

PATOGENY PRZENOSZONE PRZEZ KLESZCZE U OSÓB ZAKAŻONYCH WIRUSEM NIEDOBRU ODPORNOŚCI (HIV-1)

Renata Welc-Falęciak^{1,3*}, Małgorzata Bednarska^{1,3}, Magdalena Szatan³,
Agnieszka Pawełczyk^{2,3}

¹Zakład Parazytologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski,

²Zakład Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Laboratorium Diagnostyki Zarażeń Pasożytniczych i Odzwierzęcych AmerLab Sp. z o. o.

Wpłynęło w lutym, zaakceptowano w maju 2018 r.

Streszczenie: Badania dotyczące występowania i różnorodności patogenów przenoszonych przez kleszcze u osób zakażonych wirusem HIV są nieliczne w porównaniu z innymi infekcjami towarzyszącymi zakażeniu HIV. Nieswoiste symptomy chorób odkleszczowych stanowią wyzwanie w opiece klinicznej i mogą prowadzić do błędnej diagnozy, szczególnie u pacjentów zakażonych wirusem HIV, u których często występuje jednocześnie wiele, mało specyficznych objawów klinicznych. Dodatkowo u pacjentów z obniżoną odpornością może wystąpić znaczne opóźnienie wytwarzania przeciwciał, przez co wyniki testów serologicznych mogą być błędnie interpretowane. Niniejszy przegląd koncentruje się na najczęstszych infekcjach przenoszonych przez kleszcze u pacjentów zakażonych wirusem HIV w Europie.

1. Wprowadzenie. 2. Kleszcze jako wektory. 3. Babesjoza. 3.1. Diagnostyka i leczenie. 4. Borelioza z Lyme. 4.1. Diagnostyka i leczenie. 5. Riketsjozy. 5.1. Diagnostyka i leczenie. 6. Podsumowanie

Tick-Borne Pathogens in Individuals with Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection

Abstract: The studies on the occurrence and diversity of tick-borne infections in HIV-infected individuals have been few, and the subject has been relatively neglected when compared with other infections associated with HIV. Non-specific symptoms of tick-borne diseases pose a challenge in clinical care and may lead to misdiagnosis, especially in HIV-positive patients, who often experience many non-specific clinical symptoms. Additionally, in immunocompromised patients, a significant delay of antibody production may occur, and the results of a serological test may be misinterpreted. This review focuses on the most common tick-borne infections in HIV-positive patients in Europe.

1. Introduction. 2. Ticks as vectors. 3. Babesiosis. 3.1. Diagnostics and treatment. 4. Lyme borreliosis. 4.1. Diagnostics and treatment. 5. Rickettsiosis. 5.1. Diagnostics and treatment. 6. Conclusions

Słowa kluczowe: *Babesia*, *Borrelia*, HIV, *Rickettsia*

Keywords: *Babesia*, *Borrelia*, HIV, *Rickettsia*

1. Wprowadzenie

Od czasu wprowadzenia leków antyretrowirusowych i skutecznych schematów terapii antyretrowirusowej (HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy) rokowanie dla osób zakażonych HIV (Human Immunodeficiency Virus) uległo znacznej poprawie. Obecnie czas przeżycia od chwili zdiagnozowania AIDS wydłużył się z kilku miesięcy w początkach epidemii do kilkadziesiąt lat [60]. Pomimo tego w 2016 r. na świecie zmarło około 1 mln osób zakażonych HIV [92]. W Polsce od 1985 r. zakażenie potwierdzono u ponad 22 tys. osób, z czego 1.4 tys. zmarło [72]. Większość przypadków śmiertelnych na świecie jest odnotowywana w krajach Afryki Subsaharyjskiej, gdzie częstość zakażeń oportunistycznych towarzyszących zakażeniu HIV/AIDS jest znacznie wyższa [20]. Zaburzenia układu immunologicznego, będące konsekwencją obniżonego poziomu limfocytów T CD4+, istotnie podnosi ryzyko zachorowań wywołanych przez patogeny, których namna-

żanie i chorobotwórczość jest zwykle kontrolowana przez humoralną i komórkową odpowiedź immunologiczną. Do najczęstszych chorób oportunistycznych towarzyszących zakażeniu HIV zaliczana jest gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, kandydoza przełyku, pneumocystozowe zapalenie płuc, zakażenia MAC (*Mycobacterium avium* Complex) oraz malaria i leiszmanioza w regionach endemicznych [20]. Lista patogennych organizmów stanowiących istotne zagrożenie dla zakażonych HIV jest zdecydowanie dłuższa i zależy od badanego regionu, a wraz z postępem nauki ulega ciągłym modyfikacjom.

Szybko rozprzestrzeniające się choroby zakaźne (EID – Emerging Infectious Diseases) stanowią niezwykle istotny problem dla zdrowia publicznego [61]. Liczba przypadków EID znacząco wzrosła w latach 80. XX w., co było związane m.in. z pandemią HIV [80]. Zdecydowaną większość przypadków EID stanowią choroby odzwierzęce (zoonozy), spośród których w ponad 70% źródło zarażenia stanowią zwierzęta dziko żyjące.

* Autor korespondencyjny: Renata Welc-Falęciak, Zakład Parazytologii, Wydział Biologii Uniwersytet Warszawski, ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; tel.: 22 554 10 31; e-mail: rwelc@biol.uw.edu.pl

Prawie 30% przypadków EID stanowią tzw. choroby transmisyjne (vector-borne diseases), których czynnikiem etiologicznym są mikroorganizmy przenoszone przez krwio pijne stawonogi [45]. Najważniejszymi wektorami w aspekcie medycznym i weterynaryjnym są, zaraz po komarach, kleszcze.

Kleszcze są kompetentnymi wektorami dla wielu gatunków patogennych wirusów, bakterii czy pierwotniaków [84]. Istotnym problemem w epidemiologii chorób odkleszczowych są koinfekcje, czyli jednocześnie, wielogatunkowe zakażenia, szczególnie trudne do diagnostyki u ludzi. Koinfekcje u kleszczy są wynikiem ich żerowania na zwierzętach, które są żywicielami dla kilku różnych gatunków patogenów. Gryzonie i ptaki stanowią jedną z najważniejszych grup żywicieli, zarówno dla licznych patogenów (m. in. z rodzaju *Borrelia*, *Babesia*, *Anaplasma*, *Neoehrlichia*), jak i samych kleszczy (larw i nimf). Dlatego też u samic kleszczy, które często atakują ludzi i zwierzęta hodowlane, dochodzi do kumulacji patogenów nabytych podczas pasożytowania larw i nimf w wyniku transmisji transstadialnej (przekaz mikroorganizmów pomiędzy poszczególnymi stadiami rozwojowymi) i transowarialnej (przekaz mikroorganizmów na drodze samica-jajo-larwa). Zjawisko koinfekcji ma istotne znaczenie dla diagnostyki i leczenia chorób odkleszczowych. Warto podkreślić, że oprócz najlepiej poznanej drogi zakażenia z wykorzystaniem krwio pijnych stawonogów, infekcje patogenami wektorowanymi możliwe są także poprzez bezpośredni kontakt z krwią zarażonych zwierząt (np. podczas polowań) oraz w trakcie transfuzji krwi i preparatów krwiopochodnych od bezobjawowych dawców [68, 78].

