieeuropejskich narzucają różne okresy dyskwalifikacji. Do zarażenia kleszczy patogenami TBD dochodzi w wyniku ich żerowania na organizmach drobnych gryzoni. Następnie drobnoustroje bytują, w zależności od rodzaju, w różnych odcinkach przewodu pokarmowego kleszcza, na przykład w śliniankach w przypadku pa-

Tabela 1. Charakterystyka poszczególnych chorób odkleszczowych z uwzględnieniem ich przenoszenia ze składnikami krwi

Table 1. Characteristics of particular tick borne diseases in the context of their transmission in blood components

Charakterystyka	Choroba odkleszczowa (TBD)			
	Borelioza	Babeszjoza	Anaplazmoza	Kleszczowe zapalenie mózgu (KZM)
Patogen	<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Babesia microti</i>	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<i>Flaviviridae</i>
Rodzaj patogenu	Bakteria/krętek	Pierwotniak	α -proteobacteria	Wirus (arbowirusy)
Wektor w Polsce	Kleszcz <i>Ixodes ricinus</i>	Kleszcz <i>Ixodes ricinus</i>	Kleszcz <i>Ixodes ricinus</i>	Kleszcz <i>Ixodes ricinus</i>
Okres wylęgania	3–30 dni	1–6 tyg.	6–21 dni	1–2 tyg.
Tropizm patogenu	Białka macierzy pozakomórkowej; komórki różnych tkanek i narządów (śródbłonna, nabłonna, neurogleju)	Krwinka czerwona	Granulocyt obojętnochłonny	Neurony i inne komórki ośrodkowego układu nerwowego
Bezobjawowy/skąpobjawowy przebieg	Możliwy	Możliwy	Możliwy	Możliwy
Znaczenie epidemiologiczne	Najczęstsza TBD w Polsce	Bardzo rzadka	Bardzo rzadka	Druga co do częstości TBD w Polsce
Częstość zachorowań w Polsce	10 313 zachorowań/rok (2009)	Opisany jeden przypadek koinfekcji	Opisanych kilka przypadków koinfekcji	316 zachorowań/rok (2008)
Transmisja z krwią u ludzi	Nieudowodniona*	Udowodniona	Udowodniona	Udowodniona
Koinfekcje	Stwierdzone	Stwierdzone	Stwierdzone	Stwierdzone
Przepisy regulujące oddawanie krwi	Brak regulacji#	Dożywotnia dyskwalifikacja po przechorowaniu	Brak regulacji	Roczna dyskwalifikacja po szczepieniu przeciw KZM wykonanemu z powodu ekspozycji na zakażenie

*Opisano transmisję zakażenia z krwią u zwierząt oraz przeżycie krętka w składnikach krwi; #przepisy w krajach nieeuropejskich narzucają różne okresy dyskwalifikacji

togenów BB i KZM bądź w uchyłkach jelita śródkiowego w przypadku *Borrelia burgdorferi* [11, 12]. Kleszcze są bezwzględnie pasożytami: larwy, nimfy i postaci dojrzałe (samice i samce) żywią się krwią kręgowców stałocieplnych. Uproszczony cykl rozwojowy kleszcza przedstawiono na rycinie 1. Każde ze stadiów rozwojowych kleszcza pomiędzy kolejnymi linieniami przyjmuje pokarm, wprowadzając wraz ze śliną patogeny TBD do ustroju żywiciela. Możliwe jest również przekazywanie patogenów TBD z wymiocinami kleszcza [2, 9, 13].

W zakażeniach wywoływanych przez kleszcze istnieje kilka wspólnych elementów, takich jak: endemiczność oraz sezonowość zachorowań, uświadomione lub nieuświadomione przez człowieka ukąszenie kleszcza, faza obecności drobnoustroju we krwi (istotna z punktu widzenia transmisji choroby z krwią), łagodny bądź bezobjawowy przebieg choroby u części zakażonych osób i związany z tym brak świadomości przebycia TBD. Zakażenie na ogół przebiega całkowicie bezobjawowo, a u większości objawowych chorych na TBD występują niespecyficzne objawy grypopodobne z gorączką. Rozwinięciu się TBD po ukąszeniu przez kleszcza i ciężkiemu przebiegowi choroby sprzyjają stany zaburzonej odporności ustroju [1–5, 9, 13, 14].

Kleszcze a ryzyko transmisji chorób odkleszczowych u ludzi

Ocena ryzyka zakażenia człowieka po jednorazowym ukąszeniu przez kleszcza jest bardzo trudna. Wiadomo, że stopień zakażenia populacji kleszczy krętkami *Borrelia* może się znacznie różnić nawet na sąsiadujących ze sobą obszarach. Dodatkowo ukąszenie człowieka przez zakażonego kleszcza nie musi automatycznie powodować przeniesienia zakażenia [2]. W ocenie realnego zagrożenia wystąpienia TBD po ukąszeniu przez kleszcza należy brać pod uwagę kilka czynników, które mają istotne znaczenie patogenetyczne, mogą również rzutować na pewne zachowania profilaktyczne.

Przede wszystkim nie każde ukąszenie kleszcza jest odczuwane i rozpoznawane przez człowieka. Ślina kleszcza zawiera substancje znieczulające, które sprawiają, że jego ukąszenie nie powoduje bólu. Kleszcz, o różnych rozmiarach w zależności od stadium rozwojowego, może pić krew od kilku do kilkunastu dni do całkowitego nasycenia i często jego obecność na skórze nie zostaje dostrzeżona przez człowieka [1, 2, 11]. W związku z tym aż 75% chorych na BL, 63% chorych na BB i 32% chorych na AP nie przypomina sobie ukąszenia przez kleszcze [1, 2, 9, 13]. Zasadnicze znaczenie dla sku-

teczności zakażenia TBD ma długość okresu żerowania kleszcza na skórze człowieka. Dla skutecznego przeniesienia *B. burgdorferi* kleszcz musi pozostać na skórze żywiciela przez 48–72 godziny (niektórzy przyjmują krótszy czas kontaktu), natomiast w przypadku *A. phagocytophilum* okres ten jest krótszy i nie przekracza 24 godzin [1, 15, 16]. Uważa się, że aby doszło do zakażenia, konieczne jest pełne usadowienie się kleszcza w skórze, a także skuteczne przejście zarazka z miejsca bytowania w organizmie kleszcza do układu krwionośnego człowieka. Dłuższy okres kontaktu, konieczny do skutecznego zakażenia krętkami *B. burgdorferi* s.l., jest warunkowany dłuższą drogą zarazka z jelita kleszcza do skóry osoby zakażanej. W przewodzie pokarmowym kleszcza do pobranej krwi przedostają się krętki, które następnie najczęściej w odruchu wymiotnym są przekazywane do rany w skórze żywiciela [1, 2, 11–13]. Natomiast w przypadku umiejscowienia patogenu, na przykład w śliniankach kleszcza (BB, KZM), jego droga do skóry osoby infekowanej jest znacznie krótsza.

Wywiad dotyczący samego ukąszenia przez kleszcza ma więc w konsekwencji drugoplanowe znaczenie. W zasadzie kleszcz przenoszący skutecznie zakażenie na człowieka to taki kleszcz, który pozostał niezauważony, ponieważ kleszcz dostrzeżony i usunięty pozostaje zwykle na skórze zbyt krótko, aby przenieść zakażenie. Do szybszego zakażenia dochodzi natomiast w przypadku ukąszenia przez nimfę [9, 13, 15]. Należy ponadto pamiętać, że niektóre TBD w części przypadków mogą przebiegać bezobjawowo lub prawie bezobjawowo. Oddanie krwi przez bezobjawowego dawcę krwi w fazie bakteriemii lub spirochetemii może spowodować nieświadome przeniesienie zakażenia z krwią i ten właśnie okres jest niezwykle istotny z punktu widzenia krwiodawstwa.

Ogromne znaczenie ma wreszcie określenie momentu dopuszczenia krwiodawcy do oddawania krwi po wyleczeniu TBD. Niebezpieczeństwo zakażenia istnieje w przypadku utrzymywania się przewlekłej fazy choroby z możliwym wysiewem patogenu w okresie zaostrzeń. Udowodniono je w przypadku BB [1, 5–7]. Poglądy dotyczące możliwości istnienia przewlekłego zakażenia w przypadku BL, głoszone przez pewną część lekarzy, zostaną omówione w części szczegółowej pracy.

Ogólna profilaktyka TBD obejmuje działania zapobiegające ukąszeniu kleszcza. Szczepienia stosuje się jedynie w przypadku KZM [17, 18]. Używana przez pewien czas w Stanach Zjednoczonych szczepionka przeciw BL została wycofana z powodu nieustalonej skuteczności i obaw o działania niepo-

żądane; dotychczas nie wyprodukowano nowej [1, 9]. Zagadnienie profilaktyki przeciwdziałającej rozwojowi zakażenia po ukąszeniu przez kleszcza, jak również odsunięcie osoby ukąszonej od oddawania krwi, zostaną omówione w kontekście BL.

Z powodu znacznej różnorodności TBD pod względem cech etiologicznych, epidemiologicznych, kliniczno-laboratoryjnych, jak również ryzyka zakażenia i przeniesienia z krwią, każda z czterech TBD zostanie omówiona oddzielnie.

Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna poszczególnych TBD

Borelioza z Lyme

Określenie „Borelioza z Lyme” (choroba z Lyme, krętkowica kleszczowa) pochodzi od nazwy miejscowości Old Lyme w Stanach Zjednoczonych, gdzie w 1975 roku zaobserwowano przypadki niewyjaśnionego zapalenia stawów u dzieci z rumieniem skórny po ukąszeniu przez kleszcze. W 1982 roku Willy Burgdorfer wyizolował z kleszczy krętki *I. dammini* — czynnik etiologiczny BL, nazwany później *Borrelia burgdorferi* [1, 12].

Sytuacja epidemiologiczna

Chorobę wywołują bakterie Gram-ujemne z rzędu *Spirochetales* (krętki), rodzaju *Borrelia* [12, 13]. Udział poszczególnych gatunków w etiologii BL różni się w zależności od położenia geograficznego [9, 13]. W Europie chorobę najczęściej wywołują krętki *B. burgdorferi* s.l., *B. garini* i *B. afzeli*, natomiast w Stanach Zjednoczonych krętka *B. burgdorferi* s.s. [9]. Do dzisiaj poznano 11 genogatunków *Borrelia* [13, 19, 20]. Zróżnicowanie gatunkowe obrazu klinicznego choroby [13, 20]. Głównym rezerwuarem większości gatunków *Borrelia* występujących w Europie są wolno żyjące gryzonie [21], ale ich żywicielami mogą być ptaki i inne gatunki ssaków, w tym również człowiek. Ludzie ulegają zakażeniu krętkami *Borrelia* przenoszonymi przez kleszcze (nimfy i samice) z rodzaju *Ixodes* [9, 12].

Borelioza z Lyme jest najczęstszą chorobą odkleszczową na półkuli północnej. Obserwuje się stały wzrost zachorowań [9]. Według statystyk amerykańskiego *Center for Disease Control and Prevention* (www.cdc.gov) w latach 1992–2006 zarejestrowano ponad 250 000 nowych zachorowań na BL w Stanach Zjednoczonych; ostatnio podawana liczba zachorowań sięga około 20 000 rocznie. W Europie rejestruje się około 85 000 przypadków rocznie z wyraźnie zaznaczonymi różnicami geograficznymi w częstości jej występowania (www.euro.who.int). W Polsce zacho-

rowania na BL są rejestrowane przez Państwowy Zakład Higieny (Epimeld: www.pzh.gov.pl). Pod względem epidemiologicznym można zaobserwować dwa zjawiska. Pierwszym jest bardzo duży, ponad 13-krotny wzrost zachorowań, z 784 przypadków zarejestrowanych w 1997 roku do 10 313 przypadków w 2009 roku. Dane te mogą być jednak znacznie zaniżone. Drugim zjawiskiem epidemiologicznym jest zacieranie się obszarów endemicznego występowania choroby [10]. Ryzyko zakażenia jest związane przede wszystkim z nasileniem występowania zakażonych kleszczy na określonym obszarze. Odsetek kleszczy *I. ricinus* zakażonych krętkami *B. burgdorferi* waha się w Polsce w zależności od regionu od kilku do ponad 50% badanej populacji i jest zależny w dużej mierze od zmieniających się czynników środowiskowych [8, 22, 23]. Jakkolwiek uprzednio największe zagrożenie epidemiologiczne dotyczyło północno-wschodnich obszarów Polski, obecnie w zasadzie cały obszar kraju można uważać za teren endemiczny dla BL, czego dowodzi obecność przeciwciał przeciw *B. burgdorferi* u około 12% badanej populacji naszego kraju, bez większych różnic między poszczególnymi regionami [10].

