



# Wstępna ocena częstości występowania przeciwciał anti-*Babesia* spp. w grupie osób zawodowo narażonych na pokłucie przez kleszcze w Polsce

Preliminary assessment of the prevalence of antibodies to *Babesia* spp. in a group occupationally exposed to tick bites in Poland

Anna Kloc<sup>1, A-D, F</sup>✉, Elżbieta Monika Galińska<sup>1, A, E</sup>

<sup>1</sup> Instytut Medycyny Wsi, Lublin, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne recenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Kloc A, Galinska EM. Wstępna ocena częstości występowania przeciwciał anti-*Babesia* spp. w grupie osób zawodowo narażonych na pokłucie przez kleszcze w Polsce. Med Og Nauk Zdr. doi: 10.26444/monz/158846

## ■ Streszczenie

**Wprowadzenie i cel pracy.** Pierwotniaki z rodzaju *Babesia*, w tym *Babesia microti*, stanowią czynnik etiologiczny ludzkiej babeszjozy. W Polsce głównym wektorem pierwotniaków *Babesia* spp. są kleszcze z gatunku *Ixodes ricinus*. Celem badań było wykrycie specyficznych przeciwciał, będących odpowiedzią na zakażenie ludzką babeszjozą, u osób szczególnie narażonych na pokłucie przez kleszcze z uwagi na wykonywany zawód.

**Materiał i metody.** Badaniami objęto grupę 413 osób biorących udział w projekcie w ramach Narodowego Programu Zdrowia. Uczestnicy byli badani w ciągu 2 lat, przy czym w 2019 roku zbadano 203 osoby oraz w 2020 roku – 210 osób. W surowicy krwi pobranej od uczestników badania oznaczono poziom specyficznych przeciwciał w klasie IgG skierowanych przeciw pierwotniakom *Babesia* za pomocą testu z zakresu immunofluorescencji pośredniej (IFA) z wykorzystaniem komercyjnych zestawów diagnostycznych.

**Wyniki.** W grupie 413 uczestników w przeciągu 2 lat odnotowano 3 osoby (0,73% badanych), u których wykryto obecność przeciwciał przeciwko pierwotniakom z rodzaju *Babesia* na poziomie najniższego miana przeciwciał w klasie IgG, wynoszącego 64. W roku 2019 wykryto 2 przypadki, stanowiące 0,99% badanych, oraz w 2020 roku – jeden przypadek, stanowiący 0,48% badanych.

**Wnioski.** W Polsce wyniki badań grup zawodowych szczególnie narażonych na pokłucie przez kleszcze wskazują, że ludzka babeszjoza nie stanowi znaczącego problemu w grupie chorób odkleszczowych. Świadczą o tym wyniki badań serologicznych, gdzie stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko pierwotniakom z rodzaju *Babesia* (wartość miana wynosiła 64) na poziomie 0,73% łącznie w okresie 2 lat. Wskazuje to również na możliwość zarażenia się pierwotniakami z rodzaju *Babesia* i zachorowania na babeszjozę, co pokazują wyniki innych badań prowadzonych na terenie Polski, gdzie uzyskano znacznie wyższe wyniki prevalencji.

## ■ Słowa kluczowe

*Babesia microti*, *Ixodes ricinus*, *Babesia* spp., choroby odkleszczowe, ludzka babeszjoza, *Babesia divergens*

## ■ Abstract

**Introduction and Objective.** Protozoan parasites of the genus *Babesia*, mainly *Babesia microti*, are the etiologic factor of human babesiosis, which is one of the emerging diseases. In Poland, the main vector of *Babesia* spp. are ticks of the species *Ixodes ricinus*. The aim of the study was to detect specific antibodies to human babesiosis in people who are particularly exposed to tick bites due to their profession.

**Material and Methods.** The material for the study was a group of 413 participants of the public health project under the National Health Programme. Participants were tested over 2 years – 203 in 2019, and 210 in 2020. The level of specific IgG antibodies against human babesiosis in blood serum of participants was determined by means of an indirect immunofluorescence test (IFA) using commercial diagnostic kits.

**Results.** In the group of 413 study participants, 3 cases were found over 2 years (0.73%), in whom the presence of antibodies against babesiosis was detected at the level of the lowest titre of IgG antibodies of 64. In 2019, 2 cases were detected, representing 0.99% of those surveyed, and in 2020, 1 case representing 0.48%.

**Conclusions.** In Poland, the results of studies of occupational groups especially exposed to tick bites indicate that babesiosis is not a significant problem in the group of tick-borne diseases. This is evidenced by the results of serological tests, where the presence of antibodies against babesiosis was found at the lowest titre of 64, at a total level of 0.73% over 2 years. This also indicates the potential for infection with protozoa of the genus *Babesia* and contracting babesiosis, as shown by the results of other studies conducted in Poland, where significantly higher prevalence rates were obtained.