U osób z niedoborami odporności (w tym zakażonych HIV) częściej obserwuje się kliniczne symptomy chorób przenoszonych przez krwio pijne stawonogi niż u osób immunokompetentnych, u których często mają one przebieg skąpo- bądź bezobjawowy [4, 39]. W niniejszej pracy zostaną omówione najczęstsze infekcje odkleszczowe u osób HIV-pozytywnych w Europie.

2. Kleszcze jako wektory

Głównym wektorem dla patogenów odkleszczowych w Europie jest kleszcz pospolity *Ixodes ricinus*. Gatunek ten związany jest z lasami liściastymi i mieszanymi, jednak obserwowana przez ostatnie dekady ekspansja *I. ricinus* pozwoliła poszerzyć zasięg jego występowania o północne obszary kontynentu oraz tereny położone na wyższej wysokości [29, 44, 46]. Wzrost zagażenia kleszczy, także na obszarach zurbanizowanych, oraz wydłużenie okresu aktywności tych pajęczaków są prawdopodobnie wynikiem zmian zachodzących w środowisku m.in. w użytkowaniu gruntów w rolnic-

twie, zarządzaniu lasami, zmianami w liczebności i rozmieszczeniu wolno żyjących zwierząt oraz zmianami klimatu [15, 53, 59, 67]. Obserwowane zmiany przekładają się bezpośrednio na wzrost ryzyka transmisji patogenów przenoszonych przez kleszcze, co może stanowić istotny problem dla osób z zaburzeniami układu immunologicznego, których udział w społeczeństwie stale wzrasta [48].

Żywicielami dla kleszczy *I. ricinus* może być ponad 300 gatunków kręgowców [84]. Cykl życiowy kleszczy pospolitych obejmuje trzy aktywne stadia rozwojowe (larwa, nimfa, osobnik dorosły), które poszukują żywiciela, odżywiają się jego krwią, a następnie linieją lub składają jaja (samice). Okres pasożytowania kleszczy na żywicielu ogranicza się do kilku lub kilkunastu dni (larwy 3–5 dni, nimfy 4–7 dni, samice 7–11 dni), podczas gdy czas życia wszystkich stadiów rozwojowych może trwać kilka lat [84]. Ten niezwykle złożony cykl życia sprawia, że kleszcze są podatne na zmiany w strukturze siedlisk i dostępności żywicieli.

Odsetek zakażonych w Polsce kleszczy *I. ricinus* różni się w zależności od obszaru badań. Dla krętków *Borrelia burgdorferi* ekstensywność zakażenia kleszczy waha się w granicach od 4% do ponad 25% [22, 49, 79, 93, 98], obecność DNA *Rickettsia* (*R. helvetica*, *R. monacensis*, *R. raoulti*) potwierdzono nawet u 28% badanych osobników *I. ricinus* [9, 21, 91]. Zakażenie pierwotniakami z rodzaju *Babesia* (*B. microti*, *B. venatorum*) wykazano u 1–13% kleszczy w zależności od badanego regionu [77, 79, 82, 83, 90].

3. Babeszjoza

Babeszjoza jest chorobą odkleszczową, wywołaną u ludzi przez pierwotniaki z rodzaju *Babesia* głównie w USA (*B. microti*) i Europie (*B. divergens*, pojedyncze przypadki zarażeń z udziałem *B. venatorum* i *B. microti*) [39]. W USA w roku 2014 odnotowano ponad 1700 przypadków babeszjozy [17]. W Europie dotychczas opisano ponad 50 przypadków zachorowań, jednak ich przebieg był znacznie ostrzejszy niż w USA [39].

Babeszjoza, określaną także jako ‘malaria północy’ ze względu na podobieństwo morfologii *Babesia* i *Plasmodium* oraz objawów chorobowych powodowanych przez oba gatunki pierwotniaków, u osób zdrowych zwykle ma przebieg skąpo- bądź bezobjawowy. Zarażenie jest szczególnie niebezpieczne dla osób z obniżoną odpornością (zakażonych HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, asplenicznych, po radio- i chemioterapii). Wzrost zachorowań na babeszjozę w ostatnich latach można wiązać zarówno ze zwiększoną ekspozycją na kleszcze, jak i wzrostem liczby pacjentów z zaburzeniami odporności generowanymi m.in. wrodzonymi

i nabytymi niedoborami odporności, jak również leczeniem immunosupresyjnym [39]. Pojawia się także coraz więcej udokumentowanych doniesień o transmisji pierwotniaków z przetaczaną krwią i jej składnikami. Przypadki te charakteryzuje cięższy, często zakończony zgonem przebieg [38, 54]. W inwazji *Babesia* utrzymuje się długotrwała faza przewlekła [51, 89], która często przy braku objawów i bardzo niskiej parazytemii stwarza realne zagrożenie zakażeniami potransfuzyjnymi dla biorców, szczególnie tych z zaburzeniami odporności [38, 54].

Przypadki zarażeń *Babesia* u osób zakażonych HIV odnotowano dotychczas w USA [8, 32, 34, 56, 63, 86] oraz jeden przypadek na terenie Europy, w Hiszpanii [37]. Badania molekularne potwierdziły zarażenia z udziałem *B. microti* (USA [34, 86]) lub *B. divergens* (Hiszpania [37]). W pojedynczych przypadkach pełnoobjawowe zarażenia *Babesia* obserwowano u asplenicznych pacjentów HIV pozytywnych [56, 63] lub objawy chorobowe pojawiły się dopiero po splenektomii [37].

Objawy zarażenia *Babesia* pojawiają się około 5–30 dni po ugryzieniu przez kleszcza, jednak wiele osób nie pamięta kontaktu z pajęczakiem [41]. Obraz kliniczny babeszjozy jest mało specyficzny, podobny do malarii i obejmuje typowe symptomy grypopodobne tj. wysoka gorączka (powyżej 40°C), dreszcze, zmęczenie, bóle głowy i mięśni, bóle brzucha, oraz hepatosplenomegalię. Niektórzy pacjenci skarżą się na ból gardła, światłowstręt, nietypowe zabarwienie moczu lub chwiejność emocjonalną. U osób z obniżoną odpornością, oprócz wyżej wymienionych objawów, odnotowywano również obfite pocenie się, silną anemię związaną z wysoką parazytemią, żółtaczkę, objawy neurologiczne oraz niewydolność krążeniowo-oddechową. U pacjentów zakażonych HIV obserwowano długotrwałą fazę przewlekłą zarażenia pierwotniakami, trwającą kilka miesięcy pomimo stosowanego leczenia oraz nawroty choroby wymagające transfuzji krwi ze względu na wysoką parazytemię [86]. Wydaje się, że przyczyną tego zjawiska jest obniżona produkcja interferonu gamma (INF- γ) przez komórki NK (Natural Killer) u osób HIV pozytywnych, jednej z najważniejszych cytokin biorących udział w zwalczaniu wczesnego stadium infekcji *Babesia* u myszy [2, 43, 58] oraz obniżona liczba limfocytów T CD4+, które odgrywają kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko *Babesia*, co wykazano w badaniach na modelu mysim [23]. Brakuje danych dotyczących wpływu zakażenia HIV na patogenę babeszjozy. Wzajemne oddziaływanie w przebiegu koinfekcji zostały za to udowodnione w przypadku zakażeń *Plasmodium*/HIV [3]. Infekcja HIV zwiększa ryzyko nasilenia przebiegu malarii, co z kolei ułatwia tempo jej przenoszenia. Zakażenie *Plasmodium* wiąże się także z silną aktywacją limfocytów T CD4 +

i wzrostem stężenia cytokin prozapalnych, co ułatwia rozprzestrzenianie wirusa wśród limfocytów T CD4+ i jego szybką replikację [3].