Wykazanie przeciwciał dla *B. burgdorferi* u zdrowych ludzi w teście immunoenzymatycznym (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) świadczy o kontakcie z bakterią i możliwości bezobjawowego przebycia zakażenia. Na przykład, ludność Islandii nie jest w ogóle narażona na kontakt z kleszczami *I. ricinus* i pozostaje seronegatywna wobec antygenów *Borrelia* [24].

Narażenie na zakażenie BL jest zdecydowanie większe u osób stale eksponowanych na kontakt z kleszczami, czyli głównie przebywających w środowiskach leśnych. Obecność przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* we krwi wykazano u 43,4% pracowników leśnych w rejonie Białowieży [25] i 67% w Karkonoszach [26]. Rolnicy są mniej narażeni na zakażenie BL niż pracownicy leśnictwa. Seropozytywność w teście ELISA wykazano u 38,6% pracowników leśnych i 28,1% rolników z Lubelszczyzny [27]. Widoczna jest także pewna sezonowość zakażeń, zgodna z cyklem biologicznej aktywności wektora, gdyż na ogół występowanie przeciwciał klasy IgM jest częstsze jesienią (wrzesień) niż na wiosnę [9, 10, 25].

Badania nad występowaniem zakażenia krętkami *Borrelia* wśród krwiodawców

W Styrii w Austrii stwierdzono seropozytywność u 7,7% krwiodawców [28], a w niektórych regionach Niemiec wahała się ona w zakresie 5,5%–7,2% [29, 30]. W części badań autorów niemieckich zwracano uwagę nie tylko na obecność przeciwciał prze-

ciw *B. burgdorferi*, ale także na występowanie aktywnej choroby u dawców. Na przykład, w Hamburgu 7,2% krwiodawców było reaktywnych w teście przesiewowym [29], ale tylko w 37% przypadków uzyskano potwierdzenie, więc rzeczywista częstość seropozytywności wyniosła 2,7%. Następnie 25 z 27 dawców pozytywnych przebadano klinicznie i nie wykazano u nich objawów choroby, a badania moczu wszystkich podejrzanych dawców metodą reakcji łańcuchowa polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) nie wykazały DNA *Borrelia* spp. W rejonie Würzburga początkowa częstość seropozytywności dawców określana testem ELISA wyniosła 5,5%, a po weryfikacji metodą immunoblotingu — 2,7% [30]. U 9 spośród 13 dawców w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono żadnych objawów choroby, a tylko jeden z dawców pamiętających ukąszenie kleszcza zauważył u siebie rumień wędrujący [30]. W żadnym z badań nie stwierdzono u dawców objawów choroby. Z kolei w badaniu Schmidta i wsp. na 3157 przebadanych dawców 87 wykazywało obecność przeciwciał IgG; 47 spośród nich zostało przebadanych klinicznie i jedynie u 13 można było stwierdzić objawy zajęcia skóry, układu nerwowego czy stawów [31]. We wspomnianych polskich badaniach wykazano obecność przeciwciał przeciw *B. burgdorferi* u 12% krwiodawców [10].

W dużej mierze podważa to zasadność przeprowadzania u krwiodawców badań przesiewowych w postaci ich jednorazowego oznaczenia, gdyż nie wykrywają przypadków aktywnej choroby stwarzającej zagrożenie przeniesienia patogenu z krwią [1, 2, 32].

Obraz kliniczny boreliozy z Lyme: symptomatologia, przebieg choroby i badania laboratoryjne

Borelioza z Lyme jest chorobą przewlekłą, wielonarządową o bardzo zróżnicowanym obrazie klinicznym. Zakażenie może być bezobjawowe albo ujawnić się jedynie w postaci rumienia wędrującego, może jednak również wystąpić w postaci rozsianej z zajęciem wielu narządów i tkanek. Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie przynajmniej jednego z następujących objawów: rumienia wędrującego, boreliozowego chłoniaka limfocytowego skóry, zapalenia stawów, mięśnia sercowego i neuroboreliozy, przy jednoczesnym stwierdzeniu obecności przeciwciał skierowanych przeciwko białkom powierzchniowym *B. burgdorferi*. Okres wylegania choroby wynosi 1–4 tygodni, chociaż niekiedy objawy mogą wystąpić już po 3 dniach [1, 2]. Rumień wędrujący stwierdza się u 30–50% chorych, nie jest więc on stałym objawem zakażenia. Jeżeli nie zostanie podjęte leczenie antybiotykiem, postać zlo-

kalizowana może przejść w postać rozsianą i występują objawy wtórne [1, 2, 11, 33].

Przebieg choroby został raczej sztucznie podzielony na 3 okresy: choroby wczesnej zlokalizowanej, wczesnej rozsianej i późnej. Progresa choroby poprzez wszystkie te okresy nie jest jednak nieuchronna, nawet jeśli nie zostanie zastosowane odpowiednie leczenie. Z drugiej strony, niektórzy chorzy mogą przejawiać objawy choroby późnej, nie przypominając sobie okresów poprzedzających. Prawdopodobnie prowadzone leczenie od początku choroby zazwyczaj nie dopuszcza do rozwinięcia się objawów późnych [1, 2].

Okres I, czyli wczesnego umiejscowionego zakażenia, trwa 3–40 dni po ukąszeniu przez zakażonego kleszcza. Występują ograniczone zmiany skórne o typie rumienia wędrującego lub rzadko tak zwane chłoniaki limfocytarne skóry. Ich obecność świadczy o migracji krętek w skórze [33, 34]. W tym okresie zakażona osoba może zgłaszać dolegliwości grypopodobne: bóle głowy, uogólnione bóle stawów, powiększenie węzłów chłonnych, bóle kostno-stawowe, zaburzenia snu i pamięci [1, 2].

Okres II, czyli wczesnego uogólnienia choroby, występuje od kilku tygodni do kilku miesięcy po początkowym zakażeniu i jest skutkiem rozsięwu krętka z krwią i chłonką do bardziej odległych miejsc ustroju. Krętki *Borrelia* spp. wykazują tropizm do wielu narządów i tkanek, zwłaszcza skóry, układu nerwowego, serca i stawów [1–3]. Objawy kliniczne w danym okresie choroby zależą od tego, który narząd jest zajęty i jaka jest rozległość jego uszkodzenia. Pacjenci mogą demonstrować objawy grypopodobne czy uogólnione bóle mięśniowe bądź też objawy z poszczególnych zajętych narządów [1–3].

Okres III, tak zwana postać późna, obejmuje przetrwałe zakażenie, trwające od roku do kilku lat od zakażenia. W okresie tym występują zmiany skórne w postaci przewlekłego zanikowego zapalenia skóry dystalnych części kończyn oraz destrukcyjne zmiany zapalne stawów, przewlekłe zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych z przewlekłymi zespołami neurologicznymi i psychicznymi [1, 2]. Jest to zwykle trudna pod względem diagnostycznym i terapeutycznym postać boreliozy. Najwięcej kontrowersji budzi tak zwana przewlekła postać choroby. Uważa się, że skuteczna antybiotykoterapia prowadzi do wyleczenia BL i nie ma fazy przewlekłej choroby, a długo utrzymujące się objawy, głównie ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), tworzące tak zwany zespół poboreliozowy (*post boreliosis syndrome*), są powodowane innymi chorobami, nie ma więc wskazań do długotrwałego podawania antybiotyków [35, 36]. Obserwowane

objawy mogą być też związane z nowym zakażeniem krętkiem *Borrelia* [37].

Rozpoznanie każdej postaci BL (poza rumieniem wędrującym, czyli postacią wczesną, kiedy jeszcze nie są wytwarzane przeciwciała) polega na stwierdzeniu obecności objawów klinicznych choroby oraz wykryciu u chorego swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko białkom powierzchniowym OSP (*outer space protein*) *B. burgdorferi*, czyli tak zwanym antygenom flagelarnym. Białka te wykazują wysoki polimorfizm i są silnymi immunogenami, aktywującymi układ odpornościowy zakażonej osoby [13, 19]. Zmienność antygenowa białek utrudnia diagnostykę serologiczną, rzutuje na obraz kliniczny, może mieć wpływ na leczenie, stwarza również trudności w opracowaniu szczepionki. Zalecana diagnostyka serologiczna jest zawsze dwuetapowa [1, 2]. Zawsze zaczyna się od testu najczulszego (a tym samym najmniej swoistego), potem zaś potwierdza się testami o wyższej swoistości. A zatem najpierw wykonuje się test immunofluorescencji pośredniej (IFA, *immunofluorescent assay*), który jest najbardziej czuły, bądź test ELISA. W przypadku wyniku dodatniego lub wątpliwego jego weryfikację przeprowadza się przy użyciu bardziej swoistych badań drugiego etapu, czyli testów potwierdzenia, takich jak *Western blot* [3, 9, 38].

Do wyników badań laboratoryjnych, a zwłaszcza serologicznych, w przypadku BL należy podchodzić z dużą rezerwą. Wspomniany test ELISA daje dodatkowo wyniki tylko u 10–30% chorych, więc jego przydatność jako testu przesiewowego jest ograniczona. Pewniejszym sposobem potwierdzenia boreliozy jest badanie za pomocą testu *Western-blot* w klasach IgG i IgM. Wykrywa ono chorobę u 40–60% chorych, zdarzają się jednak błędne, fałszywie dodatnie wyniki testów. Przyczyną takich wyników może być reakcja krzyżowa na antygeny innych patogenów: krętków, wirusa Epsteina-Barr, cytomegalowirusa czy wirusa opryszczki pospolitej, a także niektóre choroby z autoagresji [1, 2, 8, 32].

Należy też podkreślić, że stężenie przeciwciał nie koreluje z przebiegiem zakażenia. Jako pierwsze, po 3–4 tygodniach od zakażenia, pojawiają się przeciwciała IgM, które największe stężenie osiągają po 6–8 tygodniach, a następnie ulegają stopniowemu obniżeniu. Jednak niekiedy przeciwciała IgM mogą utrzymywać się przez wiele miesięcy lub wystąpić ponownie w późnym okresie choroby. Przeciwciała IgG są wykrywane około 4–6 tygodni od zakażenia, ich szczytowe stężenie obserwuje się po około 4–6 miesiącach, a wysokie miano może się utrzymywać przez wiele lat, szczególnie w obecności zmian w OUN [3, 9].

Nawet w niewątpliwych przypadkach stwierdzenia obecności krętków w organizmie obserwowano niskie lub zerowe miano przeciwciał [38]. Z kolei dodatkowo wyniki badania przeciwciał mogą się utrzymywać długo po zakończeniu leczenia, nawet do końca życia chorego [1, 2]. Swoiste przeciwciała są wykrywane także u zdrowych osób, co może świadczyć o bezobjawowym przebiegu choroby lub o przebyciu zakażenia w przeszłości. Obecność samych przeciwciał, bez objawów zakażenia, nie może być wskazaniem do leczenia [1, 2, 39]. Badania serologiczne służą potwierdzeniu rozpoznania choroby, a nie ocenie skuteczności leczenia, i nie dokumentują wyleczenia zakażenia [39]. Przeciwciała IgM pojawiają się już po okresie krążącej spirochetemii, a więc metodami serologicznymi nie można wykryć choroby w okresie, w którym możliwa jest jej transmisja z krwią [2, 9, 11, 32].

Za najbardziej swoiste uważa się badanie PCR, metoda ta nie powinna być jednak wykorzystywana w rutynowej diagnostyce ze względu na niedostateczną standaryzację w diagnozowaniu zakażeń występujących na terenie Polski. Badanie PCR nie jest szeroko stosowane; PCR umożliwia bowiem wykrycie DNA *B. burgdorferi*, nie różnicując jednak, czy pochodzi z żywych czy martwych krętków, a więc dodatni wynik nie oznacza obecności aktywnego, wymagającego leczenia zakażenia. Poza tym dużą przeszkodę stanowi koszt tego badania [1, 2, 9, 13, 39].