## ■ Key words

*Babesia microti*; *Ixodes ricinus*; *Babesia* spp.; tick-borne diseases; human babesiosis; *Babesia divergens*

✉ Autor do korespondencji: Anna Kloc, Instytut Medycyny Wsi, Lublin, Polska  
email: kloc.anna@imw.lublin.pl

Nadesłano: 12.12.2022; zaakceptowano do publikacji: 05.12.2022; publikacja online: 30.12.2022

## WPROWADZENIE

Babeszjoza (określana również piroplazmozą lub malarią północy) jest chorobą odzwierzęcą, wywołaną przez *Babesia* spp., której wektorem są kleszcze [1]. Choroba ta zaliczana jest do tzw. chorób typu „emerging”, czyli chorób nowo pojawiających się [2]. Czynnikiem etiologicznym tej pasożytniczej choroby są pierwotniaki z rodzaju *Babesia*. Mikroorganizmy te zaliczane są do wewnątrzkomórkowych pasożytów o niewielkich rozmiarach ( $\varnothing = 1\text{--}5\ \mu\text{m}$ ), bytujących wewnątrz krwinek czerwonych ssaków i ptaków [1]. Pierwotniaki te zbudowane są w ten sposób, iż posiadają ciała biegunowe (tzw. kompleksy apikalne), które ułatwiają im wnikanie do ciała żywicieli. Po wnikięciu umieszczają się w cytozolu komórek erytrocytów [1]. Na pewnym etapie cyklu życiowego przybierają gruszkowaty kształt przy tworzeniu trofozoitów, dzięki czemu często babeszjoza nazywana jest zamiennie piroplazmozą [2, 3]. Wytwarzane w komórkach merozoity po zniszczeniu erytrocytu mogą zarażać kolejne krwinki czerwone [4]. Pierwotniaki, namnażając się w krwinkach czerwonych, prowadzą do ich rozpadu, czego efektem jest niedokrwistość. Fragmenty zniszczonych krwinek czerwonych blokują przepływ krwi w drobnych naczyniach włosowatych, co może prowadzić do uszkodzenia wielu narządów [1, 3, 5].

Babeszjoza uznawana jest głównie za chorobę zwierząt. Po raz pierwszy pierwotniaki te opisał Victor Babes w 1888 roku u rumuńskiego bydła, a kilka lat później (w roku 1893) Smith i Kilbourne zidentyfikowali kleszcze jako czynnik przenoszenia tych pierwotniaków u bydła w Teksasie [1, 2]. Obecnie wyróżniono ponad 100 gatunków w obrębie *Babesia* spp. u zwierząt dzikich i domowych [1, 3]. Wśród gatunków *Babesia* spp., które zarażają zwierzęta gospodarskie i mają znaczący wpływ ekonomiczny na prowadzenie hodowli i utrzymanie tych zwierząt, można wyróżnić: *Babesia bigemina* i *Babesia bovis* (będące głównymi czynnikami etiologicznymi babeszjozy u bydła) oraz *Babesia divergens* i *Babesia major* (również wywołujące babeszjozę u bydła, jednak w mniejszym stopniu) [6]. Istotne zarażenia obejmują także konie (*Babesia caballi*), psy (*Babesia canis*), koty (*Babesia felis*), jelenie (*Babesia odocolei*) i gryzonie (*B. microti*) [1, 7, 8]. Babeszjoza jest chorobą najczęściej występującą u psów pokłutych przez kleszcze. Po wnikięciu do organizmu pierwotniaki *B. canis* powodują rozpad krwinek czerwonych, co wywołuje anemię, która bez odpowiedniego leczenia może prowadzić do śmierci psa [9, 10].

Babeszjoza jest zoonozą wykrywaną u ludzi dość rzadko, przy czym należy podkreślić, iż prawdziwy zasięg jej występowania nie jest dobrze poznany [10]. Dotychczas z ponad 100 poznanych i udokumentowanych gatunków *Babesia* tylko kilka zostało uznanych za patogenne dla ludzi, przy czym najczęstsze są zarażenia wywołane przez *B. microti*, a rzadziej: *B. divergens*, *B. duncani* lub *B. venatorum* (gatunek wcześniej znany jako *Babesia* sp. EU1) [2, 6]. *B. microti* pod względem budowy wyróżnia się tym, iż ma najmniejszy genom jądrowy ze wszystkich pasożytów z rodzaju *Apicomplexa* zbadanych do tej pory, w tym *Plasmodium*, *Toxoplasma* i *Cryptosporidia* [1]. Ten gatunek cechuje się również minimalnymi wymaganiami metabolicznymi dla wewnątrzerytrocytarnego pasożytnictwa [1, 11, 12]. Pierwotniaki z gatunku *B. microti* są głównym czynnikiem etiologicznym babeszjozy u ludzi w północno-wschodnich i środkowo-zachodnich Stanach Zjednoczonych [1, 13]. Badania epidemiologiczne