3.1. Diagnostyka i leczenie

Obecnie w Europie diagnostyka babeszjozy opiera się na bezpośredniej identyfikacji pierwotniaków we krwi pacjenta na podstawie obserwacji mikroskopowych cienkiego rozmazu krwi lub PCR [39]. Formy pierwotniaka w erytrocytach rozmazów krwi barwionych metodą Giemsa są zwykle widoczne u pacjentów objawowych. W przypadku niskiej parazytemii oraz w początkowej fazie infekcji konieczne może być powtórzenie rozmazu w odstępach 8–12 godzinnych [41]. Metoda PCR, gdzie najczęściej stosowanym markerem jest gen *18S rRNA*, charakteryzuje się wysoką specyficznością i czułością [11], jednak dotychczas na rynku europejskim nie są dostępne standaryzowane testy molekularne przeznaczone do rutynowej diagnostyki babeszjozy [39]. Uważa się, że u osób z obniżoną odpornością należy powtórzyć badania krwi po okresie kilku miesięcy od zakończenia leczenia w celu wykluczenia fazy przewlekłej zarażenia [34].

Badania serologiczne w diagnostyce babeszjozy oparte są na teście immunofluorescencji pośredniej (IF). Specyficzne dla *B. microti* przeciwciała klasy IgM mogą być wykrywane już po upływie dwóch tygodni od zarażenia [16]. Podwyższony poziom przeciwciał może utrzymywać się od kilkunastu miesięcy do 6 lat. U osób z niedoborami odporności, w tym zakażonych HIV, zaobserwowano zaburzenia w produkcji przeciwciał, co wydłuża okres okienka serologicznego [39]. Wyniki fałszywie pozytywne testu IF obserwowano u pacjentów z chorobami tkanki łącznej i autoimmunologicznymi [42] oraz inwazjami pasożytniczymi z udziałem *Toxoplasma* i *Plasmodium* [35, 42], co tłumaczy się występowaniem reakcji krzyżowych.

W leczeniu objawowej babeszjozy stosuje się atowakwon, azytromycynę, klindamycynę i chininę. U pacjentów zakażonych HIV może być konieczne stosowanie wyższych dawek oraz dłuższego czasu leczenia w celu całkowitego usunięcia pierwotniaków [52]. U pacjentów ze znacznie obniżoną odpornością obserwowano oporność na azytromycynę-atowakwon w trakcie leczenia babeszjozy [94]. W nielicznych przypadkach standardowa terapia babeszjozy u osób zakażonych HIV była nieskuteczna. Wówczas w schemat terapii włączano transfuzje krwi oraz atowakwon-proguanil, powszechnie stosowany zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu malarii [86]. Dodatkowo u pacjentów z HIV obserwowano skuteczne leczenie babeszjozy antybiotykami stosowanymi w równoległej terapii infekcji oportunistycznych (*Mycobacterium avium*) [32].

4. Borelioza z Lyme

Krętki z gatunku *B. burgdorferi* są czynnikiem etiologicznym boreliozy z Lyme, najczęściej występującej w USA i Europie choroby odkleszczowej. W ostatnich latach w Europie odnotowuje się każdego roku około 65 tys. przypadków nowych zachorowań [40], w Polsce – ok. 20 tys. [62]. Najczęstszym symptomem klinicznym wczesnej fazy miejscowej zakażenia jest rumień wędrujący (EM – *erythema migrans*). W fazie rozsianej zakażenia bakterie penetrują do tkanek organizmu, głównie skóry, centralnego układu nerwowego, stawów i serca [81]. We wczesnej neuroboreliozie najczęściej występuje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie nerwu twarzowego lub innych nerwów czaszkowych, zapalenie korzeni nerwowych [98]. W boreliozie późnej obserwuje się m.in. zapalenie mózgu i rdzenia (neuroborelioza), nadżerki chrząstek i kości (postać stawowa) czy przewlekłe zanikowe zapalenie skóry (ACA – *acrodermatitis chronica atrophicans*) [81]. W USA jedynym patogennym dla ludzi gatunkiem jest *B. burgdorferi* sensu stricto. W Europie, co najmniej pięć gatunków uznano za chorobotwórcze (*B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. spielmanii*, *B. bavariensis*), czego skutkiem jest znacznie większa niż w USA różnorodność objawów klinicznych boreliozy [81].

Dotychczas odnotowano jedynie kilka przypadków zakażeń *Borrelia* u osób HIV pozytywnych [13, 85], pomimo wysokiej częstości występowania zakażeń HIV na terenach endemicznych dla boreliozy. W większości były to wczesne infekcje, ale przebiegające z objawami ze strony układu nerwowego, w jednym przypadku (Holandia) potwierdzono neuroboreliozę przebiegającą m. in. z parastezją kończyn dolnych, bez objawów skórnych [13, 85]. Objawy towarzyszące zakażeniom *Borrelia* u osób HIV-pozytywnych to gorączka, bóle głowy, dreszcze, utrata wagi, obustronne porażenie twarzy, diplopia, zapalenie korzeni nerwowych oraz bóle stawów i mięśni [13, 18, 28, 85]. U chorych obserwowano także niewielkie podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych we wczesnej fazie choroby, podwyższony wskaźnik sedymentacji erytrocytów (rzadko przekraczający 80 mm/h) oraz pleocytozę limfocytarną i podwyższony poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym [95]. Wydaje się, że u osób zakażonych HIV przebieg infekcji jest cięższy, z nietypowymi objawami neurologicznymi w porównaniu do pacjentów ze stwierdzoną neuroboreliozą z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym [13].

Niewiele wiadomo na temat przebiegu koinfekcji z udziałem HIV i *B. burgdorferi* oraz mechanizmów immunologicznych w przebiegu zakażenia HIV, które mogłyby wpływać na infekcje krętkami. Najprawdopodobniej niski poziom limfocytów T CD4+ jest przyczyną silnej bakteriemii i ostrzejszego przebiegu bore-

liozy, co zaobserwowano na modelach zwierzęcych [6, 12]. Co ciekawe, u pacjentów z neuroboreliozą zaobserwowano istotnie wyższy poziom wirerii HIV w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu do osocza [13]. Tłumaczy się to aktywacją stanu zapalnego przez bakterie i napływem limfocytów zakażonych HIV do centralnego układu nerwowego („ścieżka konia trojańskiego”) [7]. Więcej wiadomo na temat współistniejących zakażeń HIV i krętków *Treponema pallidum*. U osób HIV-pozytywnych częściej obserwuje się bezobjawowy przebieg wczesnej kiły oraz szybszy nawrót kiły II okresu, której przebieg jest zazwyczaj bardziej agresywny z towarzyszącymi objawami neurologicznymi [48, 71]. Nie wykazano wpływu koinfekcji na skuteczność leczenia *T. pallidum*, było ono tak samo skuteczne dla osób zakażonych HIV, jak i zdrowej populacji [48, 71].