Boreliozę z Lyme można też diagnozować na podstawie bezpośredniego rozmazu krwi (tylko w okresie spirochetemii) lub hodowli. Należy tutaj zaznaczyć, że wyhodowanie *Borrelia* z krwi czy materiału tkankowego jest bardzo trudne i pracochłonne i chociaż stanowi bezpośredni dowód zakażenia, może także być obarczone możliwością uzyskania fałszywego wyniku [1, 9, 39].

Należy podkreślić, że obok wspomnianych trudności w interpretacji badań laboratoryjnych, bardzo istotny wpływ na nierozpoznanie bądź mylenie BL z innymi schorzeniami mają wybitny polimorfizm objawów oraz dość często obserwowany skąpoobjawowy przebieg choroby. Nie bez powodu BL jest nazywana „wielkim imitatorem” czy „chorobą o wielu twarzach”.

Kontrowersje kliniczne dotyczące boreliozy z Lyme

W obecnym podejściu lekarskim do BL są widoczne dwa dość rozbieżne stanowiska dotyczące częstości występowania choroby, jej klinicznego przebiegu, prowadzenia skutecznej antybiotykoterapii oraz występowania tak zwanej przewlekłej fazy choroby. Rzutują one również na profilaktykę choroby.

Zdecydowana większość lekarzy stosuje się do wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (IDSA, *Infectious Diseases Society of America*). Lekarze ci stosują krótkie, przeważnie miesięczne leczenie BL antybiotykiem, uznają wyleczalność choroby, czyli eradykację *B. burgdorferi* po odpowiedniej antybiotykoterapii, nie stosują wielolekowej i przewlekłej antybiotykoterapii, nie przekraczają rutynowych dawek antybiotyków oraz negują istnienie fazy przewlekłej choroby [35, 40]. Podobne stanowisko zajmuje Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiCHZ) w swych rekomendacjach z 2008 roku [39]. Stojąc na tym stanowisku, należy uznać, że zakończenie antybiotykoterapii prowadzi do eradykacji krętków i po wyleczeniu chorego na BL jego krew powinna być już bezpieczna.

Odrębne stanowisko zajmuje grupa lekarzy z *International Lyme and Associated Diseases Society* (ILADS) skupionych wokół Burrascano, którzy, traktując BL jako ciężką chorobę układową, zalecają długotrwałą antybiotykoterapię, niekiedy w postaci leczenia skojarzonego kilkoma antybiotykami oraz uznają istnienie przewlekłej BL z obecnością postaci nieaktywnych krętków [41, 42]. Niektóre obserwacje sugerują, że *B. burgdorferi* nie wytwarza endospor, ale w niesprzyjających warunkach może tworzyć różne formy morfologiczne, w tym postaci sferoidalne, postaci L (bez ściany komórkowej), cysty lub formy granularne. Grupa ILADS podkreśla możliwość przechodzenia postaci „uśpionych” krętków w aktywne [43–47]. Postaci nieaktywne krętków nie są wrażliwe na rutynowo stosowane antybiotyki, w związku z czym uzasadnia się łączenie kilku antybiotyków tak, aby ich spektrum objęło wszystkie postaci *B. burgdorferi*. Istotną kwestią sporną jest istnienie przewlekłej postaci BL. Lekarze z ILADS przyjmują następujące kryteria rozpoznania przewlekłej BL: przynajmniej roczny przebieg choroby, obecność poważnych zmian neurologicznych lub stawowych, przetrwanie aktywnej postaci infekcji mimo antybiotykoterapii. Ponadto uważają oni, że w fazie przewlekłej BL dochodzi do znacznej supresji układu immunologicznego, czego wyznacznikiem może być zmniejszenie liczby komórek NK (*natural killer*) wykazujących ekspresję CD57 i sugerują, że oznaczanie liczby komórek CD57+ może służyć do oznaczania aktywności choroby [41]. Stanowisko grupy ILADS, zwłaszcza w części dotyczącej istnienia przewlekłej fazy choroby, zostało poddane zdecydowanej krytyce przez panel naukowców IDSA w 2007 roku [35].

Opinie te są o tyle istotne z punktu widzenia transfuzjologii, że chorzy z postacią przewlekłą cho-

roby również mogliby mieć okresowo aktywne krętki we krwi, a więc stanowiliby potencjalne zagrożenie dla krwiodawstwa. Obawy te zostały uwzględnione w przepisach niektórych banków krwi w Stanach Zjednoczonych, w których przewlekła BL stanowi dożywotnie przeciwwskazanie do oddawania krwi.

Zagrożenie przeniesienia krętków *Borrelia spp.* przez krew w poszczególnych okresach choroby

Z punktu widzenia transfuzjologii istotne znaczenie dla transmisji choroby z krwią ma okres obecności krętków we krwi, czyli spirochetemii. Jednym z patogenetycznych czynników, które powodują zarówno zdolność do rozsiewu oraz przetrwania zakażenia, jest ich zdolność do łączenia się z różnymi komórkami [1]. Po ukąszeniu kleszcza krętki rozprzestrzeniają się w macierzy pozakomórkowej skóry [1, 11]. Antygeny flagelarne krętków wiążą się z niektórymi receptorami integrynowymi, obecnymi zarówno w niektórych nieupostaciowanych elementach białek macierzy pozakomórkowej (m.in. w kolagenie), jak i na elementach upostaciowanych. Konstelacje białek OSP mogą zmieniać ten tropizm. Po namnożeniu w skórze, już po 2 dniach krętki mogą się przedostać do odległych miejsc ustroju [34]. Istotnym miejscem namnażania krętków *Borrelia* jest również śródbłonek. Poza białkami macierzy komórkowej, komórkami śródbłonna i nabłonka krętki wykazują tropizm do innych komórek, w tym fibroblastów, komórek neurogleju i komórek Schwanna. Bakterie te przechodzą barierę krew–mózg. Z punktu widzenia transfuzjologii istotny może być fakt, że krętki mogą się łączyć także z płytkami krwi [1, 9, 13, 48]. Związanie z płytkami krwi mogłoby sprzyjać zarówno hematogennemu rozsiewowi krętka, jak i niszczeniu krwinek płytkowych, z następowym rozwojem małopłytkowości [48, 49]. Nie znalazło to jednak potwierdzenia w doświadczeniach na zwierzętach, a w późniejszych doniesieniach pracę Ballarda i wsp. [49] oceniono krytycznie [50].

Po namnożeniu w śródbłonku bakterie są uwalniane do krwi, a u chorego pojawiają się objawy ogólne, zwłaszcza gorączka. Do ustąpienia objawów dochodzi, gdy organizm zaczyna produkować swoiste przeciwciała przeciw białkom OSP i eliminuje bakterie z krwiobiegu [1–3]. W opinii większości autorów spirochetemia w przebiegu BL i innych chorób krętkowych (kiły, leptospirozy, boreliozy) występuje we wczesnych fazach choroby [1–3, 9, 51, 52], ale poglądy dotyczące związku spirochetemii z gorączką są już rozbieżne. Stwierdzono, że znaczna (sięgająca 2/3) część zakażonych osób, u których w posiewach krwi wyhodowano krętka, może nie mieć gorączki

[1]. Natomiast Schwarzová i wsp. wykazali obecność spirochetemii w rozmazie krwi obwodowej u 70% chorych w gorączkowej fazie choroby [53]. W zależności od szczepu *B. burgdorferi*, szczyt spirochetemii jest osiągany po 7–10 dniach od ukąszenia kleszcza [54], ale krętki można hodować z krwi ludzkiej do 6 tygodni po ukąszeniu [55, 56].

Wormser i wsp. [56] wykazali spirochetemię u 43,7% spośród 213 nieleczonych pacjentów z rumieniem wędrującym. Zaobserwowali też, że chory ze spirochetemią w większym stopniu demonstrowali objawy ogólne choroby niż tacy, u których nie stwierdzono obecności krętków we krwi. Chory ci mogli także mieć kilka rumieni. Z drugiej jednak strony, u 22,9% chorych z rumieniem, ale bez objawów ogólnych, również stwierdzano dodatni posiew krwi. Faza spirochetemii trwała ponad 2 tygodnie od pojawienia się zmiany skórnej. Autorzy nie stwierdzili natomiast związku spirochetemii z czasem trwania i wielkością rumienia [56]. Zauważono, że współistnienie drugiej infekcji odkleszczowej może wydłużać czas trwania spirochetemii [9] oraz że już w fazie spirochetemii może dochodzić do szybkiego zajęcia OUN [57].

Oddanie krwi przez dawcę będącego w tym okresie choroby może więc stwarzać realne zagrożenie przeniesieniem zakażenia przez przetoczoną krew. Jednak ze względu na to, że krwiopochodnemu rozsiewowi krętków u części chorych towarzyszą objawy grypopodobne z gorączką, ryzyko pobrania krwi od objawowego dawcy jest niewielkie przy przestrzeganiu obowiązujących przepisów, zalecających dyskwalifikację osób demonstrujących objawy choroby gorączkowej [1]. Należy przy tym podkreślić, że sezon zakażeń grypowych i grypopodobnych nie pokrywa się z sezonem zachorowań na TBD, co dodatkowo może skłaniać lekarza do wzięcia pod uwagę możliwości zakażenia TBD [9]. Ponadto obecność zmian skórnych (rumień wędrujący) w badaniu przedmiotowym stanowi dodatkowy czynnik dyskwalifikujący krwiodawcę. Niektóre amerykańskie banki krwi, zwłaszcza na terenach endemicznych BL, zalecają badanie dawcy na obecność rumienia [1, 30, 57]. Następnym etapem kwalifikacji dawcy polegającym na badaniu stężenia hemoglobiny czy morfologii krwi niestety niewiele wnosi w przypadku BL, gdyż w chorobie tej nie występują znaczące zmiany w zakresie tego badania. Badanie morfologii krwi jest bardziej przydatne w innych typach TBD, takich jak na przykład BB czy AP, którym towarzyszą ewidentne zmiany we krwi [2–7].

Reasumując, znaczące ryzyko pobrania krwi zakażonej krętkiem istnieje zasadniczo tylko u dawców, którzy przechodzą BL bezobjawowo.

Ryzyko przeniesienia krętków *Borrelia* spp. drogą przetaczania krwi w świetle dotychczasowej wiedzy

Przy uwzględnieniu zakaźności innych patogenów przenoszonych przez kleszcze oraz możliwości transmisji z krwią innych krętkowic (kiła) może się to wydać zaskakujące, ale dotychczas nie udowodniono u ludzi przeniesienia *Borrelia* spp. drogą krwi [1, 9, 58].

Böhme i wsp. w badaniu biorców, którzy otrzymali krew od dawców z obecnymi przeciwciałami przeciw *Borrelia* spp. we krwi stwierdzili, że żaden biorca nie zachorował na tę chorobę [30]. Gerber i wsp. [59] badali ryzyko nabycia BL lub BB, u chorych po operacjach kardiologicznych, poddanych maszynowym transfuzjom koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) i koncentratu krwinek płytkowych (KKP). Oceniali obecność przeciwciał przeciw *Borrelia* i pierwotniakowi *Babesia* spp. w próbkach krwi pobranych przed zabiegiem i 6 tygodni po jego wykonaniu. U żadnego chorego, który otrzymał krew, nie stwierdzono BL ani klinicznie ani w badaniach serologicznych, natomiast u jednego chorego, któremu przetoczono 5 jednostek KKCz, wystąpiła BB. Weiland i wsp. zauważyli, że niektórzy dawcy zarażeni *Borrelia* mogą nie być dyskwalifikowani przez procedury selekcji dawców. Jednak w badaniu krwi 14 biorców, którzy otrzymali krew od dawcy chorego na BL, nie wykazano ani objawów klinicznych choroby, ani konwersji serologicznej [60]. Retrospektywna analiza przypadku zakażenia dawcy zarówno przez *B. burgdorferi*, jak i *B. microti* wykazała, że u biorcy krwi wystąpiła objawowa BB, natomiast nie stwierdzono BL [61].

Nie oznacza to oczywiście, że krętki *Borrelia* spp. nie mogą być przenoszone z krwią. W przeglądzie literatury nie napotkano na nowsze prace dotyczące tego zagadnienia, a większość cytowanych wyżej badań nad transmisją *B. burgdorferi* z krwią pochodzi z lat 90. XX wieku. Obserwowano okołoporodowe przeniesienie *Borrelia* z matki na dziecko, prawdopodobnie w następstwie zakażenia przełożysłkowego [62].