prowadzone w tych rejonach USA wykazały, że kontakt z *B. microti* miało 4–7% populacji, z czego u większości nie występowały żadne objawy kliniczne wskazujące na infekcję [6, 7]. Zachorowania na babeszjozę odnotowano także w Azji, Afryce i Ameryce Południowej [7, 10]. W Europie, w tym w Polsce, liczba przypadków klinicznych babeszjozy wywołanych przez *B. microti* jest niewielka w porównaniu do krajów Ameryki Północnej, gdzie stwierdza się rocznie ponad 1 tys. zachorowań. Odnotowano tam również ok. 50 przypadków ludzkiej babeszjozy wywołanej przez *B. divergens* oraz *B. venatorum* [9, 14]. Wykryte w Polsce i opisane przypadki babeszjozy u ludzi były w większości zawleczone z krajów tropikalnych i stwierdzono je u pacjentów ze współistniejącymi innymi chorobami z tych rejonów lub były wykrywane w ramach badań naukowych [13, 14].

Rezerwuarem pierwotniaków *Babesia* spp. są zwierzęta domowe – głównie psy, koty, bydło, konie – oraz zwierzęta dzikie, takie jak jeleniowate oraz gryzonie, a wektorem są kleszcze [14, 15]. Do zarażenia człowieka dochodzi najczęściej w wyniku pokłucia przez te stawonogi. Inną drogą zarażenia tymi patogenami może być transmisja pierwotniaków poprzez transfuzję krwi, przy czym śmierć z powodu babeszjozy występuje nawet u 20% osób zakażonych w ten sposób [1, 16]. Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazały znaczny odsetek wyników seropozytywnych wśród dawców krwi (3,3–4,9%) [13]. Zarażenie może wystąpić również w wypadku infekcji okołoporodowej od matki poprzez łożysko lub przy przeszczepie organów, jednak ten rodzaj transmisji jest bardzo rzadki [1, 17].

W Europie wektorem *Babesia* są głównie kleszcze z grupy *Ixodes*, w szczególności *Ixodes ricinus* oraz *Ixodes trianguliceps* i *Ixodes persulcatus* [15, 16]. W Stanach Zjednoczonych za główne źródło infekcji pierwotniakiem *Babesia* uznawane są kleszcze *Ixodes dammini*. Istotnym wektorem przenoszącym te pierwotniaki są również kleszcze *Dermacentor reticulatus* [9, 11, 15]. Na obszarze wschodniej Polski odsetek kleszczy *Ixodes ricinus* zarażonych *Babesia* wynosi średnio 4,6%, a najczęściej stwierdzanym gatunkiem jest *Babesia microti* (2,8%), natomiast wśród kleszczy *Dermacentor reticulatus* odsetek zarażonych pierwotniakiem wynosi średnio 2,7% [9, 15, 16]. Pierwotniaki *Babesia* spp. mogą być też transmitowane w obrębie samej populacji kleszczy poprzez transmisję transowarialną i transtadialną (*B. divergens*) lub tylko transtadialną (*B. microti*) [9, 16, 17]. Zagrożone infekcją tymi patogenami są zatem przede wszystkim osoby związane zawodowo z terenami leśnymi, a także przebywające tam rekreacyjnie [17, 18].

Choroba ma zmienny obraz kliniczny i może przebiegać różnorodnie – począwszy od postaci bezobjawowych i łagodnych zarażeń po stany ciężkie, a nawet takie, które powodują śmierć [18]. Okres inkubacji babeszjozy wynosi od 1 do 6 tygodni od momentu pokłucia przez kleszcza do momentu pojawienia się pierwszych objawów [18]. Obraz kliniczny choroby zbliżony jest do obrazu malarii, gdyż dochodzi do wewnątrznaczyniowej hemolizy i hemoglobinurii [18]. Babeszjoza u osób immunokompetentnych jest często bezobjawowa, dlatego pacjenci z utajoną postacią choroby są poważnym zagrożeniem jako potencjalni dawcy transfuzjologiczni [3, 19]. U pacjentów z obniżoną odpornością bardzo często występują powikłania, a śmiertelność w tej grupie może sięgać nawet 21% [13, 19]. W początkowych etapach babeszjozy występują głównie mało specyficzne objawy grypopodobne: gorączka i dreszcze, nieregularne skoki

temperatury (do 40°C), wzmożona potliwość, zmęczenie, bóle głowy, bóle mięśniowe, złe samopoczucie, niechęć do jedzenia, nudności, wymioty, bóle brzucha, uczucie ucisku w klatce piersiowej oraz zaburzenia osobowości [2, 13, 19]. W przypadku ciężkich zarażeń obserwuje się: żółtaczkę, oddawanie ciemno zabarwionego moczu oraz objawy neurologiczne, takie jak sztywność karku, a nawet śpiączka [13]. Występują także: niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość i podwyższone poziomy enzymów wątrobowych. Może wystąpić również białkomocz i podwyższone stężenie azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi [2, 20]. Cięższy przebieg choroby dotyczy przeważnie osób w wieku podeszłym, pacjentów z zaburzeniami odporności (takimi jak zakażenie HIV, choroby nowotworowe, leczenie immunosupresyjne), a także pacjentów po usunięciu śledziony lub osób z wrodzonym brakiem tego narządu oraz kobiet w ciąży [13, 21]. W badaniu stwierdza się podwyższoną temperaturę ciała, przyspieszoną czynność serca, przyspieszoną akcję oddechową, obniżone ciśnienie tętnicze, powiększoną wątrobę i śledzionę, zażółcenie skóry, a także obserwuje się zmniejszenie ilości wydalanego moczu [7, 10, 12].