Profilaktyczna antybiotykoterapia u osób zakażonych HIV lub leczenie stosowane w przypadku infekcji oportunistycznych mogą także mieć wpływ na przebieg boreliozy z Lyme [85]. Dotychczas brakuje danych dotyczących wpływu leków antyretrowirusowych na krętki *Borrelia*. Jednak biorąc pod uwagę, że neuroborelioza była diagnozowana u pacjentów przyjmujących terapię HAART, powyższy związek wydaje się być mało prawdopodobny [85]. Pomimo licznych przypadków zakażenia HIV, koinfekcje z udziałem *Borrelia* nie są często notowane, co jest trudne do wytłumaczenia. Niektórzy autorzy sugerują, że znaczenie może mieć także fakt, że borelioza z Lyme jest chorobą diagnozowaną najczęściej u mieszkańców terenów wiejskich i podmiejskich ze względu na ich częstszy kontakt z kleszczami, podczas gdy zakażenia HIV są charakterystyczne dla obszarów miejskich [18]. Należy jednak wziąć pod uwagę obserwowany ostatnio wzrost zagęszczenia kleszczy na zielonych terenach miejskich, silnie zurbanizowanych oraz występowanie na tych obszarach patogennych gatunków mikroorganizmów przenoszonych przez te pajęczaki [50, 91].

4.1. Diagnostyka i leczenie

Rumień wędrujący, któremu mogą towarzyszyć objawy grypopodobne, jest jedynym swoistym objawem zakażenia krętkami *B. burgdorferi* i jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. We wczesnym stadium choroby specyficzne przeciwciała nie są jeszcze obecne, co może być przyczyną wyników fałszywie negatywnych testów serologicznych [1, 27]. Obecnie, ok. 4–6 tygodni po zakażeniu, zalecana jest serologiczna diagnostyka dwustopniowa obejmująca przesiewowy test immunoenzymatyczny ELISA należący przynajmniej do testów II generacji oraz test potwierdzający Wetern Blot wykonywany w przypadku wyniku pozytywnego lub wątpliwego testu ELISA z tej samej próbki surowicy [1]. Należy wziąć pod uwagę, że swoiste przeciwciała

wykrywane są także wśród zdrowej populacji i odsetek ten może być znaczny (od kilku do nawet 50% w grupach zwiększonego ryzyka) [19].

Diagnostyka boreliozy z Lyme u osób zakażonych HIV jest uważana za skomplikowaną z powodu obniżonego PPV (Positive Predictive Value) dla badań serologicznych u tej grupy pacjentów [27, 69]. Obecnie większość pacjentów osiąga satysfakcjonującą odbudowę immunologiczną i ryzyko obniżonego PPV dla badań serologicznych jest znacznie niższe [27]. Zarówno przypadki wyników fałszywie negatywnych, jak i fałszywie pozytywnych były opisywane dla pacjentów zakażonych HIV [69]. W pojedynczych przypadkach nie potwierdzono obecności specyficznych przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu neuroboreliozy [28]. Wykazano natomiast fałszywie pozytywne wyniki badań serologicznych u osób zakażonych HIV i kiłą oraz reakcje krzyżowe z innymi krętkami (*T. pallidum*) [10]. Dlatego u osób zakażonych HIV pośrednie metody diagnostyczne oparte na testach serologicznych powinny zostać uzupełnione o metody bezpośredniej identyfikacji patogenu m. in. z wykorzystaniem technik biologii molekularnej (PCR) [31]. O ile czułość metody PCR jest bardzo wysoka (98–100%), to jej specyficzność zależna jest od wybranego do badań materiału. Zalecany materiałem jest wycinek skóry (rumień wędrujący, ACA; specyficzność 73–76%), płyn mózgowo-rdzeniowy (38%), płyn stawowy lub chrząstka stawowa (78%) [1]. Specyficzność metody PCR z wykorzystaniem krwi pełnej lub surowicy jest dość niska (14%), dlatego uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia (sekwencjonowania). Najczęstszymi markerami genetycznymi w identyfikacji zakażeń *B. burgdorferi* są geny *16S rRNA* i białka powierzchniowego OspA [31].

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych w leczeniu boreliozy stosuje się doksycyklinę lub amoksycylinę, azytromycynę lub klarytromycynę w przypadku rumienia wędrującego u osób z nadwrażliwością na antybiotyki β -laktamowe [65]. W przypadku neuroboreliozy lekiem z wyboru jest ceftriakson lub cefotaksym. U osób zakażonych HIV z powodzeniem stosuje się powyższą antybiotykoterapię [13]. Zarówno wśród osób immunokompetentnych, jak i z obniżoną odpornością, nawracające gorączki, leukopenia, trombocytopenia i anemia w przebiegu boreliozy pomimo podanego leczenia wymagają dalszej diagnostyki pod kątem koinfekcji odkleszczowych z udziałem *Babesia* i/lub *Anaplasma phagocytophilum* towarzyszących zakażeniu *Borrelia* [96].

5. Riketsjozy

Riketsjozy odkleszczowe powodowane są przez wewnątrzkomórkowe, Gram-ujemne bakterie należące do rodzaju *Rickettsia* wywołujące gorączki pla-

miste (SFG – Spotted Fever Group). Obecnie znanych jest około 30 gatunków, z czego co najmniej 13 uważanych jest za patogenne dla człowieka m.in. *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. slovaka*, *R. raoultii*, *R. monacensis*, *R. rioja* [64]. Riketsje, po wnikięciu do organizmu żywiciela, wnikają do komórek nabłonka małych i średnich naczyń krwionośnych prowadząc do stanu zapalnego na skutek efektu cytotoksycznego [87, 88]. W większości przypadków obserwowane są plamiste wykwity skórne, którym czasami towarzyszy nekrotyczna grudka. Efekt cytotoksyczny skutkuje wytworzeniem rozsianych wielonarządowych zmian obejmujących zapalenie naczyń krwionośnych, wybroczyny i wylewy w obrębie drobnych naczyń skóry, płuc, serca, nerek i mózgu, a także innych narządów wewnętrznych. Uszkodzenie śródbłonka naczyń prowadzi do ogniskowej martwicy, tworzenia się nacieków wokół tych naczyń i do zwolnienia przepływu krwi w naczyniach włosowatych. Niedokrwienie i niedotlenienie prowadzi z kolei do uszkodzenia narządów i układów, m.in. ośrodkowego układu nerwowego, nerek, nadnerczy, czy mięśnia sercowego. Zakażenie riketsjami może prowadzić do nawracających gorączek o nieznannej etiologii, a w najcięższych przypadkach m.in. do zapalenia mięśnia sercowego czy zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego [87, 88]. Bez leczenia, mało swoiste symptomy, takie jak podwyższona temperatura ciała, uczucie zmęczenia, zawroty i bóle głowy, poty, bóle mięśni i utrata apetytu, mogą utrzymywać się nawet przez 18 miesięcy od zakażenia [87, 88].