W bardziej aktualnych badaniach na zwierzętach wykazano jednak możliwość przeniesienia *B. burgdorferi* z krwią [55]. Mysiom z różnym poziomem odporności przetaczano krew od myszy zarażonej krętkiem *Borrelia*. Do zakażenia dochodziło w zbliżonym, dochodzącym do 50%, odsetku zarówno u myszy z niedoborem odporności, jak i immunokompetentnych. Jedną z przyczyn niewykrywania BL po transfuzjach krwi może być nieobecność istotnego wyznacznika diagnostycznego, rumienia wędrującego, po dożylnym wszczepieniu krętków, co może prowadzić do przeoczenia choroby [54].

Należy też wziąć pod uwagę, że niektóre objawy, które mogą wystąpić u biorcy po transfuzji, są na tyle niecharakterystyczne, że nie kojarzy się ich z BL i w konsekwencji mogą prowadzić do nierozpoznania choroby. Ponadto część biorców otrzymuje transfuzję krwi znajdując się w bardzo ciężkim stanie ogólnym i umiera przed rozwinięciem się pełnoobjawowej choroby. Niektórzy chorzy poddawani transfuzjom otrzymują z powodu współistniejących zakażeń antybiotyki, które mogą się okazać bakteriobójcze dla przetoczonego z krwią krętka i nie dopuścić do rozwinięcia się BL.

Poza możliwością nieświadomego pobrania zakażonej krwi, czynnikiem niezmiernie istotnym dla transmisji krętków *Borrelia* drogą transfuzji jest możliwość ich przeżycia we krwi lub jej składnikach (KKCz, osocze) przechowywanych we właściwym zakresie temperatur, czyli zależnie od rodzaju składnika, odpowiednio w lodówce lub zamrażarce. Nadelman i wsp. [63] zaobserwowali, że w przeciwieństwie do krętka bladego, który źle znosi niskie temperatury, krętka *Borrelia* dodawane w różnych rozcieńczeniach do pojemników z KKCz przeżywały przechowywanie w lodówce. Żywe krętka znajdowano w KKCz nawet po 6 tygodniach przechowywania [63]. W podobnym doświadczeniu Johnsona i wsp. [64] wszczepiano *B. burgdorferi* w różnych stężeniach do pojemników z krwią, przechowywano w 4°C i następnie hodowano. Obecność bakterii kontrolowano w różnych odstępach czasowych i stwierdzono, że krętek *Borrelia* może przeżyć w temperaturze 4°C przez 48 dni. W pracy Badona i wsp. [65] wprowadzano krętka do KKCz i osocza świeżo mrożonego (FFP, *fresh frozen plasma*) w stężeniu 3000 bakterii/ml, a do KKP — 200 bakterii/ml. Wykazano, że *B. burgdorferi* przeżyła w KKCz przechowanym w temperaturze 4°C i FFP przechowywanym w temperaturze niższej niż -18°C przez 45 dni, a w KKP 6 dni. Możliwe jest zatem przeżycie krętków *Borrelia* w przechowywanych składnikach krwi pochodzących od dawcy będącego w fazie spirochetemii [65].

W świetle aktualnej wiedzy żadne postępowanie nie prowadzi do zmniejszenia liczby krętków znajdujących się w pobranej, już zakażonej krwi [1]. W doświadczeniu Gabitzsch i wsp. na myszach już zawartość 22 krętków w 1 ml krwi umożliwiała przeniesienie zakażenia z jednego zwierzęcia na drugie [55].

Krętka *Borrelia* nie są związane z elementami upostaciowanymi krwi, więc usuwanie leukocytów nie wpływa na zmniejszenie ich liczby. Ponadto ani napromienianie, ani aktualnie stosowane metody inaktywacji patogenów nie umożliwiają skutecznej eliminacji krętków z krwi [1].

Istniejące wytyczne w sprawie oddawania krwi u osób z boreliozą z Lyme

W Polsce, podobnie jak w Unii Europejskiej, przepisy regulujące krwiodawstwo nie uwzględniają BL [66]. W Stanach Zjednoczonych BL jest najczęstszą chorobą odkleszczową i aktualnie stanowisko Amerykańskiego Czerwonego Krzyża przedstawione w wytycznych z 2009 roku przewiduje w przypadku przechorowania BL indywidualną konsultację z lekarzem, chociaż jeszcze w 2005 roku było bardziej restrykcyjne i zalecało dyskwalifikację dawcy na rok po przechorowaniu i leczeniu antybiotykiem (www.redcross.org). Przepisy *Food and Drug Administration* wykluczają oddawanie krwi przez chorych na BL w fazie przewlekłej, a w stosunku do osób wyleczonych zalecają roczną dyskwalifikację od zakończenia antybiotykoterapii [55]. Większość amerykańskich stanowych banków krwi, których zasady dyskwalifikacji dawców są dostępne na stronach internetowych, na przykład:

- www.utmb.edu/bb/TS_FAQ.htm, *University of Texas*,
- www.psbcc.org/home/index.htm, *Pouget Sound* w stanie Waszyngton,
- www.savannahredcross.org/blood_eligibility.asp, *Savannah Blood Center*
- www.redcross.org/northernohio, bank krwi w Północnym Ohio

stosują roczną dyskwalifikację po przechorowaniu BL i zakończeniu leczenia antybiotykiem. Chorzy przewlekle są dyskwalifikowani dożywotnio. Z kolei banki krwi w stanie Nowy Jork (live.nybloodcenter.org/index.jsp) zajmują stanowisko, że w przypadku potwierdzonej BL bezobjawowej nie można oddawać krwi aż do zakończenia leczenia. Natomiast jeżeli w przebiegu choroby leczonej lub nieleczonej wystąpią jej objawy, dawcę należy zdyskwalifikować na 6 miesięcy. Najbardziej liberalne stanowisko zajmuje Australijski Czerwony Krzyż (www.transfusion.com.au), który dopuszcza oddawanie krwi już 2 tygodnie po zakończeniu leczenia choroby antybiotykiem.

Profilaktyka transmisji *Borrelia* spp. z krwią. Postępowanie z osobami ukąszonymi przez kleszcze

Nie każdy kleszcz przenosi chorobę, nie ma więc potrzeby wykonywania badań, jeżeli u osoby ukąszonej przez kleszcza nie występują żadne dolegliwości. Podejrzenie zakażenia BL może budzić rumień o średnicy powyżej 5 cm [39], który należy różnicować z odczynem uczuleniowym na ślinę kleszcza. Na zakażenie BL lub inną TBD może również wskazywać pojawienie się w okresie około tygo-

dnia od ukąszenia objawów grypopodobnych, takich jak bóle głowy, podwyższona temperatura, dreszcze, bóle mięśni czy wzmożona męczliwość [1–3, 13, 39].

W przypadku ukąszenia przez kleszcza nie jest konieczne wykonywanie testów serologicznych ani leczenie antybiotykiem. Zagrożenie infekcją wzrasta, jeśli kleszcz pozostawał w skórze co najmniej 36 godzin oraz w przypadku wielokrotnego pokąsania przez kleszcze [3, 9]. W takim wypadku, jeśli nie upłynęły jeszcze 72 godziny, a ukąszenie miało miejsce na obszarze dużego ryzyka epidemiologicznego, czyli gdzie co najmniej 20% kleszczy jest zakażonych *B. burgdorferi*, można podać pojedynczą prewencyjną dawkę 200 mg doksocykliny [67]. Kandydatami do takiej profilaktyki mogłyby być też osoby o obniżonej odporności, w tym niemowlęta, małe dzieci oraz kobiety ciężarne. Polskie rekomendacje zalecają jednodniową profilaktykę doksycykliną tylko w przypadku mnogiego pokąsania przez kleszcze podczas pobytu w rejonie endemicznym osoby dorosłej pochodzącej spoza tego terenu. Nie wiadomo, na ile skuteczna jest taka profilaktyka u dzieci [38]. Wykazano, że profilaktyka doksycykliną jest postępowaniem skutecznym, ale przypominającym działanie „na ślepo”, gdyż, aby uchronić jednego ukąszonego przed rozwinięciem się BL, prawie 50% ukąszonych otrzymuje antybiotyk niepotrzebnie [67, 68].

W przeciwieństwie do prezentowanych wyżej opinii, lekarze zgrupowani w ILADS stoją na stanowisku, że już kilkugodzinne przytwierdzenie kleszcza do skóry wystarcza do przeniesienia patogenu, wyrażają pogląd, że podjęcie leczenia przeciw boreliozowemu powinno nastąpić już przy wysokim ryzyku zakażenia, czyli jeśli doszło do ukąszenia na terenie endemicznym, kleszcz tkwił w skórze przez kilka godzin, był wypełniony krwią i nie został usunięty w całości. Bezpośrednio po takim obciążonym ryzykiem ukąszeniu zaleca się pełną 28-dniową kurację antybiotykiem [41, 42].

W ocenie realnego ryzyka należy podkreślić, że nie ma obecnie podstaw, aby każde ukąszenie przez kleszcza stanowiło powód dyskwalifikacji krwiodawcy. W zasadzie cała Polska jest obszarem endemicznym BL [10]. Ukąszenie nie oznacza zakażenia, i odwrotnie, można ulec zakażeniu, nie uświadamiając sobie, że doszło do ukąszenia przez kleszcza, a zwłaszcza przez trudno zauważalną małą nimfę. Ryzyko infekcji jest niewielkie w przypadku krótkiego przebywania kleszcza w skórze, dlatego tak ważne jest jego szybkie i umiejętne usunięcie [1, 2, 9, 15, 39]. Natomiast w niektórych przypadkach większego prawdopodobieństwa zakażenia, czyli dłuższego żerowania kleszcza, obecności wyraźnego odczynu skórniego po ukąszeniu oraz przebywa-

nia na terenie endemicznym, można rozważyć czasowe odsunięcie dawcy i zlecić mu samoobserwację w kierunku wystąpienia rumienia wędrującego lub objawów ogólnych przez pewien czas, na przykład przez miesiąc. Profilaktyczne stosowanie antybiotykoterapii po ukąszeniu przez kleszcza jest przedmiotem kontrowersji [2].

Badanie kwalifikacyjne dawcy może pomóc w wyłączeniu chorych z objawową postacią BL w niedługim czasie po zakażeniu, czyli w okresie obecności objawów ogólnych podobnych do spotykanych w każdej infekcji gorączkowej (dyskwalifikacja na 2 tygodnie po zakończeniu infekcji) bądź w przypadku wykrycia dość charakterystycznego rumienia wędrującego. Badanie kwalifikacyjne dawcy nie umożliwia jednak eliminacji dawców bezobjawowych. Wprowadzenie masowych badań dawców na obecność przeciwciał we krwi nie jest celowe wobec trudności interpretacji tych testów i niemożności jednoznacznego potwierdzenia ustąpienia zakaźności chorego. Istnieją również zastrzeżenia co do jednoznaczności oznaczeń w PCR [9, 39]. Z kolei profilaktyka w postaci odsunięcia od donacji osoby ukąszonej przez kleszcza na terenach endemicznych spowodowałaby, według danych ze Stanów Zjednoczonych, wyeliminowanie około 9% krwiodawców w okresie trwającej co najmniej pół roku aktywności kleszczy, co doprowadziłoby do znacznego zmniejszenia zapasów krwi [1].

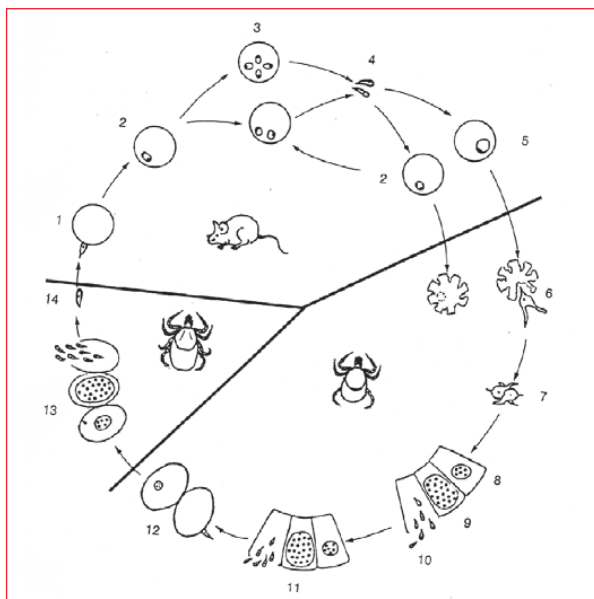
Zdecydowana większość lekarzy wyraża opinię, że prawidłowe leczenie antybiotykiem jest skuteczne i prowadzi do eradykacji krętka oraz eliminuje zakaźność chorego. A zatem chory z rozpoznaną BL, po pewnym czasie od zakończenia skutecznej antybiotykoterapii, mógłby już być dawcą krwi. Kwestią otwartą pozostaje, czy przyjęty na przykład w niektórych ośrodkach krwiodawstwa w Stanach Zjednoczonych przeważnie roczny okres odroczenia po antybiotykoterapii nie jest zbyt długi. Być może wystarczyłby okres kilku miesięcy, biorąc pod uwagę, że zalecana rutynowa antybiotykoterapia nie trwa dłużej niż miesiąc.