Postępowanie diagnostyczne pod kątem babeszjozy wdrażane jest u osób z objawami tej choroby, które w ostatnim okresie zostały pokłute przez kleszcza lub odbyły podróż w miejsce występowania patogennych pierwotniaków *Babesia* spp. [10]. Do stwierdzenia babeszjozy niezbędne są badania laboratoryjne [2]. Wykonuje się je jednak najczęściej tylko u osób z grup ryzyka lub pacjentów ze stwierdzoną inną chorobą przenoszoną przez kleszcze (taką jak borelioza z Lyme, kleszczowe zapalenie mózgu, ludzka anaplazmoza granulocytarna), u których odpowiedź na leczenie jest nietypowa lub przebieg choroby jest szczególnie ciężki [22]. Początkowe rozpoznanie oparte jest na wywiadzie lekarskim, który dostarcza informacje na temat występujących objawów [2, 22]. Jeżeli u pacjenta przez dłuższy okres utrzymuje się gorączka oraz anemia hemolityczna, konieczne jest przeprowadzenie badań dodatkowych [23]. Podstawą rozpoznania babeszjozy jest badanie rozmazu krwi obwodowej barwionego metodą MGG (barwienie Maya-Grünwalda-Giemsy), pozwalającego wykryć patogenne pierwotniaki wewnątrz erytrocytów. W celu postawienia prawidłowej diagnozy konieczne jest przejrzanie ok. 300 pól widzenia [13]. W erytrocytach pacjenta zarażonego babeszjozą obserwowane są okrągłe, owalne lub pierścieniowate merozoity [22]. Metoda ta jest jednak obarczona dużym odsetkiem wyników fałszywie ujemnych. W celu potwierdzenia rozpoznania ludzkiej babeszjozy konieczne jest wykonanie testów serologicznych na wykrycie obecności przeciwciał w klasie IgM i IgG, specyficznych dla *B. microti* [22, 24, 25]. Jednym z najczęściej wykonywanych testów jest test immunofluorescencji pośredniej (ang. *indirect immunofluorescence technique*, IFA) [23, 26]. Do wykrycia babeszjozy stosuje się również testy genetyczne, m.in. techniki biologii molekularnej PCR czy Real-Time PCR, potwierdzane następnie poprzez sekwencjonowanie [1, 7, 12].

Leczenie babeszjozy u ludzi polega głównie na podaniu antybiotyku, przede wszystkim klindamycyny, oraz preparatów przeciwpasożytniczych, takich jak leki przeciwmalaryczne: meflokina czy chinina [24, 27]. Dodatkowo należy pamiętać o odpowiednim nawadnianiu pacjenta. Terapia trwa zazwyczaj 7–10 dni, podaje się wówczas leki przeciwdrobnoustrojowe [13, 24]. U osób z niedoborami odporności leczenie powinno trwać co najmniej 6 tygodni. Należy kontynuować

je przez okres 2 tygodni od momentu uzyskania negatywnych wyników w rozmazach mikroskopowych krwi lub w badaniach molekularnych [23]. Babeszjoza o ciężkim przebiegu wymaga intensywnego leczenia wspomagającego funkcje układu oddechowego, wątroby i nerek [1, 13, 24]. W ciężkich przypadkach konieczna może być transfuzja krwi, w celu wymiany zainfekowanych czerwonych krwinek [1, 26].

Głównym wektorem babeszjozy są kleszcze, dlatego działania profilaktyczne mają na celu ochronę przed ewentualnym pokłuciem oraz czynności prowadzące do prawidłowego usunięcia kleszcza z powłok ciała, gdy doszło do pokłucia [23, 27]. Długość okresu żerowania kleszcza oraz sposób jego usunięcia mają bowiem istotny wpływ na możliwość zarażenia pierwotniakami *Babesia* spp. [7, 24].

## CEL PRACY

Celem niniejszej pracy było zbadanie występowania babeszjozy w grupie osób szczególnie narażonych na zarażenie się pierwotniakami *Babesia* spp. – a konkretnie *B. microti* – w wyniku pokłucia przez kleszcze z racji wykonywanego zawodu.