W Europie najczęściej notowana jest gorączka guzkowa (MSF – Mediterranean Spotted Fever) powodowana głównie przez *R. conorii*, rzadziej przez *R. monacensis* [64]. Gorączka ta występuje w basenie Morza Śródziemnego, na wybrzeżu Morza Czarnego i Kaspijskiego [64]. Okres inkubacji wynosi ok. 10 dni (od 4 do 21 dni), pierwsze symptomy obejmują gorączkę, bóle głowy, mięśni i stawów oraz światłowstręt. U ponad 70% zakażonych, na skórze pojawia się pojedyncza zmiana w postaci czarnego strupa ('tache noir') w miejscu ukąszenia przez kleszcza, w pojedynczych przypadkach, głównie u dzieci, zmiany te mogą być liczne [25]. Po kilku dniach pojawia się grudkowa wysypka. Ciężkie formy zakażenia, czasem prowadzące do śmierci (około 3% przypadków), opisano wśród osób starszych, chorujących na cukrzycę, niewydolność krążeniową, niewydolność nerek, chorobę alkoholową oraz u pacjenta po przeszczepie wątroby, ale także u osób immunokompetentnych [5, 14, 24, 25, 30, 36, 73, 75].

W odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko *Rickettsia* wydaje się, że kluczową rolę odgrywają limfocyty T CD4+ i T CD8+ [57]. Limfocyty T wytwarzają interferon gamma (INF- γ), który pełni kluczową rolę w kontrolowaniu zakażenia *Rickettsia*, poprzez aktywację komórek śródbłonka będących miejscem

docelowej lokalizacji bakterii, co prowadzi do efektywnej eliminacji patogenów [5]. Wykazano jednak, że deplecja limfocytów T CD4+ u myszy nie miała wpływu na przebieg infekcji *Rickettsia* [57], w przeciwieństwie do limfocytów T CD8+, których deplecja skutkowałą długotrwałą bakteremią, ostrą infekcją i często śmiercią zwierząt [87].

Dotychczas opisano pojedyncze przypadki zakażeń *Rickettsia* u osób HIV pozytywnych [26]. Symptomy infekcji obejmują gorączkę, bóle głowy, bóle mięśni i stawów, hepatomegalię oraz charakterystyczną wysypkę guzkowatą i czarny strup w miejscu ukąszenia przez kleszcza. Obserwowano także obecność licznych wybroczyn i znaczną trombocytopenię, co może wskazywać na skłonność pacjentów zakażonych HIV do szybszego rozwoju choroby oraz cięższego jej przebiegu [26]. Opisano także pacjentów, u których pierwsze, nieswoiste symptomy zakażenia HIV były podobne do ostrej mononukleozy [74] i zostały pierwotnie zdiagnozowane jako MSF [76]. W tych przypadkach zakażenie HIV rozpoznano w odstępie kilku dni lub lat od pojawienia się pierwszych objawów zbliżonych do MSF.

5.1. Diagnostyka i leczenie

W początkowej fazie zakażenia diagnostyka oparta jest o metody molekularne (PCR), a materiał do badań stanowi krew pełna, leukocyty z krwi obwodowej, materiał biopsyjny pobrany ze zmian skórnych i/lub węzłów chłonnych [55]. Najczęściej stosowane markery genetyczne to gen *16S rRNA*, *gltA* (syntaza cytrynianowa), *ompA* oraz *ompB* (białko powierzchniowe A i B). Ze względu na liczbę znanych gatunków i podgatunków chorobotwórczych *Rickettsia* zalecane jest sekwencjonowanie otrzymanych produktów PCR [55].

Metody immunodiagnostyczne (IFA, ELISA) stanowią 'złoty standard' w diagnostyce riketsjoz [66]. Ich czułość/specyficzność szacowana jest na poziomie 83–100%. Główne ograniczenia wynikają z niskiej czułości testów w fazie ostrej infekcji (przeciwciała klasy IgM i IgG pojawiają się po upływie 7–15 dni od wystąpienia pierwszych objawów) oraz, w przypadku IFA, reakcji krzyżowych z *Legionella* sp., *Proteus* sp. oraz *Francisella tularensis* [55]. Przeciwciała klasy IgM mogą utrzymywać się przez kilka miesięcy, a IgG – nawet przez kilka lat, co uzasadnia porównanie poziomu obu klas przeciwciał w fazie ostrej i w fazie zdrowienia w celu potwierdzenia rozpoznania [70]. W przypadku pacjentów zakażonych HIV diagnostyka oparta była na detekcji DNA *Rickettsia* metodą Real-Time PCR z krwi pełnej oraz testie IFA przeprowadzonym dwa tygodnie po wystąpieniu pierwszych objawów [26].

W leczeniu riketsjoz, zarówno u osób immunokompetentnych, jak i z obniżoną odpornością, stosuje się doksycyklinę przez okres 7–10 dni [26, 33].

6. Podsumowanie

Choroby odkleszczowe u osób zakażonych HIV zazwyczaj przebiegają z odmiennymi i/lub ostrzejszymi niż u osób immunokompetentnych symptomami klinicznymi. Stosowane powszechnie w diagnostyce rutynowej metody serologiczne u pacjentów HIV pozytywnych mogą z wyższą częstością, niż w przypadku zdrowej populacji, wskazywać wyniki fałszywie pozytywne lub fałszywie negatywne oraz reakcje krzyżowe. Dlatego też w tej grupie pacjentów metody wykrywania zakażeń/zarażeń oparte na bezpośredniej detekcji patogenów (DNA/RNA, antygeny) nabierają istotnego znaczenia. Na terenach endemicznych należy zatem szczególnie rozważyć historię ukąszeń przez kleszcze jako część wywiadu w klinicznej opiece nad pacjentami zakażonymi wirusem HIV.