Babeszjoza

Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna

Babeszjoza występująca u ludzi jest znana w Europie od 1957 roku [9]. W przeciwieństwie do BL, BB ma minimalne znaczenie epidemiologiczne w Polsce. Udowodniono jednak przeniesienie zakażenia *Babesia* spp. z krwią i jej składnikami, co może mieć istotne znaczenie dla bezpieczeństwa krwiodawstwa i krwiolecznictwa.

Już na początku lat 80. XX wieku pojawiły się pierwsze doniesienia o możliwych infekcjach drogą



Rycina 2. Schemat cyklu rozwojowego *Babesia* spp.: 1 — inwazyjny sporozoit, 2 — schizont wewnątrz erytrocytu, 3 — podział na dwa lub cztery merozoity (krzyż maltański), 4 — merozoity, 5 — gamont, 6 — gamety, 7 — kopulacja gamet, 8 — zygota wewnątrz komórki jelita kleszcza, 9 — sporogonia w komórkach jelita kleszcza, 10 — kinety, 11 — podział w komórkach różnych tkanek, 12 — kinety wnikające do komórek gruczołów ślinowych kleszcza, 13 — podział w komórkach gruczołów ślinowych, 14 — uwalniane sporozoity [wg Siński, Karbowski. Wiad. Parazytol. 1995; 41: 321–327]

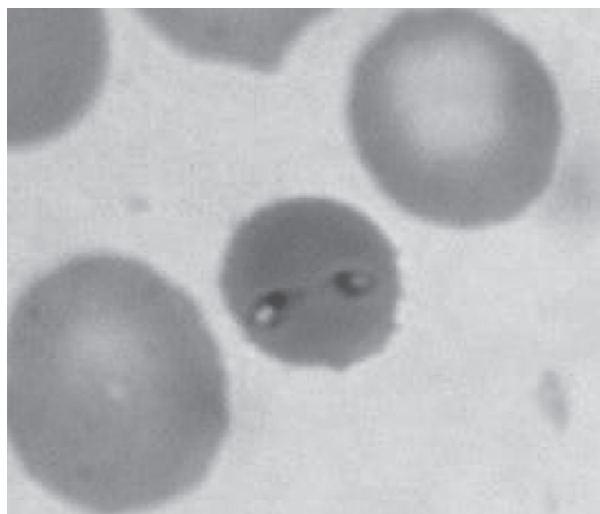
Figure 2. Life cycle scheme of *Babesia* spp.; 1 — infective sporozoite, 2 — schizont in red blood cell, 3 — division by binary or fourfold fission, 4 — merozoites, 5 — gamonts, 6 — gametes, 7 — fertilized gametes, 8 — zygote in epithelial cells of gut, 9 — sporogony in gut cells, 10 — kinets, 11 — sporogony in cells of various tissues, 12 — kinetes enter cells of salivary glands, 13 — sporogony on cells of salivary glands, 14 — sporozoites [after Siński, Karbowski. Wiad. Parazytol. 1995; 41: 321–327].

przetoczenia krwi [69]. Babeszjoza, ze względu na podobieństwo objawów ciężkiej postaci choroby do malarii, zwana jest „maliarią północy”. Również cykl życiowy wywołującego ją pierwotniaka z rodzaju *Babesia* przypomina cykl życiowy zarodźca malarii (ryc. 2); BB jest przenoszona przez kleszcze z rodzaju *Ixodes* [5, 7, 14]. W Stanach Zjednoczonych głównym patogenem jest *B. microti*, w Europie zaś — *B. divergens* [70]. W Polsce od kilku lat stwierdza się znaczny odsetek kleszczy *I. ricinus* zakażonych przez *B. microti* [71, 72]. W jednym z nielicznych badań dotyczących zakażenia kleszczy tym patogenem, przeprowadzonych w północnej części kraju, stwierdzono obecność *B. microti* u 2,3%

kleszczy pospolitych [70]. Z kolei w badaniu stopnia zainfekowania tym pasożytem kleszczy i ich żywicieli (3 gatunków wolno żyjących gryzoni) na terenie Mazur wykazano zakażenie u 0,6% kleszczy *I. ricinus* oraz znacznie większą częstość występowania zakażenia (wysokiej parazytemii) u 1–42% badanych gryzoni. Zidentyfikowany szczep pierwotniaka nie był jednak chorobotwórczy dla człowieka i nie stwarzał zagrożenia epidemiologicznego [73].

W Europie BB rzadko występuje u ludzi. Dotychczas opisano około 39 przypadków objawowej postaci tej choroby we Francji, Irlandii, Portugalii, Hiszpanii, Belgii, Niemczech, Austrii i Szwecji oraz na terenie byłej Jugosławii. Większość z tych przypadków BB była spowodowana zakażeniem *B. divergens* u osób, którym usunięto śledzionę [5, 9, 70]. Ostatnio w Europie wyizolowano i scharakteryzowano molekularnie nowy genotyp *Babesia* EU1 (obecna nazwa gatunkowa *B. venatorum*), który był również inwazyjny dla osób asplenicznych [70, 74]. Natomiast nie stwierdza się transmisji do ludzi *B. canis* — pasożyta występującego dość powszechnie u psów, który u tych żywicieli wywołuje groźną w skutkach BB. Najwięcej przypadków zakażenia pierwotniakiem *B. microti* u ludzi stwierdzono w Stanach Zjednoczonych, gdzie od 1968 roku opisano ponad 1000 zakażeń. Ponadto, opisano kilka przypadków zakażenia odmiennymi gatunkami, takimi jak: *B. duncani* (WA-1), *B. divergens* (Mo1) i *Babesia* CA1 [74]. Obecnie opisano pierwszy w Polsce przypadek pacjenta zakażonego przez *Babesia* EU1 w skojarzeniu z zakażeniem *Borrelia burgdorferi* [75].

Babeszjoza rozwija się najczęściej w następstwie ukąszenia przez kleszcza, głównie na obszarach endemicznych albo w wyniku transfuzji zakażonej drobnoustrojem krwi i jej składników. Okres wylegania waha się w zakresie 1–6 tygodni, niekiedy jednak jest dłuższy [1, 5, 7, 9]. Pierwsze małe objawy, czyli gorączka, dreszcze, złe samopoczucie występują po około 1–6 tygodni od zarażenia. Pasożyt ten, inaczej niż *B. burgdorferi*, żyje w gruczołach ślinowych kleszcza. W procesie licznych podziałów (sporogonia) generuje tysiące (ok. 100 000) małych sporozoitów (ryc. 2) [5]. Sporozoity te w czasie kolejnego picia krwi przez zakażonego kleszcza dostają się do nowego żywiciela. W przypadku gatunku *B. microti* pasożyty najczęściej lokalizują się wewnątrzkomórkowo w krwinkach czerwonych, ale mogą również występować w limfocytach, najczęściej w śledzionie [73]. Merozoity *B. microti* w erytrocytach rozmnażają się w procesie pączkowania, przyjmując różne formy morfologicznie. Diagnostyczną formą dla *B. micro-*



Rycina 3. *Babesia* EU1 w krwince czerwonej człowieka [75]

Figure 3. *Babesia* EU1 in human red blood cell [75]

ti jest charakterystyczne ułożenie gruszkowatych merozoitów na kształt krzyża maltańskiego (ryc. 3). U ludzi w ostrej fazie BB stwierdza się także obecność pierwotniaka niezwiązanego z erytrocytem, krążącego w postaci wolnej we krwi [1, 7, 9, 14]. Inwazja pasożytów *Babesia* w fazie przewlekłej choroby jest często ograniczona do znikomej parazytemii, dlatego też może być przeoczona przy rutynowym oglądaniu rozmazów krwi obwodowej [5, 14].

Z punktu widzenia epidemiologii i bezpieczeństwa krwi należy podkreślić, że w większości przypadków, czyli u osób zakażonych, ale z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym, BB przebiega bezobjawowo lub jest łagodnym, samoograniczającym się zakażeniem z niewielką gorączką i mierną niedokrwistością. Objawy te można łatwo przeoczyć. Tacy chorzy zazwyczaj nie wymagają żadnego leczenia [1, 5, 7, 9, 14].

Ciężki przebieg choroby obserwuje się u chorych z zaburzeniami odporności, czyli:

- u noworodków;
- u osób w podeszłym wieku;
- po zabiegu splenektomii;
- w przebiegu zakażenia HIV/AIDS;
- w chorobach układu odpornościowego, w tym zespołach limfoproliferacyjnych;
- w trakcie leczenia immunosupresyjnego, w tym u biorców przeszczepów;
- po chemioterapii [5–7, 9, 14, 76, 77].

W takich przypadkach, podobnie jak w malarii, występuje wysoka gorączka ze wstrząsającymi dreszczami i objawy nasilonej niedokrwistości he-

molitycznej. Stwierdza się hepato- i/lub splenomegalię, a w badaniu morfologii krwi — niedokrwistość, leukopenię i małopłytkowość. Chorzy mogą wymagać przetoczeń krwi. Może też dojść do niewydolności wielonarządowej. Zakażenia wywołane przez *B. divergens* mają zdecydowanie cięższy przebieg i cechują się większą śmiertelnością niż zakażenia *B. microti* [5, 9]. Obecność oraz nasilenie objawów zależą od intensywności inwazji. Chorobę rozpoznaje się zarówno przez stwierdzenie obecności charakterystycznych zmian w rozmazie krwi obwodowej, jak przy użyciu badań serologicznych i badania PCR [5, 9, 14]. U osób z grupy podwyższonego ryzyka odsetek zakażonych krwinek waha się od kilku do nawet 85% [5, 14]. W leczeniu BB stosuje się leki przeciwprzywrotniakowe: chininę, atowakwon i niektóre antybiotyki (klindamycyna, azytromycyna), przeważnie w terapii skojarzonej. Wykonuje się też transfuzje wymienne; w bardzo ciężkich przypadkach zabieg ten może ratować życie chorego [5, 9, 14, 77]. W przypadku zakażenia *B. microti* śmiertelność nie przekracza 5%, natomiast w zakażeniu *B. divergens* może sięgać 40% [5]. Zaobserwowano, że u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne może dojść do znacznego przyspieszenia rozwoju pasożyta, a lekiem szczególnie do tego usposabiającym jest przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (rituksymab), stosowane w leczeniu niektórych zespołów limfoproliferacyjnych [14].

Wzrost zachorowań na babeszjozę w ostatnich latach można wiązać zarówno ze zwiększoną ekspozycją na kleszcze, jak i wzrostem liczby pacjentów z zaburzeniami odporności generowanymi leczeniem immunosupresyjnym. Pojawia się też coraz więcej udokumentowanych doniesień o transmisji choroby z przetaczaną krwią i jej składnikami. Przypadki te charakteryzuje cięższy, często zakończony zgonem przebieg [78]. W inwazji *Babesia* spp. utrzymuje się długotrwała faza przewlekła, która często przy braku objawów i bardzo niskiej parazytemii stwarza realne zagrożenie zakażeniami potransfuzyjnymi [5, 79].

Istnienie takiego zagrożenia potwierdza przypadek nieświadomego swego choroby krwiodawcy, który, będąc w bezobjawowej i przewlekłej, trwającej co najmniej 10 miesięcy fazie babeszjozy, czterokrotnie oddawał krew. Przetoczenie uzyskanych z pobranej w okresie parazytemii krwi dawcy koncentratów krwinek czerwonych i płytkowych 5 biorcom było przyczyną zarażenia *Babesia* spp. tych osób [80].

Aspekty transfuzjologiczne zakażenia *Babesia* spp.