## MATERIAŁ BADAWCZY I METODY

Materiał badawczy stanowiła grupa 413 uczestników projektu – Projekt z zakresu zdrowia publicznego w ramach Narodowego Programu Zdrowia na lata 2016–2020 pn. „Podejmowanie inicjatyw na rzecz profilaktyki chorób zawodowych i związanych z pracą, w tym ze służbą żołnierzy zawodowych i funkcjonariuszy oraz wzmocnienia zdrowia pracujących” w zakresie punktu 2.1.2. Cel operacyjny NPZ nr 4 pn. „Ograniczenie ryzyka zdrowotnego wynikającego z zagrożeń fizycznych, chemicznych i biologicznych w środowisku zewnętrznym, miejscu pracy, zamieszkania, rekreacji oraz nauki”, w ramach umowy nr 6/4/6/NPZ/FRPH/2018/793/209. W ramach projektu pobrano uczestnikom krew, z której po uzyskaniu surowicy prowadzono badania po kątem wybranych chorób odkleszczowych i odzwierzęcych. W badaniach mogli brać udział mieszkańcy całej Polski, jednak ze względu na konieczność pobrania krwi głównie zgłaszali się mieszkańcy województwa lubelskiego. Warunkiem uczestnictwa w projekcie była przynależność do określonych grup zawodowych szczególnie narażonych na pokłucie przez kleszcze. Do wybranych grup należeli: rolnicy lub osoby zamieszkujące tereny wiejskie, leśnicy, lekarze weterynarii lub pracownicy innych służb weterynaryjnych. Wypełnili oni deklarację współpracy i ankietę, a następnie zostali poddani badaniom serologicznym. Krew pobrana od uczestników była odwirowywana przez 10 minut przy prędkości 1 tys. obr./min. w celu uzyskania surowicy. Surowica do badań była przechowywana w temperaturze + 4°C do czasu wykonania oznaczeń, ok. 5 dni. Poziom przeciwko pierwotniakom z rodzaju *Babesia* był oznaczany za pomocą badań diagnostycznych z wykorzystaniem techniki immunofluorescencji pośredniej (IFA), przy użyciu gotowego zestawu komercyjnego w klasie przeciwciał IgG *Babesia microti* IgG IFA (Fuller Laboratories nr BMG-120), gdzie dodatni wynik badania uzyskuje się od miana 64. Test był wykonywany ręcznie, bez użycia dodatkowego sprzętu, a wynik odczytywano przy pomocy mikroskopu fluorescencyjnego BIOLAR F-RA.

## WYNIKI

## Charakterystyka badanej grupy

Łącznie w latach 2019–2022 do projektu realizowanego w Zakładzie Biologicznych Szkodliwości Zdrowotnych i Parazytologii zgłosiło się 413 uczestników w celu wykonania badań serologicznych pod kątem ludzkiej babeszjozy. W roku 2019 przebadano 203 osób (49,15%), a w 2020 roku – 210 (50,85%). Wśród badanych przeważały kobiety, stanowiąc 56,17% uczestników w liczbie 232, w tym 110 kobiet w 2019 roku oraz 122 kobiety przebadanych w 2020 roku. Mężczyźni stanowili 43,83% w liczbie 181, w tym 93 mężczyzn przebadanych w 2019 roku oraz 88 mężczyzn w 2020 roku. Biorąc pod uwagę zasadnicze kryterium przystąpienia do projektu, jakim było narażenie na pokłucie przez kleszcze z racji wykonywanego zawodu, należy stwierdzić, iż głównymi uczestnikami byli rolnicy lub osoby deklarujące długotrwałe przebywanie na terenach wiejskich i wykonujące prace rolne. Stanowili oni 80,87% ogółu badanych, w tym 139 osób w 2019 roku oraz 195 osób w 2020 roku. Kolejną badaną grupą zawodową byli leśnicy, stanowiący 13,08% wszystkich badanych, w tym 42 osoby w 2019 roku oraz 12 osób w 2020 roku. Najmniej liczną grupę zawodową, która zgłosiła się do projektu, stanowili lekarze weterynarii, stanowiący 6,05% badanych, w tym 22 osoby w 2019 roku oraz 3 osoby w 2020 roku. Uczestnicy badania mieszkali głównie w województwie lubelskim.

## Wyniki badań serologicznych pod kątem babeszjozy

Ogółem w grupie 413 osób biorących udział w projekcie wyniki dodatnie uzyskano u 3 pacjentów (0,73% badanych), w tym 2 przypadki w 2019 roku (0,99% w grupie 203 badanych) oraz jeden przypadek w 2020 roku (0,48% w grupie 210 badanych). U wszystkich uczestników uzyskano najniższy wynik miana dodatniego 64 w klasie IgG. W badaniach przeprowadzonych pod kątem babeszjozy stwierdzono wyniki dodatnie w przypadku 2 rolników i jednego leśnika. W grupie osób seropozytywnych były 2 kobiety i jeden mężczyzna. Uzyskane niskie wyniki dodatnie nie miały znaczenia statystycznego w badanej grupie.