Badania finansowane w ramach projektu Iuventus Plus nr IP2014050373 Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Piśmiennictwo

1. Agüero-Rosenfeld M.E., Wang G., Schwartz I., Wormser G.P.: Diagnosis of lyme borreliosis. *Clin. Microbiol. Rev.* **18**, 484–509 (2005)
2. Aguilar-Delfin I., Wettstein P.J., Persing D.H.: Resistance to acute babesiosis is associated with interleukin-12- and gamma interferon-mediated responses and requires macrophages and natural killer cells. *Infect. Immun.* **71**, 2002–2008 (2003)
3. Alemu A., Shiferaw Y., Addis Z., Mathewos B., Birhan W.: Effect of malaria on HIV/AIDS transmission and progression. *Parasit. Vectors*, **6**, 18 (2013)
4. Bakken J.S., Dumler J.S.: Human granulocytic anaplasmosis. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* **29**, 341–355 (2015)
5. Barrio J., de Diego A., Ripoll C., Perez-Calle J.L., Núñez O., Salcedo M., Clemente G.: Mediterranean spotted fever in liver transplantation: a case report. *Transplant Proc.* **34**, 1255–1256 (2002)
6. Barthold S.W., Sidman C.L., Smith A.L.: Lyme borreliosis in genetically resistant and susceptible mice with severe combined immunodeficiency. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **47**, 605–613 (1992)
7. Bell J.E.: An update on the neuropathology of HIV in the HAART era. *Histopathology*, **45**, 549–559 (2004)
8. Benezra D., Brown A.E., Polsky B., Gold J.W., Armstrong D.: Babesiosis and infection with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann. Intern. Med.* **107**, 944 (1987)
9. Biernat B., Stańczak J., Michalik J., Sikora B., Cieniuch S.: *Rickettsia helvetica* and *R. monacensis* infections in immature *Ixodes ricinus* ticks derived from sylvatic passerine birds in west-central Poland. *Parasitol. Res.* **115**, 3469–3477 (2016)
10. Blatz R., Kühn H.J., Hermann W., Rytter M., Rodloff A.C.: Neurosyphilis and neuroborreliosis. Retrospective evaluation of 22 cases. *Nervenarzt.* **76**, 724–732 (2005)
11. Bloch E.M., Lee T.H., Krause P.J., Telford S.R. 3rd, Montalvo L., Chafets D., Usmani-Brown S., Lepore T.J., Busch M.P.: Development of a real-time polymerase chain reaction assay for sensitive detection and quantitation of *Babesia microti* infection. *Transfusion*, **53**, 2299–2306 (2013)

12. Bockenstedt L.K., Kang I., Chang C., Persing D., Hayday A., Barthold S.W.: CD4+ T helper 1 cells facilitate regression of murine Lyme carditis. *Infect. Immun.* **69**, 5264–5269 (2001)
13. Bremell D., Säll C., Gisslén M., Hagberg L.: Lyme neuroborreliosis in HIV-1 positive men successfully treated with oral doxycycline: a case series and literature review. *J. Med. Case Rep.* **5**, 465 (2011)
14. Brouqui P., Parola P., Fournier P.E., Raoult D.: Spotted fever rickettsioses in southern and eastern Europe. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **49**, 2–12 (2007)
15. Buczek A., Ciura D., Bartosik K., Zając Z., Kulisz J.: Threat of attacks of *Ixodes ricinus* ticks (Ixodida: Ixodidae) and Lyme borreliosis within urban heat islands in south-western Poland. *Parasit. Vectors*, **7**, 562 (2014)
16. Centers of Disease Control and Prevention, CDC, Laboratory Identification of Parasitic Diseases of Public Health Concern, <https://www.cdc.gov/dpdx/babesiosis/dx.html> (styczeń 2018 r.)
17. Centers of Disease Control and Prevention, CDC, Surveillance for Babesiosis - United States, 2014, https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/resources/babesiosis_surveillance_summary_2016.pdf (styczeń 2018 r.)
18. Cerný R., Machala L., Bojar M., Rozsypal H., Pícha D.: Neuroborreliosis in an HIV-1 positive patient. *Infection*, **34**, 100–102 (2006)
19. Cetin E., Sotoudeh M., Auer H., Stanek G.: Paradigm Burgenland: risk of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection indicated by variable seroprevalence rates in hunters. *Wien. Klin. Wochenschr.* **118**, 677–681 (2006)
20. Chang C.C., Crane M., Zhou J., Mina M., Post J.J., Cameron B.A., Lloyd A.R., Jaworowski A., French M.A., Lewin S.R.: HIV and co-infections. *Immunol. Rev.* **254**, 114–142 (2013)
21. Chmielewski T., Podsiadły E., Karbowski G., Tylewska-Wierzbanowska S.: *Rickettsia* spp. in ticks, Poland. *Emerg. Infect. Dis.* **15**, 486–488 (2009)
22. Cisak E., Wójcik-Fatla A., Stojek N., Chmielewska-Badora J., Zwoliński J., Buczek A., Dutkiewicz J.: Prevalence of *Borrelia burgdorferi* genospecies in *Ixodes ricinus* ticks from Lublin region (eastern Poland). *Ann. Agric. Environ. Med.* **13**, 301–306 (2006)
23. Clawson M.L., Paciorkowski N., Rajan T.V., La Vake C., Pope C., La Vake M., Wikel S.K., Krause P.J., Radolf J.D.: Cellular immunity, but not gamma interferon, is essential for resolution of *Babesia microti* infection in BALB/c mice. *Infect. Immun.* **70**, 5304–5306 (2002)
24. Colomba C., Saporito L., Colletti P., Mazzola G., Rubino R., Pampinella D., Titone L.: Atrial fibrillation in Mediterranean spotted fever. *J. Med. Microbiol.* **57**, 1424–1426 (2008)
25. Colomba C., Saporito L., Siracusa L., Giammanco G., Bonura S., Titone L.: Mediterranean spotted fever in paediatric and adult patients: two clinical aspects of the same disease. *Infez. Med.* **19**, 248–253 (2011)
26. Colomba C., Siracusa L., Madonia S., Saporito L., Bonura C., De Grazia S., Giammanco G.M.: A case of spotted fever rickettsiosis in a human immunodeficiency virus-positive patient. *J. Med. Microbiol.* **62**, 1363–1364 (2013)
27. Cook M.J., Puri B.K.: Application of Bayesian decision-making to laboratory testing for Lyme disease and comparison with testing for HIV. *Int. J. Gen. Med.* **10**, 113–123 (2017)
28. Cordoliani F., Vignon-Pennamen M.D., Assous M.V., Vabres P., Dronne P., Rybojad M., Morel P.: Atypical Lyme borreliosis in an HIV-infected man. *Br. J. Dermatol.* **137**, 437–439 (1997)
29. Daniel M., Materna J., Honig V., Metelka L., Danielová V., Harcarik J., Kliegrová S., Grubhoffer L.: Vertical distribution of the tick *Ixodes ricinus* and tick-borne pathogens in the northern Moravian mountains correlated with climate warming (Jeseníky Mts., Czech Republic). *Cent. Eur. J. Public Health*, **17**, 139–145 (2009)
30. de Sousa R., Walker D.H. i wsp.: Host- and microbe-related risk factors for and pathophysiology of fatal *Rickettsia conorii* infection in Portuguese patients. *J. Infect. Dis.* **198**, 576–585 (2008)
31. Dunaj J., Moniuszko A., Zajkowska J., Pancewicz S.: The role of PCR in diagnostics of Lyme borreliosis. *Przegl. Epidemiol.* **67**, 35–39 (2013)
32. Falagas M.E., Klemmner M.S.: Babesiosis in patients with AIDS: a chronic infection presenting as fever of unknown origin. *Clin. Infect. Dis.* **22**, 809–812 (1996)
33. Fang R., Blanton L.S., Walker D.H.: Rickettsiae as Emerging Infectious Agents. *Clin. Lab. Med.* **37**, 383–400 (2017)
34. Froberg M.K., Dannen D., Bakken J.S.: Babesiosis and HIV. *Lancet*, **363**, 704 (2004)
35. Gabrielli S., Galuppi R., Marcer F., Marini C., Tampieri M.P., Moretti A., Pietrobelli M., Cancrini G.: Development of culture-based serological assays to diagnose *Babesia divergens* infections. *Vector Borne Zoonotic Dis.* **12**, 106–110 (2012)
36. Giammanco G.M., Vitale G., Mansueto S., Capra G., Caleca M.P., Ammatuna P.: Presence of *Rickettsia conorii* subsp. *israelensis*, the causative agent of Israeli spotted fever, in Sicily, Italy, ascertained in a retrospective study. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 6027–6031 (2005)
37. González L.M., Castro E., Lobo C.A., Richart A., Ramiro R., González-Camacho F., Luque D., Velasco A.C., Montero E.: First report of *Babesia divergens* infection in an HIV patient. *Int. J. Infect. Dis.* **33**, 202–204 (2015)
38. Gubernot D.M., Lucey C.T., Lee K.C., Conley G.B., Holness L.G., Wise R.P.: *Babesia* infection through blood transfusions: reports received by the US Food and Drug Administration, 1997–2007. *Clin. Infect. Dis.* **48**, 25–30 (2009)
39. Hildebrandt A., Gray J.S., Hunfeld K.P.: Human babesiosis in Europe: what clinicians need to know. *Infection*, **41**, 1057–1072 (2013)
40. Hubálek Z.: Epidemiology of lyme borreliosis. *Curr. Probl. Dermatol.* **37**, 31–50 (2009)
41. Hunfeld K.P., Hildebrandt A., Gray J.S.: Babesiosis: recent insights into an ancient disease. *Int. J. Parasitol.* **38**, 1219–1237 (2008)
42. Hunfeld K.P., Lambert A., Kampen H., Albert S., Epe C., Brade V., Tenter A.M.: Seroprevalence of *Babesia* infections in humans exposed to ticks in midwestern Germany. *J. Clin. Microbiol.* **40**, 2431–2436 (2002)
43. Igarashi I., Toyoda Y. i wsp.: Roles of CD4(+) T cells and gamma interferon in protective immunity against *Babesia microti* infection in mice. *Infect. Immun.* **67**, 4143–4148 (1999)
44. Jaenson T.G.1, Jaenson D.G., Eisen L., Petersson E., Lindgren E.: Changes in the geographical distribution and abundance of the tick *Ixodes ricinus* during the past 30 years in Sweden. *Parasit. Vectors*, **5**, 8 (2012)
45. Jones K.E., Patel N.G., Levy M.A., Storeygard A., Balk D., Gittleman J.L., Daszak P.: Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, **451**, 990–993 (2008)
46. Jore S., Viljugrein H., Hofshagen M., Brun-Hansen H., Kristoffersen A.B., Nygård K., Brun E., Ottesen P., Sævik B.K., Ytrefhus B.: Multi-source analysis reveals latitudinal and altitudinal shifts in range of *Ixodes ricinus* at its northern distribution limit. *Parasit. Vectors*, **4**, 84 (2011)
47. Karp C.L., Auwaerter P.G.: Coinfection with HIV and tropical infectious diseases. I. Protozoal pathogens. *Clin. Infect. Dis.* **45**, 1208–1213 (2007)
48. Karp G., Schlaeffer F., Jotkowitz A., Riesenberk K.: Syphilis and HIV co-infection. *Eur. J. Intern. Med.* **20**, 9–13 (2009)