O ile w roku 2000 stwierdzano w Stanach Zjednoczonych około 20 przypadków przeniesienia BB

z transfuzją krwi [5], to do lipca 2010 roku (wg dostępnego w internecie raportu Kumara sporządzonego dla FDA (<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/>) liczba tych transmisji wzrosła do 100 przypadków, z których 11 zakończyło się zgonem. W samym stanie Rhode Island w blisko 9-letnim okresie zanotowano 20 przypadków transmisji pasożytów *Babesia* z krwią [81]. Badacze zwracają uwagę na nieskuteczność zarówno metod preparatyki krwi, jak i inaktywacji. Wykazano, że *B. microti* przeżywa temperaturę przechowywania KKCz w lodówce (4°C), przeżywa także w zamrożonych KKCz [58, 60] oraz KKP [82]. Ze względu na to, że *Babesia* jest pasożytem wewnątrzerytrocytarnym, usunięcie ze składników krwi leukocytów nie powoduje jego eliminacji [1]. Nieskuteczne jest również napromienianie. Także aktualnie dostępne metody inaktywacji patogenów mają ograniczoną skuteczność, gdyż nie znajdują zastosowania dla koncentratów krwinek czerwonych [1]. Wykazano jednak ostatnio skuteczność metody inaktywacji patogenów przy użyciu systemu Mirasol w stosunku do zakażonych preparatów osocza i koncentratów krwinek płytkowych [83].

Większość przypadków BB jest bezobjawowa i pasożyt może przetrwać w organizmie przez miesiące lub lata, a zatem pozytywny wywiad w kierunku przechorowania babeszjozy przy kwalifikacji dawcy eliminuje tylko przypadki jawnej choroby [79]. Pomocne dla dyskwalifikacji dawcy mogą być stwierdzone w objawowej chorobie zmiany we krwi. Część przypadków choroby o bezobjawowym przebiegu może jednak pozostać niedostrzeżona [81]. Także wywiad pod kątem ukąszenia przez kleszcza może niewiele wносить, gdyż, jak podano wcześniej, zdecydowana większość osób, u których rozpoznano babeszjozę, nie pamiętała ukąszenia [1]. Reasumując, w przypadku BB największe ryzyko dla biorcy krwi stwarzają bezobjawowi nosiciele o niskiej parazytemii.

W Polsce, podobnie jak w innych krajach Wspólnoty Europejskiej i Stanach Zjednoczonych, przechorowanie babeszjozy stanowi powód dożywniej dyskwalifikacji krwiodawcy [66].

Anaplazmoza

Charakterystyka epidemiologiczno-kliniczna

Anaplazmoza (AP), czyli ludzka anaplazmoza granulocytarna (*human granulocytic anaplasmosis*), a według dawnego nazewnictwa ehrlichioza, jest następną chorobą gorączkową przenoszoną przez kleszcze — wywoływaną przez *Anaplasma phagocytophilum*, bakterię zbliżoną do riketsji, należącą do typu α -*proteobacteria*, i namnażającą się w granulocytach obojętnochłonnych. W jednym z nielicznych badań nad zakażeniem kleszczy tym patoge-

nem, przeprowadzonych na terenie północnej Polski, stwierdzono, że 14% kleszczy *I. ricinus* jest zarażonych *A. phagocytophilum*. Drobnoustroj ten zaraża granulocyty, zmieniając ekspresję ich genów, co prowadzi do wydłużenia życia tych krótko żyjących komórek krwi [1]. Po raz pierwszy AP opisano w Stanach Zjednoczonych w 1994 roku [3, 4, 9, 84], w Europie w 1997 roku [85], a w Polsce pierwsze przypadki zaobserwowano w 2001 roku [86]. W Europie do 2005 roku opisano 66 przypadków objawowej choroby, co stoi w wyraźnej sprzeczności ze stosunkowo dużą częstością wykrywania przeciwciał do białek drobnoustroju, wahającą się w poszczególnych krajach od 6,2% do 21% [4, 9]. W Polsce dotychczas opisano kilka przypadków zakażenia ludzi tym patogenem [75, 86, 87]. Choroba objawia się gorączką, bólami głowy, mięśni i stawów, niekiedy hepato- i/lub splenomegalią, limfadenopatią oraz zmianami w morfologii krwi w postaci neutropenii, limfopenii i małopłytkowości. U połowy chorych występują zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, a u 10% wysypka [1, 3, 4]. W przebiegu choroby może dojść do niewydolności nerek lub serca oraz rozsianego wykrzepiania śródnacyniowego. W okresie ostrym badania serologiczne mogą być ujemne [1, 4, 9]. Śmiertelność w przebiegu AP wynosi 1–3%. Anaplazmoza jest chorobą niedodiagnozowaną, ponieważ, jak dowiodły wyniki badań, na obszarach endemicznych, w wielu przypadkach ma przebieg skąpo- lub bezobjawowy. Podobnie jak w przypadku BB ryzyko pełnoobjawowego i ciężkiego przebiegu choroby występuje w stanach niewydolności układu immunologicznego. Leczeniem z wyboru jest antybiotykoterapia doksycyliną; warunkiem powodzenia jest jej wczesne podjęcie [4]. W przypadku AP profilaktyka doksycyliną po ukąszeniu kleszcza może się okazać nieskuteczna [88].

Aspekty transfuzjologiczne zakażenia przez *Anaplasma phagocytophilum* (anaplazmozę)

Doniesienia dotyczące przeniesienia AP przez przetoczenie krwi są sporadyczne. W Stanach Zjednoczonych opisano dwa przypadki zarażenia w następstwie transfuzji krwi; jeden z nich został dobrze udowodniony, gdyż potwierdziły go wyniki badań zarówno dawcy, jak i biorcy [89, 90]. Wykazano, że riketsje przeżywają w KKCz w temperaturze lodówki, również *A. phagocytophilum* może przeżyć w tej temperaturze przez 18 dni [91, 92]. Biorąc pod uwagę, że patogen powodujący AP żyje w krwinkach białych, istotne znaczenie w jego eliminacji ze składników krwi może mieć redukcja leukocytów [1]. Warto wspomnieć, że w doświadczeniach na zwierzętach ryzyko transmisji z krwią riketsji podobnej

do patogenu AP do myszy było zmniejszone po użyciu filtrów leukocytnych [93].

Polskie, unijne oraz amerykańskie przepisy nie uwzględniają AP na liście chorób stanowiących przyczynę czasowej bądź trwałej dyskwalifikacji krwiodawców [66]. Nie wiadomo, jak długi okres odsunięcia od oddawania krwi należy zachować po wyleczeniu tej choroby antybiotykiem, przyjmując, że było ono skuteczne. Jednak, podobnie do innych TBD, największe zagrożenie dla krwiodawstwa stanowią dawcy bezobjawowi.

Kleszczowe zapalenie mózgu

Choroba ta jest wywoływana przez wirusa z rodziny *Flaviviridae* należącego do arbowirusów. Wektorem są kleszcze z rodzaju *Ixodes*, przede wszystkim *I. ricinus* [94]. W Polsce zdecydowana większość zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu (KZM) występuje w części północno-wschodniej (województwa: podlaskie, warmińsko-mazurskie), pokrywając się w dużym stopniu z obszarem zachorowań na BL, ale na innych obszarach kraju również obserwuje się zachorowania na tę chorobę.

Kleszczowe zapalenie mózgu może przebiegać skąpoobjawowo, ale powikłania neurologiczne u znacznego odsetka chorych mogą się utrzymywać bardzo długo. Okres wylęgania waha się 4–28 dni i wynosi średnio około 8 dni [17, 18, 94, 95]. W Polsce nastąpił w ostatnich latach znaczny wzrost liczby zarejestrowanych zachorowań (od 8 przypadków zarejestrowanych w 1990 r. do 316 w 2008 r.), jednak w rzeczywistości może ich być jeszcze więcej (Epi-meld: <http://www.pzh.gov.pl/page/>) [17]. Śmiertelność w przebiegu KZM jest niższa niż 5% [17, 18, 95]. Choroba może przebiegać w różnych postaciach: od bezobjawowej, poprzez postać przypominającą grypę, do postaci ciężkiej, zagrażającej życiu. Podobnie jak w przypadku BB i AP, KZM najciężej przebiega u chorych z omówionymi wcześniej zaburzeniami układu odpornościowego. Nie istnieje leczenie przyczynowe, chorych leczy się jedynie objawowo [17, 18, 95]. Dostępna jest natomiast profilaktyka KZM w postaci szczepionki, aby jednak uzyskać odporność przed sezonem zachorowań, szczepienia należy zacząć odpowiednio wcześniej [18].

Transmisja KZM z krwią została udowodniona [95]. Zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami nie można oddawać krwi przez jeden rok po szczepieniu przeciw KZM wykonanemu z powodu ekspozycji na zakażenie [66].

Podsumowując omówienie poszczególnych TBD w pod względem symptomatologii oraz bezpieczeństwa przetaczania krwi i jej składników pobranych od tych chorych, należy także zwrócić

uwagę na inny aspekt transfuzjologiczny tych chorób. Mianowicie w wielu przypadkach TBD dochodzi do zaburzeń bądź znacznego upośledzenia czynności układu krwiotwórczego i zachodzi konieczność substytucji składników krwi. Niedokrwistość i małopłytkowość występują rzadko w BL, natomiast dość często w BB, a neutropenię i małopłytkowość obserwuje się w AP [1–7, 76, 77].

Zakażenia wielogatunkowe (koinfekcje)

Zakażenia wielogatunkowe wywołane są przez dwa lub więcej patogenów w następstwie ukąszenia człowieka przez zarażonego nimi kleszcza. Są one skutkiem żerowania larw i nimf kleszcza na drobnych gryzoniach, które jednocześnie są żywicielami dla wielu patogenów, między innymi *B. burgdorferi*, *A. phagocytophilum*, *Babesia* spp., *Bartonella* spp. Zjawisko to jest ciągle niedocenione i nieopracowane w sensie epidemiologicznym, diagnostycznym i klinicznym, mimo istotnych jego implikacji dla diagnostyki i leczenia TBD, w tym częściej w Polsce BL. W Stanach Zjednoczonych stwierdzono, że w zależności od regionu u 2–12% chorych na BL wykrywa się jednocześnie metodami serologicznymi obecność *B. microti* [9]. Natomiast Benach i wsp. wykazali, że 54% chorych na BB wykazuje obecność przeciwciał IgG i IgM przeciw BL, a u 66% chorych na BL pochodzących z endemicznych obszarów dla BL i BB stwierdzono również przeciwciała do *B. microti* [96]. Oceniana metodami serologicznymi częstość jednoczesnych zakażeń *B. burgdorferi* i *A. phagocytophilum* u osób ze zdiagnozowaną BL waha się w Stanach Zjednoczonych w granicach 2–26%, natomiast zakażenia trzema patogenami są rzadkie i nie przekraczają 2% chorych na TBD [9, 97]. Istnieje niewiele udokumentowanych badań dotyczących koinfekcji TBD na terenie naszego kraju. W badaniu dotyczącym kleszczy, przeprowadzonym na północy Polski, wykazano, że zakażenia dwoma patogenami występowały w następujących odsetkach kleszczy: 8,3% kleszczy *Ixodes ricinus* było zakażonych *A. phagocytophilum* i *B. burgdorferi* s.l., 2% *A. phagocytophilum* i *B. microti* oraz 0,3% patogenami *B. burgdorferi* i *B. microti* [72]. Z kolei w regionie północno-zachodnim 1,9% badanych kleszczy wykazywało podwójne zakażenie *B. burgdorferi* i *B. microti* [98].

W Polsce opisano dotychczas pojedyncze przypadki zakażeń wielogatunkowych u ludzi. Patogendem uczestniczącym w koinfekcji jest zwykle *B. burgdorferi*, której może towarzyszyć *A. phagocytophilum* lub *Bartonella henselae*. Wykryto również pierwsze w Polsce przypadki zakażenia *B. burgdor-*

feri i *Babesia* spp. Patogen *Babesia* spp. jest spokrewniony ze szczepem *Babesia* EU1 odpowiedzialnym za większość ostatnich infekcji w Europie. Opiszano także zakażenie patogenami *B. burgdorferi* i *A. phagocytophilum* u chorych na BL [75, 99].