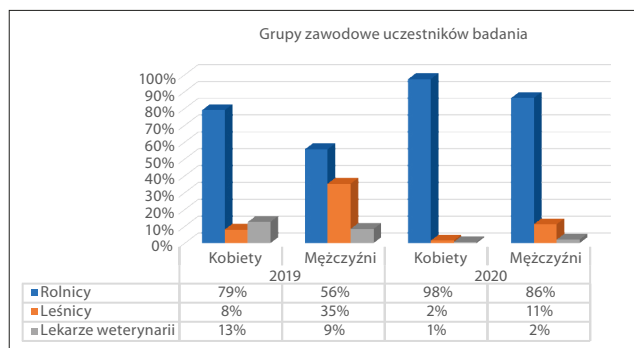
**Tabela 1.** Charakterystyka osób objętych badaniem pod kątem babeszjozy, u których uzyskano wyniki dodatnie

| Osoby, u których badanie pod kątem babeszjozy dało wynik dodatni |                  |               |                |
|--|------------------|---------------|----------------|
|  | Pierwszy pacjent | Drugi pacjent | Trzeci pacjent |
| Rok uczestnictwa w badaniu                                       | 2019             | 2019          | 2020           |
| Płeć   | mężczyzna        | kobieta       | kobieta        |
| Wykonywany zawód   | leśnik           | rolnik        | rolnik         |
| Miano wyniku dodatniego  | 64               | 64            | 64             |

Źródło: opracowanie własne

## DYSKUSJA

Ludzka babeszjoza jest to występująca na większości kontynentów choroba przenoszona przez kleszcze, której częstość i zasięg geograficzny wzrastają [1, 15]. Stanowi ona poważne zagrożenie zdrowotne, szczególnie dla osób z obniżoną odpornością oraz tych, którym przetaczana jest krew, gdyż tą drogą można nabyć infekcję [1, 10, 26]. Babeszjoza jest powodowana przez pierwotniaki wewnątrzerytrocytarne,



**Rycina 1.** Grupy zawodowe uczestników badania pod kątem babeszjozy z uwzględnieniem płci w podziale na lata  
Źródło: opracowanie własne

a sam przebieg choroby pod względem objawów klinicznych podobny jest do malarii [21, 24]. Pierwszy udokumentowany przypadek ludzkiej babeszjozy został opisany przez Z. Skrabalo i Z. Deanovic w Jugosławii w 1957 roku [28]. Badania prowadzone w ciągu ostatnich 50 lat wykazały, że coraz więcej gatunków *Babesia* zaraża ludzi na całym świecie, szczególnie w Stanach Zjednoczonych, gdzie stale odnotowuje się coraz większą liczbę przypadków [15, 19]. Mimo znacznych różnic w występowaniu stwierdzono, że ludzką babeszjozę najczęściej powodują: *B. microti*, *B. divergens*, *B. duncani* i *B. venatorum*, a kleszcze z rodzaju *Ixodes* są głównym wektorem licznych gatunków *Babesia* na kręgowce, w tym na ludzi [2, 4, 7]. W Stanach Zjednoczonych, gdzie liczba przypadków babeszjozy jest największa, głównym wektorem jest *Ixodes scapularis*. Częstość występowania zarażenia *B. microti* u nimf z tego gatunku waha się od 1% na nowych obszarach endemicznych do 20% na niektórych dobrze przebadanych obszarach endemicznych [1, 2]. Z badań wynika, że pierwotniaki *B. microti*, początkowo zidentyfikowane na przybrzeżnych wyspach południowej Nowej Anglii, rozprzestrzeniły się na północ, zachód i południe, aby objąć znaczną część północno-wschodnich Stanów Zjednoczonych [19, 24]. W zależności od regionu głównym rezerwuarem *B. microti* w obszarze północno-wschodnim oraz górnym środkowym zachodzie Stanów Zjednoczonych jest mysz białonoga (*Peromyscus leucopus*), ale pasożyta wykryto również u ryjówek, wiewiórek, norników i szczurów [7, 16, 17]. Przeniesienie *B. microti* z *I. scapularis* na żywiciela kręgowca wymaga od 36 do 72 godzin, ponieważ sporozycy nie są łatwo dostępne w gruczołach ślinowych i powstają w wyniku aktywacji uśpionych sporoblastów po ekspozycji kleszcza na żywiciela [20, 23]. Za główny czynnik zwiększonego zagęszczenia *I. scapularis* i zwiększonej częstości występowania babeszjozy u ludzi uważa się stały wzrost populacji jeleniowatych [1, 13, 18].

Innym szczególnie częstym sposobem zarażenia się babeszjozą jest transfuzja krwi [5, 8]. Babeszjoza przenoszona przez zakażoną krew i produkty krwiopochodne stanowi poważny problem [1, 20, 24]. Udowodniono eksperymentalnie, że pierwotniaki przeżywają w erytrocytach poza organizmem gospodarza w warunkach zapewniających dodatkowy stres dla krwinek czerwonych, tj. w próbkach zawierających antykoagulant (EDTA) [4, 7, 26]. W warunkach doświadczalnych *B. microti* pozostawały przy życiu przez co najmniej 21 dni w próbkach przechowywanych w temperaturze 4°C. Wykazano również, że pierwotniaki *Babesia* są zdolne do przeżycia procesu kriokonserwacji