49. Kiewra D., Stańczak J., Richter M.: *Ixodes ricinus* ticks (Acari, Ixodidae) as a vector of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Borrelia miyamotoi* in Lower Silesia, Poland-preliminary study. *Ticks Tick Borne Dis.* **5**, 892–897 (2014)
50. Kowalec M., Szewczyk T., Welc-Falęciak R., Siński E., Karbowski G., Bajer A.: Ticks and the city – are there any differences between city parks and natural forests in terms of tick abundance and prevalence of spirochaetes? *Parasit. Vectors*, **10**, 573 (2017)
51. Krause P.J., Persing D.H. i wsp.: Persistent parasitemia after acute babesiosis. *N. Engl. J. Med.* **339**, 160–165 (1998)
52. Krause P.J., Spielman A. i wsp.: Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. *Clin. Infect. Dis.* **46**, 370–376 (2008)
53. Léger E., Vourc'h G., Vial L., Chevillon C., McCoy K.D.: Changing distributions of ticks: causes and consequences. *Exp. Appl. Acarol.* **59**, 219–244 (2013)
54. Levin A.E., Krause P.J.: Transfusion-transmitted babesiosis: is it time to screen the blood supply? *Curr. Opin. Hematol.* **23**, 573–580 (2016)
55. Luce-Fedrow A., Mullins K., Kostik A.P., St John H.K., Jiang J., Richards A.L.: Strategies for detecting rickettsiae and diagnosing rickettsial diseases. *Future Microbiol.* **10**, 537–564 (2015)
56. Machtlinger L., Telford S.R. 3rd, Inducil C., Klapper E., Pepkowitz S.H., Goldfinger D.: Treatment of babesiosis by red blood cell exchange in an HIV-positive, splenectomized patient. *J. Clin. Apher.* **8**, 78–81 (1993)
57. Mansueto P., Vitale G., Cascio A., Seidita A., Pepe I., Carrocio A., di Rosa S., Rini G.B., Cillari E., Walker D.H.: New insight into immunity and immunopathology of Rickettsial diseases. *Clin. Dev. Immunol.* **2012**, 967852 (2012)
58. Mavilio D., Fauci A.S. i wsp.: Characterization of CD56-/CD16+ natural killer (NK) cells: a highly dysfunctional NK subset expanded in HIV-infected viremic individuals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **102**, 2886–2891 (2005)
59. Medlock J.M., Van Bortel W. i wsp.: Driving forces for changes in geographical distribution of *Ixodes ricinus* ticks in Europe. *Parasit. Vectors*, **6**, 1 (2013)
60. Ministerstwo Zdrowia, Program Zdrowotny 'Leczenie antyretrovirusowe osób żyjących z HIV w Polsce w latach 2017–2021', <http://www.mz.gov.pl/wpcontent/uploads/2017/11/nowy-program-arv-2017-2021-aktualizacja.pdf> (styczeń 2018 r.)
61. Morens D.M., Folkers G.K., Fauci A.S.: The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*, **430**, 242–294 (2004)
62. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny: Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2017 r. oraz w porównywalnym okresie 2016 r., http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/INF_17_12B.pdf (styczeń 2018 r.)
63. Ong K.R., Stavropoulos C., Inada Y.: Babesiosis, asplenia, and AIDS. *Lancet*, **336**, 112 (1990)
64. Oteo J.A., Portillo A.: Tick-borne rickettsioses in Europe. *Ticks Tick Borne Dis.* **3**, 271–278 (2012)
65. Pancewicz S.A., Garlicki A.M., Moniuszko-Malinowska A., Zająkowska J., Kondrusik M., Grygorczuk S., Czupryna P., Dunaj J.: Diagnostyka i leczenie chorób przenoszonych przez kleszcze. Rekomendacje polskiego towarzystwa epidemiologów i lekarzy chorób zakaźnych. *Przegl. Epidemiol.* **69**, 421–428 (2015)
66. Paris D.H., Dumler J.S.: State of the art of diagnosis of rickettsial diseases: the use of blood specimens for diagnosis of scrub typhus, spotted fever group rickettsiosis, and murine typhus. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **29**, 433–439 (2016)
67. Pfäffle M., Littwin N., Muders S.V., Petney T.N.: The ecology of tick-borne diseases. *Int. J. Parasitol.* **43**, 1059–1077 (2013)
68. Poglód R., Rosiek A., Siński E., Łętowska M.: Choroby odkleszczowe w aspekcie bezpiecznego krwiodawstwa. *J. Transf. Med.* **4**, 4–22 (2011)
69. Raoult D., Hechemy K.E., Baranton G.: Cross-reaction with *Borrelia burgdorferi* antigen of sera from patients with human immunodeficiency virus infection, syphilis, and leptospirosis. *J. Clin. Microbiol.* **27**, 2152–2155 (1989)
70. Richards A.L.: Worldwide detection and identification of new and old rickettsiae and rickettsial diseases. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **64**, 107–110 (2012)
71. Rolfs R.T., Larsen S. i wsp.: A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N. Engl. J. Med.* **33**, 307–314 (1997)
72. Sadowska-Todys M., Paradowska-Stankiewicz I., Rosińska M., Czarkowski M.P.: Zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) (w) Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania, red. Wojtyniak B., Goryński P., Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa, 2016, s. 200–203.
73. Saporito L., Giammanco G.M., Rubino R., Ingrassia D., Spicola D., Titone L., Colomba C.: Severe Mediterranean spotted fever complicated by acute renal failure and herpetic oesophagitis. *J. Med. Microbiol.* **59**, 990–992 (2010)
74. Schacker T., Collier A.C., Hughes J., Shea T., Corey L.: Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann. Intern. Med.* **125**, 257–264 (1996)
75. Schmulewitz L., Lecuit M. i wsp.: Splenic rupture and malignant Mediterranean spotted fever. *Emerg. Infect. Dis.* **14**, 995–997 (2008)
76. Segura F., Antón E., Font B., Sala M., Cervantes M.: Primary HIV type-1 infection misdiagnosed as Mediterranean spotted fever. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **21**, 478–479 (2002)
77. Siński E., Bajer A., Welc R., Pawełczyk A., Ogrzewalska M., Behnke J.M.: *Babesia microti*: prevalence in wild rodents and *Ixodes ricinus* ticks from the Mazury Lakes District of North-Eastern Poland. *Int. J. Med. Microbiol.* **296** (S1), 137–143 (2006)
78. Siński E., Welc-Falęciak R., Poglód R.: *Babesia* spp. infections transmitted through blood transfusion. *Wiad. Parazytol.* **57**, 77–81 (2011)
79. Skotarczak B., Rymaszewska A., Wodecka B., Sawczuk M.: Molecular evidence of coinfection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, human granulocytic ehrlichiosis agent, and *Babesia microti* in ticks from northwestern Poland. *J. Parasitol.* **89**, 194–196 (2003)
80. Smolinski M. S., Hamburg M. A., Lederberg J.: Microbial threats to health: emergence, detection, and response. National Academies Press, Washington DC, 2003.
81. Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F.: Lyme borreliosis. *Lancet*, **379**, 461–473 (2012)
82. Stańczak J., Cieniuch S., Lass A., Biernat B., Racewicz M.: Detection and quantification of *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia* spp. in *Ixodes ricinus* ticks from urban and rural environment, northern Poland, by real-time polymerase chain reaction. *Exp. Appl. Acarol.* **66**, 63–81 (2015)
83. Stańczak J., Gabre R.M., Kruminis-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.* **11**, 109–114 (2004)
84. Swanson S.J., Neitzel D., Reed K.D., Belongia E.A.: Coinfections acquired from *Ixodes* ticks. *Clin. Microbiol. Rev.* **19**, 708–727 (2006)
85. van Burgel N.D., Oosterloo M., Kroon F.P., van Dam A.P.: Severe course of Lyme neuroborreliosis in an HIV-1 positive