Koinfekcje mają dość istotne implikacje. Przypuszcza się bowiem, że mogą one odpowiadać za polimorfizm objawów, cięższy przebieg, trudności w leczeniu bądź oporność na leczenie BL. Diagnostyka koinfekcji jest trudna ze względu na podobieństwo objawów klinicznych poszczególnych TBD, a zwłaszcza wspólnie występujących w tych zakażeniach objawów grypopodobnych. Dotychczas udowodniono, że jednoczesne zarażenie *B. burgdorferi* i *B. microti* powoduje zaostrzenie objawów chorobowych BL oraz nieskuteczność terapii lekowej z uwagi na odmienną etiologiczną i inną wrażliwość patogenów na stosowane leki [100, 101]. Synchroniczne zakażenie *Borrelia* i *Babesia* może przedłużyć obecność krętka we krwi lub nasilić zmiany narządowe w przebiegu BL [41]. Według Owena (*Jigsaw hypothesis*) BL jest polietiologiczną jednostką chorobową stanowiącą składankę wielu zakażeń, które odpowiadają zarówno za różnorodność objawów, trudności diagnostyczne, jak i niepowodzenia leczenia [102]. Również koinfekcje z udziałem poszczególnych patogenów TBD w innych konstelacjach charakteryzowały się cięższym przebiegiem [9, 98]. Opisano przypadek, w którym skojarzenie infekcji BL i KZM prawdopodobnie pogorszyło przebieg KZM, doprowadzając do zgonu chorego [103]. Możliwość dodatkowego zakażenia powinna być brana pod uwagę w każdym przypadku odpornej na leczenie BL. Wskazana jest wtedy diagnostyka w kierunku tych zakażeń, a zwłaszcza BB.

Rozważając znaczenie koinfekcji w aspekcie bezpieczeństwa krwi, należy mieć na uwadze, że możliwe jest pobranie krwi od dawcy zakażonego kilkoma patogenami, zwłaszcza w przypadku bezobjawowego przebiegu współistniejących zakażeń. Z kolei przechorowanie i wyleczenie BL nie musi oznaczać wyleczenia towarzyszącej koinfekcji, na przykład *B. microti* i transfuzja krwi dawcy po przechorowaniu BL może stwarzać ryzyko dla potencjalnego biorcy ze względu na obecność *Babesia*. Z tego względu po zakończeniu leczenia BL antybiotykiem (najczęściej doksycykliną) może być konieczna kilkumiesięczna obserwacja pacjenta, umożliwiająca wychwycenie objawów współistniejącej infekcji, wobec której zastosowane leczenie okazało się nieskuteczne. Dobrze się składa, że w przypadku koinfekcji *B. burgdorferi* i *A. phagocytophilum* leczenie jednym antybiotykiem doksycykliną jest skutecz-

ne w stosunku do obu patogenów. Potwierdza to dodatkowo przydatność doksycykliny jako antybiotyku pierwszego rzutu w leczeniu BL.

Podsumowanie

Z punktu widzenia epidemiologii, największe zagrożenie w Polsce stanowi BL, znacznie mniejsze KZM. Ryzyko przeniesienia TBD z krwią jest zróżnicowane, największe istnieje w przypadku BB i KZM, nieokreślone choć raczej niewielkie, jest w AP, natomiast nie zostało udowodnione jak dotąd w BL. Należy zdawać sobie sprawę, że ukąszenie kleszcza może spowodować zakażenie dwoma lub kilkoma patogenami. Nierozpoznane zakażenia wielogatunkowe mogą stanowić problem diagnostyczny i leczniczy, a także stwarzać zagrożenie dla bezpieczeństwa krwiolecznictwa. Przy braku innych obciążających uwarunkowań, samo ukąszenie kleszcza, który został dostrzeżony i szybko usunięty, nie stwarza większego ryzyka zakażenia TBD, nie powinno więc stanowić przyczyny dyskwalifikacji krwiodawcy. Niestety, większość ukąszeń samicy i nimfy kleszczy *I. ricinus* pozostaje niezauważonych, a przebieg wszystkich omówionych powyżej TBD może być bezobjawowy lub skąpoobjawowy. Bezobjawowi dawcy stanowią największe zagrożenie dla krwiodawstwa. Wprowadzanie badań przesiewowych, a zwłaszcza serologicznych, do kwalifikacji dawców również nie gwarantuje eliminacji dawców z aktywną chorobą. Ze względu na ich koszt i niską efektywność należy uznać je za praktycznie nieprzydatne. Wskazana może być czasowa dyskwalifikacja dawcy, u którego wystąpiły objawy szczególnie intensywnego odczynu skórnoego po ukąszeniu na obszarze endemicznym czy po mnogich ukąszeniach kleszczy, z zaleceniem na przykład miesięcznej samoobserwacji w kierunku BL. Kwestią otwartą jest postępowanie z dawcą po przechorowaniu BL. Jakkolwiek nie ma dowodów na transmisję krętka *B. burgdorferi* z krwią, można rozważyć celowość zastosowania, za przykładem amerykańskim, kilkumiesięcznego okresu dyskwalifikacji dawcy po zakończeniu antybiotykoterapii BL. Postępowanie takie może zwiększyć pewność, że dawca został wyleczony zarówno z BL, jak i ewentualnych zakażeń towarzyszących. Rozważając realne znaczenie BL i innych TBD dla krwiodawstwa i krwiolecznictwa, należy jednak wziąć pod uwagę nie tylko zagrożenia związane z ewentualnym przeniesieniem infekcji, ale również ryzyko niebezpiecznego zmniejszenia zasobów krwi spowodowanego stosowaną po prostu i bez wystarczającego uzasadnienia dyskwalifikacją krwiodawców.

Piśmiennictwo

1. McQuiston J.H., Childs J.E., Chamberland M.E., Tabor E.; for the Working Group on Transfusion Transmission of Tick-borne Diseases. Transmission of tick-borne agents of disease by blood transfusion: a review of known and potential risks in the United States. *Transfusion* 2000; 40: 274–284.
2. O'Connell S. Lyme disease in United Kingdom. *Brit. Med. J.* 1995; 310: 303–308.
3. Wormser G.P., Dattwyler R.J., Shapiro E.D. i wsp. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43: 1089–1134.
4. Bakken J.S., Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2008; 22: 433–448.
5. Homer M.J., Aguilar-Delfin I., Telford S.R. 3rd, Krause P.J., Persing D.H. Babesiosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000; 13: 451–469.
6. Ngo V., Civen R. Babesiosis acquired through blood transfusion. California, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15: 785–787.
7. Boustani M.R., Gelfand J.A. Babesiosis. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 22: 611–615.
8. Wójcik-Fatla A., Szymańska J., Buczek A. Choroby przenoszone przez kleszcze. *Zdr. Publ.* 2009; 119: 217–222.
9. Swanson S.J., Neitzel D., Reed K.D., Belongia E.A. Coinfections acquired from *Ixodes* ticks. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19 (4): 708–27.
10. Chmielewski T., Tylewska-Wierzbiana S. Występowanie przeciwciał swoistych dla *Borrelia burgdorferi* u ludzi zdrowych na terenie Polski. *Przegl. Epidemiol.* 2002; 56: 33–38.
11. Sigal L.H. Lyme disease: a review of aspects of its immunology and immunopathogenesis. *Annu. Rev. Immunol.* 1997; 15: 63–92.
12. Burgdorfer W., Hayes S.F., Corwin D. Pathophysiology of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, in ixodid ticks. *Rev. Infect. Dis.* 1989; 11 (supl. 6): S1442–1450.
13. Tilly K., Rosa P.A., Stewart P.E. Biology of infection with *Borrelia burgdorferi*. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2008; 22: 217–234.
14. Weld, E.D., Eimer, K.M., Saharia i wsp. The expanding range and severity of babesiosis. *Transfusion* 2010; 50: 290–291.
15. Piesman J., Dolan M.C. Protection against Lyme disease spirochete transmission provided by prompt removal of nymphal *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae). *J. Med. Entomol.* 2002; 39: 509–512.
16. Katavolos P., Armstrong P.M., Dawson J.E., Telford S.R. 3rd. Duration of tick attachment required for transmission of granulocytic ehrlichiosis. *J. Infect. Dis.* 1998; 177: 1422–1425.
17. Lindquist L., Vapalahti O. Tick borne encephalitis. *Lancet* 2008; 371: 1861–1871.
18. Pancewicz S.A., Hermanowska-Szpakowicz T., Kondrusik M. i wsp. Aspekty epidemiologiczno-kliniczne i profilaktyka kleszczowego zapalenia mózgu. *Pol. Przegl. Neurol.* 2006; 2: 7–12.
19. Coleman J.L., Benach J.L. Identification and characterization of an endoflagellar antigen of *Borrelia burgdorferi*. *J. Clin. Invest.* 1989; 84: 322–330.
20. Balmelli T., Piffaretti J.C. Association between different clinical manifestations of Lyme disease and different species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Res. Microbiol.* 1995; 146: 329–340.
21. Siński E., Pawelczyk A., Bajer A., Behnke J.M. Abundance of wild rodents, ticks and environmental risk of Lyme borreliosis: a longitudinal study in an area of Mazury Lakes District of Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2006; 13: 295–300.
22. Tylewska-Wierzbiana S., Kruszevska D., Chmielewski T. i wsp. Kleszcze jako rezerwuar *Borrelia burgdorferi* i *Coxiella burnetii*. *Przegl. Epidemiol.* 1996; 50: 245–251.
23. Siński E., Karbowski G., Siuda K. i wsp. Zakażenia kleszczu *Borrelia burgdorferi* w wybranych rejonach Polski. *Przegl. Epidemiol.* 1994; 48: 461–465.
24. Gustafson R., Forsgren M., Gardulf A., Granström M., Svenungsson B. Clinical manifestations and antibody prevalence of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in Sweden: a study in five endemic areas close to Stockholm. *Scand. J. Infect. Dis.* 1993; 25: 595–603.
25. Flisiak R., Wiercińska-Drapała A., Kalinowska A. i wsp. Sezonowość występowania przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* wśród mieszkańców Białowieży. Materiały Międzynarodowego Sympozjum nt.: Borelioza z Lyme i inne choroby przenoszone przez kleszcze; 1995 28–29.04 Białowieża.
26. Dobracki W., Dobracka B., Sobieszkańska B. i wsp. Epidemiologia zakażeń *Borrelia burgdorferi* wśród pracowników leśnych terenu Karkonoszy. Materiały Naukowe XIII Zjazdu PTEiL CZ; Poznań 23–24.09.1994.
27. Chmielewska-Badora J. Seroepidemiologic study on Lyme borreliosis in the Lublin region. *Ann. Agric. Environ. Med.* 1998; 5: 183–186.
28. Pierer K., Köck T., Freidl W. i wsp. Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* flagellin in Styrian blood donors. *Zentralbl. Bakteriol.* 1993; 279: 239–243.
29. Weiland T., Kühnl P., Laufs R., Heesemann J. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* antibodies in Hamburg blood donors. *Beitr. Infusionsther.* 1992; 30: 92–95.
30. Böhme M., Schembra J., Bocklage H. i wsp. Infections with *Borrelia burgdorferi* in Würzburg blood donors: antibody prevalence, clinical aspects and pathogen detection in antibody positive donors. *Beitr. Infusionsther.* 1992; 30: 96–99.
31. Schmidt R., Gollmer E., Zunser R., Krüger J., Ackermann R. Prevalence of erythema migrans borreliosis in blood donors. *Infusionstherapie* 1989; 16: 248–251.
32. Hofmann H. Lyme borreliosis — problems of serological diagnosis. *Infection.* 1996; 24: 470–472.
33. Lo Re V., Occi J.L., MacGregor R.R. Identifying the vector of Lyme disease. *Am. Fam. Physician* 2004; 69 (8): 1935–1937.
34. Shih C.M., Pollack R.J., Telford S.R. 3rd, Spielman A. Delayed dissemination of Lyme disease spirochetes from the site of deposition in the skin of mice. *J. Infect. Dis.* 1992; 166: 827–831.
35. Feder H.M., Johnson B.J., O'Connell S., Shapiro E.D., Steere A.C., Wormser G.P.; the *Ad Hoc* International Lyme Disease Group. A critical appraisal of „chronic Lyme disease”. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1422–1430.
36. Cairns V., Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int. J. Epidemiol.* 2005; 34: 1340–1345.
37. Grygorczuk S., Pancewicz S., Zajkowska J. i wsp. Reinfection in Lyme borreliosis Pol. *Merkur. Lekarski.* 2008; 25: 257–259.
38. Tylewska-Wierzbiana S., Chmielewski T. Limitation of serologic testing for Lyme borreliosis: evaluation of ELISA and western blot in comparison with PCR and culture methods. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2002; 114: 601–605.
39. Flisiak R., Pancewicz S. Diagnostyka i leczenie Boreliozy z Lyme. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. *Przegl. Epidemiol.* 2008; 62: 193–199.
40. Kowalski T.J., Tata S., Berth W., Mathiason M.A., Agger W.A. Antibiotic treatment duration and long-term outcomes of patients with early lyme disease from a lyme disease-hyperendemic area. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 15: 1683–1684.