preparatów krwi [1, 2, 5]. Dawka zakaźna, która może wywołać chorobę, jest względnie niska. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że podanie ok. 30 zainfekowanych krwinek czerwonych wywołało babeszjozę u 40% zdrowych chomików, podczas gdy 10-krotnie wyższa dawka powodowała infekcję 100% badanych zwierząt [1, 2, 5]. W przypadku osób z upośledzonym układem odpornościowym transfuzja krwi zawierającej nawet pojedyncze erytrocyty zainfekowane pierwotniakami może być źródłem babeszjozy [13, 19, 26]. W Stanach Zjednoczonych zgłoszono ponad 170 przypadków tej choroby, do której doszło w wyniku przeniesienia *B. microti* przez transfuzję [1, 13]. W latach 2005–2008 udokumentowano również 12 śmiertelnych przypadków przetoczeń transfuzyjnych babeszjozy w USA [1, 2, 18]. Należy zaznaczyć, że większość przypadków babeszjozy u noworodków była następstwem transfuzji i ok. jedna piąta przypadków zarażenia się w wyniku przetaczania krwi zakończyła się zgonem [13, 17]. Skutkiem tego było wprowadzenie testów diagnostycznych pod kątem babeszjozy u osób, u których wystąpiły opisywane objawy po transfuzji krwi [2, 3]. *B. microti* jest obecnie najczęściej występującym w Stanach Zjednoczonych patogenem przenoszonym przez układ krwionośny – w 2016 roku zgłoszono tam ponad 200 przypadków [1, 22]. Chociaż większość przypadków występuje latem lub krótko po nim na obszarach wysoce endemicznych, do zakażeń babeszjozą przez transfuzję dochodzi przez cały rok i na obszarach nieendemicznych [7, 21]. Osoby, u których wystąpiło bezobjawowe zarażenie *B. microti* lub które mają bezobjawową infekcję w następstwie ostrej babeszjozy, mogą oddawać krew i nieświadomie zarażać kolejnych biorców krwi [1, 13, 25].

Omawiając bardziej szczegółowo objawy kliniczne wskazujące na babeszjozę, stwierdza się, że uwolnienie merozoitów i ewentualna liza erytrocytów wiąże się z anemią hemolityczną, żółtaczką, hemoglobinemią, niedrożnością tętniczek nerkowych i niewydolnością nerek [1, 13, 29]. Przyпуска się, że – oprócz lizy erytrocytów i zmian metabolicznych wywołanych infekcją – jeszcze dwa inne czynniki przyczyniają się do objawów klinicznych i powikłań. Są to: nadmierna produkcja cytokin prozapalnych i niedrożność naczyń krwionośnych [1, 13, 30]. Śledziona jest krytycznym narządem odpornościowym w przypadku zarażeń krwiopochodnych, takich jak babeszjoza. Działanie narządu polega na tym, że struktura sita żyłek śledziony wyłapuje erytrocyty zarażone pierwotniakami *Babesia* i pozwala makrofagom zabijać te erytrocyty oraz ich zawartość [13, 21, 29]. Śledziona zawiera również limfocyty B i T, które pomagają kontrolować infekcję w późniejszym okresie choroby [1, 13, 28]. Asplenia (brak śledziony) często prowadzi do śmierci zarówno w przypadku infekcji *B. microti*, jak i *B. divergens* [1, 14]. Potwierdzono, że duża grupa pacjentów z ciężką immunosupresją, w tym upośledzoną produkcją przeciwciał z powodu chłoniaka, terapii retuksymabem lub asplenią, miała trudności z usunięciem infekcji pomimo powtarzanych serii leczenia antybiotykami [2, 6].

Z uwagi na liczne niespecyficzne objawy oraz niebezpieczne powikłania przyjmuje się, że diagnozę ludzkiej babeszjozy należy rozważyć u każdego, kto ma charakterystyczne objawy, mieszkał lub podróżował do obszarów endemicznych od późnej wiosny do wczesnej jesieni lub otrzymał transfuzję krwi w ciągu ostatnich 6 miesięcy [13, 21]. W diagnostyce babeszjozy wykorzystuje się kilka metod analitycznych [5, 21]. Przesiewowe testy laboratoryjne, które pomagają

w postawieniu diagnozy, obejmują: pełną morfologię krwi, która wykazuje niski poziom hemoglobiny i hematokrytu, podwyższoną liczbę retikulocytów lub niską liczbę płytek krwi [20, 29]. Liczba leukocytów jest zwykle normalna do nieznacznie obniżonej; u niemowląt i dorosłych może wystąpić neutropenia [1, 29, 32]. Podwyższone poziomy dehydrogenazy mleczanowej są powszechne z powodu niedokrwistości hemolitycznej [2, 32]. Enzymy wątrobowe (fosfataza alkaliczna, aminotransferaza asparaginianowa i alaninowa) oraz bilirubina są podwyższone w ciężkich przypadkach choroby. Badanie moczu może ujawnić hemoglobinurię, krwimocz i nadmiar urobilinogenu [1, 31, 32].