- patient; case report and review of the literature. *BMC Neurol.* **10**, 117 (2010)
86. Vyas J.M., Telford S.R., Robbins G.K.: Treatment of refractory *Babesia microti* infection with atovaquone-proguanil in an HIV-infected patient: case report. *Clin. Infect. Dis.* **45**, 1588–1590 (2007)
 87. Walker D.H., Olano J.P., Feng H.M.: Critical role of cytotoxic T lymphocytes in immune clearance of rickettsial infection. *Infect. Immun.* **69**, 1841–1846 (2001)
 88. Walker D.H.: Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. *Clin. Infect. Dis.* **45** (S1), 39–44 (2007)
 89. Welc-Falęciak R., Bajer A., Bednarska M., Paziewska A., Siński E.: Long term monitoring of *Babesia microti* infection in BALB/c mice using nested PCR. *Ann. Agric. Environ. Med.* **14**, 287–290 (2007)
 90. Welc-Falęciak R., Bajer A., Paziewska-Harris A., Baumann-Popczyk A., Siński E.: Diversity of *Babesia* in *Ixodes ricinus* ticks in Poland. *Adv. Med. Sci.* **57**, 364–369 (2012)
 91. Welc-Falęciak R., Kowalec M., Karbowski G., Bajer A., Behnke J.M., Siński E.: Rickettsiaceae and Anaplasmataceae infections in *Ixodes ricinus* ticks from urban and natural forested areas of Poland. *Parasit. Vectors*, **7**; 121 (2014)
 92. World Health Organizations, HIV/AIDS Global Health Observatory (GHO) data, http://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/deaths/en/ (styczeń 2018 r.)
 93. Wodecka B.: Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA in *Ixodes ricinus* ticks in North-western Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* **10**, 171–178 (2003)
 94. Wormser G.P., Prasad A., Neuhaus E., Joshi S., Nowakowski J., Nelson J., Mittleman A., Agüero-Rosenfeld M., Topal J., Krause P.J.: Emergence of resistance to azithromycin-atovaquone in immunocompromised patients with *Babesia microti* infection. *Clin. Infect. Dis.* **50**, 381–386 (2010)
 95. Wormser G.P., Ramanathan R., Nowakowski J., McKenna D., Holmgren D., Visintainer P., Dornbush R., Singh B., Nadelman R.B.: Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* **138**, 697–704 (2003)
 96. Wormser GP, Nadelman RB 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.* **43**, 1089–1134 (2006)
 97. Wójcik-Fatla A., Zając V., Sawczyn A., Sroka J., Cisak E., Dutkiewicz J.: Infections and mixed infections with the selected species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex in *Ixodes ricinus* ticks collected in eastern Poland: a significant increase in the course of 5 years. *Exp. Appl. Acarol.* **68**, 197–212 (2016)
 98. Zajkowska J., Dunaj J.: Borelioza z Lyme. Diagnostyka laboratoryjna, trudności i wyzwania. *Forum Zakażeń*, **4**, 223–251 (2013)