41. Burrascano J.J. Advanced topics in Lyme disease diagnostic hints and treatment guidelines for Lyme and other "tick borne illnesses". *ILADS* 2005; 15: 1–33.
42. Cameron D., Gaito A., Harris N. i wsp. The International Lyme and Associated Diseases Society Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert. Rev. Anti-infect. Ther.* 2004; 2 (supl. 1): S1–13.
43. Phillips S.E., Burrascano J.J., Harris N.S., Johnson L., Smith P.V., Stricker R.B. Chronic infection in "post-Lyme borreliosis syndrome". *Int. J. Epidemiol.* 2005; 34: 1439–1440.
44. Honegr K., Hulinska D., Dostal V. i wsp. Persistence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in patients with Lyme borreliosis. *J. Epidemiol. Mikrobiol. Immunol.* 2001; 50 (1): 10–16.
45. Preac-Mursic V., Wanner G., Reinhardt S. i wsp. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection* 1996; 24: 218–225.
46. Brnson O., Brnson S.H. *In vitro* conversion of *Borrelia burgdorferi* to cystic forms in spinal fluid, and transformation to motile spirochetes by incubation in BSK-H medium. *Infection* 1998; 26: 218–225.
47. Gruntar I., Malovrh T., Murgia R., Cinco M. Conversion of *Borrelia garinii* cystic forms to motile spirochetes *in vivo*. *APMIS* 2001; 109: 383–388.
48. Coburn J., Barthold S.W., Leong J.M. Diverse Lyme disease spirochetes bind integrin IIb 3 on human platelets. *Infect. Immun.* 1994; 62: 5559–5567.
49. Ballard H.S., Bottino G., Bottino J. The association of thrombocytopenia and Lyme disease. *Postgrad. Med. J.* 1994; 70: 285–287.
50. Galbe J.L., Guy E., Zapatero J.M. i wsp. Vascular clearance of *Borrelia burgdorferi* in rats. *Microb. Pathog.* 1993; 14: 187–201.
51. Nadelman R.B., Wormser G.P. Lyme borreliosis. *Lancet* 1998; 352: 557–565.
52. Schmid G.P. Epidemiology and clinical similarities of human spirochetal diseases. *Rev. Infect. Dis.* 1989; 11 (supl. 6): S1460–1469.
53. Schwarzová K., Kost'ánová Z., Holecková K., Spitalská E., Boldis V. Direct detection of *Borrelia burgdorferi* spirochetes in patients with early disseminated Lyme borreliosis. *Cent. Eur. J. Public Health* 2009; 17: 179–182.
54. Dolan M.C., Piesman P., Schneider B.S. i wsp. Comparison of disseminated and nondisseminated strains of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto in mice naturally infected by tick bite. *Infect. Immun.* 2004; 72: 5262–5266.
55. Gabitzsch E.S., Piesman J., Dolan M.C. i wsp. Transfer of *Borrelia burgdorferi* s.s. infection via blood transfusion in a murine model. *J. Parasitol.* 2006; 92: 869–870.
56. Wormser G.P., McKenna D., Carlin J. i wsp. Brief Communication: Hematogenous dissemination in early Lyme disease. *Annals Internal. Med.* 2005; 142: 751–755.
57. Luft B.J., Steinman C.R., Neimark H.C. i wsp. Invasion of the central nervous system by *Borrelia burgdorferi* in acute disseminated infection. *JAMA* 1992; 267: 1364–1367.
58. Halkier-Sørensen L., Nedergaard S.T., Jørgensen J., Hansen K. Lack of transmission of *Borrelia burgdorferi* by blood transfusion. *Lancet* 1990; 335: 550.
59. Gerber M.A., Shapiro E.D., Krause P.J. i wsp. The risk of acquiring Lyme disease or babesiosis from blood transfusion. *J. Infect. Dis.* 1994; 170: 231–234.
60. Weiland T., Kühnl P., Darda C. i wsp. Retrospective study of a borreliosis infected blood donor. *Beitr. Infusionsther.* 1991; 28: 32–34.
61. Cable R., Krause P., Badon S. i wsp. Acute blood donor coinfection with *Babesia microti*. *Transfusion* 1993; 33 (supl.): 50S.
62. Schlesinger P.A., Duray P.H., Burke B.A. i wsp. Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Ann. Intern. Med.* 1985; 103: 67–68.
63. Nadelman R.B., Sherer C., Mack L., Pavia C.S., Wormser G.P. Survival of *Borrelia burgdorferi* in human blood stored under blood banking conditions. *Transfusion* 1990; 30: 298–301.
64. Johnson S.E., Swaminathan B., Moore P. i wsp. *Borrelia burgdorferi*: survival in experimentally infected human blood processed from transfusion. *J. Infect. Dis.* 1990; 162: 557–559.
65. Badon S.J., Fister R.D., Cable R.G. Survival of *Borrelia burgdorferi* in blood products. *Transfusion* 1989; 29: 581–583.
66. Łętowska M. (red.). *Medyczne zasady pobierania krwi, oddzielania jej składników i wydawania, obowiązujące w jednostkach organizacyjnych publicznej służby krwi*. Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa 2010.
67. Warshafsky S., Lee D.H., Francois L.K. i wsp. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65: 1137–1144.
68. Nadelman R.B., Nowakowski J., Fish D. i wsp. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 79–84.
69. Marcus L.C., Valigorsky J.M., Fanning W.L. i wsp. A case report of transfusion-induced babesiosis. *JAMA* 1982; 248: 465–467.
70. Herwaldt B.L., Caccio S., Gherlinzoni F. i wsp. Molecular characterization of a non-*Babesia divergens* organism causing zoonotic babesiosis in Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9: 942–948.
71. Sinski E., Bajera A., Welc R. i wsp. *Babesia microti*: prevalence in wild rodents and *Ixodes ricinus* ticks from the Mazury Lake District of North-Eastern Poland. *Int. J. Med. Microbiol.* 2006; 296 S1: 137–143.
72. Stańczak J., Gabre R.M., Kruminisz-Łozowska W., Racewicz M., Kubica-Biernat B. *Ixodes ricinus* as a vector of *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia microti* in urban and suburban forests. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2004; 11: 109–114.
73. Siński E., Bajera A., Welc R., Pawelczyk A., Ogrzewalska M., Behnke J.M. *Babesia microti*: prevalence in wild rodents and *Ixodes ricinus* ticks from the Mazury Lake District of North-Eastern Poland. *Int. J. Med. Microbiol.* 2006; 296: 137–143.
74. Gray J., Zintl A., Hildebrandt A., Hunfeld K.P., Weiss L. Zoonotic babesiosis: Overview of the disease and novel aspects of pathogen identity. *Ticks and Tick-borne Dis.* 2010; 1: 3–10.
75. Welc-Fałęciak R., Hildebrandt A., Siński E. Coinfection with *Borrelia* species and other tick-borne pathogens in humans: two cases from Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2010; 17: 309–313.
76. Rosner F., Zarrabi M.H., Benach J.L., Habicht G.S. Babesiosis in splenectomized adults. Review of 22 reported cases. *Am. J. Med.* 1984; 76 (4): 696–701.
77. Dorman S.E., Cannon M.E., Telford S.R. 3rd i wsp. Fulminant babesiosis treated with clindamycin, quinine, and whole-blood exchange transfusion. *Transfusion* 2000; 40 (3): 375–378.
78. Gubernot D.M., Nakhasi H.L., Mied P.A. i wsp. Transfusion-transmitted babesiosis in the United States: summary of a workshop. *Transfusion* 2009; 49: 2759–2771.

79. Krause P.J., Spielman A., Telford S.R. 3rd i wsp. Persistent parasitemia after acute babesiosis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 160–165.
80. Herwaldt B.L., Neitzel D.F., Gorlin J.B. i wsp. Transmission of *Babesia microti* in Minnesota through four blood donations from the same donor over a 6-month period. *Transfusion* 2002; 42: 1154–1158.
81. Asad S., Sweeney J., Mermel L.A. Transfusion-transmitted babesiosis in Rhode Island. *Transfusion* 2009; 49: 2564–2573.
82. Eberhard M.L., Walker E.M., Steurer F.J. Survival and infectivity of *Babesia* in blood maintained at 25°C and 24°C. *J. Parasitol.* 1995; 81: 790–792.
83. Tonnetti L., Proctor M.C., Reddy H.L. i wsp. Evaluation of the Mirasol platelet reduction technology system against *Babesia microti* in apheresis platelets and plasma. *Transfusion* 2010; 50: 1019–1027.
84. McQuiston H., Paddock C.D., Holman R.C., Childs J.E. The human ehrlichioses in the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 1999; 5: 635–640.
85. Petrovec M., Lotric Furlan S., Zupanc T.A. i wsp. Human disease in Europe caused by a granulocytic *Ehrlichia* species. *J. Clin. Microbiol.* 1997; 351: 556–559.
86. Tylewska-Wierzbanowska S. First cases of acute human granulocytic ehrlichiosis in Poland. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2001; 20: 196–198.
87. Brzostek T. Ludzka ehrlichioza granulocytarna współistniejąca z boreliozą z Lyme u kobiety ciężarnej. *Przegl. Epidemiol.* 2004; 58: 289–294.
88. Kim B.B., Carey J.M., Stanley R. i wsp. Development of human granulocytic anaplasmosis infection despite prophylaxis with a one-time dose of oral doxycycline after recent tick exposure. *Infect. Dis. in Clin. Practice* 2009; 17: 184–186.
89. Eastlund T., Persing D., Mathiesen D. i wsp. Human granulocytic ehrlichiosis after red cell transfusion. *Transfusion* 1999; 39 (supl.): 117S.
90. Kemperman M., Neitzel D., Jensen K. i wsp. Anaplasma phagocytophilum Transmitted Through Blood Transfusion — Minnesota, 2007. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2008; 57: 1145–1148.
91. McKechnie D.B., Slater K.S., Childs J.E. i wsp. Survival of *Ehrlichia chaffeensis* in refrigerated, ADSOL-treated RBCs. *Transfusion* 2000; 40: 1041–1047.
92. Kalantarpour F., Chowdhury I., Wormser G.P., Agüero-Rosenfeld M.E. Survival of the human granulocytic ehrlichiosis agent under refrigeration conditions. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 2398–2399.
93. Mettelle F.C., Salata K.F., Belanger K.J. i wsp. Reducing the risk of transfusion-transmitted rickettsial disease by WBC filtration, using *Orientia tsutsugamushi* in a model system. *Transfusion* 2000; 40: 290–296.
94. Kaiser R., Holzmann H. Laboratory findings in tick-borne encephalitis: Correlation with clinical outcome. *Infection* 2000; 28: 78–84.
95. Wahlberg P., Saikku P., Brummer-Korvenkontio M. Tick-borne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kumlinge disease during 1959–1987. *J. Int. Med.* 1989; 225: 173–177.
96. Benach J.L., Culeman J.L., Habicht G.S. Serological evidence for simultaneous occurrence of Lyme disease and babesiosis. *J. Infect. Dis* 1985; 152: 473–477.
97. Nadelman R.B., Horowitz H.W., Hsieh T. i wsp. Simultaneous human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 27–30.
98. Skotarczak B., Wodecka B., Cichocka A. Coexistence of DNA of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Babesia microti* in *Ixodes ricinus* ticks from north-western Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2002; 9: 25–28.
99. Hermanowska-Szpakowicz T., Skotarczak B., Kondrusik M. i wsp. Detecting DNAs of *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia* in the blood of patients suspected of Lyme disease. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2004; 11: 351–354.
100. Abrams Y. Complications of coinfection with *Babesia* and Lyme disease after splenectomy. *J. Am. Board Fam. Med.* 2008; 21: 75–77.
101. Krause P.J., Telford S.R., Spielman A. i wsp. Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* 1996; 275: 1657–1660.
102. Owen D.C. Is Lyme disease always poly microbial? — The jigsaw hypothesis. *Med. Hypotheses* 2006; 67: 860–864.
103. Oksi J., Viljanen M.K., Kalimo H. i wsp. Fatal encephalitis caused by concomitant infection with tick-borne encephalitis. *Clin. Infect. Dis.* 1993; 16: 392–396.