Diagnozę babeszjozy stawia się przede wszystkim na podstawie mikroskopowego wykrycia pasożytów w krwinkach czerwonych na rozmazach krwi barwionych metodą Giemsy lub Wrighta [1, 32]. Inną, bardziej dokładną metodą niż rozmaz krwi jest PCR, czyli reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. *polymerase chain reaction*) [33, 34]. Obecnie metoda ta jest referencyjną metodą diagnozowania babeszjozy i jest zalecana, w przypadku gdy gatunek patogenu nie może być zidentyfikowany na podstawie rozmazu krwi lub jeśli diagnoza jest niepewna, a wywiad lekarski oraz objawy kliniczne wskazują na babeszjozę [35, 36]. W Europie nie opracowano certyfikowanego komercyjnego testu PCR przeznaczonego do diagnostyki laboratoryjnej ludzkiej babeszjozy [32, 33]. W celu wykrycia patogenu używa się primerów komplementarnych do fragmentu genów kodującą małą podjednostkę rybosomu (18S rRNA) *Babesia*. Oceniając czułość PCR dla genu 18S rRNA, stwierdzono, iż można uzyskać pozytywny wynik przy 5–10 patogenach/1  $\mu$ l krwi, co odpowiada 0,0001% skuteczności przy zastosowaniu metod z zakresu parazytologii [2, 35, 36].

Do innych metod powszechnie stosowanych w diagnostyce babeszjozy można zaliczyć oznaczenia serologiczne. Przeciwciała są wykrywane w surowicy za pomocą testu immunofluorescencji pośredniej (IFA) [1, 2, 32]. Przy zastosowaniu IFA powinno się używać antygenów dla gatunków *Babesia* odpowiednich dla obszaru geograficznego pacjenta, ze względu na brak reakcji krzyżowej. Test IFA wykorzystujący cały antygen *B. microti* ma czułość 88–96% i swoistość 90–100% [1, 32, 36]. Uzyskany dodatni wynik w klasie przeciwciał IgM sugeruje niedawną infekcję, dodatnie miano w klasie przeciwciał IgG  $\geq 1024$  oznacza aktywną lub niedawno przebytą infekcję [2, 3, 13]. Dla miana przeciwciał IgG mniejszego niż 1024 pojedynczy pozytywny test serologiczny pod kątem babeszjozy nie pozwala na rozróżnienie infekcji aktywnej od przebytej, co może sprawić, iż konieczne będzie potwierdzenie diagnozy innymi wcześniej opisanymi metodami [32, 35, 37]. W Polsce dostępne testy serologiczne mają ograniczoną skuteczność, ponieważ do produkcji jedyńskich standaryzowanych testów immunofluorescencji pośredniej wykorzystywane są antygeny gatunku *B. microti*, który w Europie nie jest dominującym czynnikiem etiologicznym babeszjozy u ludzi [2, 32, 37]. Testy charakteryzują się silną specyficznością gatunkową antygenów, a w Polsce zarażenia oprócz *B. microti* wywoływane są coraz częściej przez gatunki *B. divergens* i *B. venatorum* [2, 32, 38]. Testów serologicznych nie zaleca się stosować również w przypadku osób z osłabionym układem odpornościowym, gdyż można uzyskać wyniki fałszywie ujemne [1, 13, 32].

Występowanie ludzkiej babeszjozy potwierdzono praktycznie na większości kontynentów, jednak najwięcej przypadków tej choroby odnotowuje się w Ameryce Północnej

[1, 2, 32]. Od czasu rozpoczęcia sprawozdawczości krajowej w 2011 roku w Stanach Zjednoczonych odnotowano wzrost z ok. 1 tys. przypadków do 2 tys. przypadków rocznie, nadal jednak uważa się, że są to liczby niedoszacowane z powodu bezobjawowych infekcji, niezgłaszania przypadków lub błędnej diagnozy [13, 32]. Potwierdzają to badania prowadzone przez 10 lat na wysoce endemicznym terenie, które ujawniły, że ok. jedna czwarta dorosłych i połowa dzieci doświadczyła infekcji, a częstość występowania babeszjozy była zbliżona do częstości występowania boreliozy [33, 39]. W latach 2011–2013 w Stanach Zjednoczonych zgłoszono 3797 nowych przypadków babeszjozy, co wskazuje na ekspansję geograficzną patogenu i stabilny wzrost liczby zarażeń babeszją [32, 39]. Dodatkowo babeszjoza jest obecnie chorobą podlegającą zgłoszeniu na szczeblu krajowym w 27 stanach, gdzie ma charakter endemiczny [39, 40]. Oprócz Stanów Zjednoczonych przypadki babeszjozy u ludzi odnotowano w Afryce, Azji, Australii i Ameryce Południowej [1, 2, 33]. Pojedyncze przypadki babeszjozy u ludzi wywołanej przez *B. microti* zarejestrowano również w takich państwach jak: Australia [41], Kanada [42], w południowo-zachodnie Chiny wzdłuż granicy z Mjanmą, Tajwan, Japonia [43, 44] oraz Meksyk [45]. Inne przypadki zaobserwowano na Kubie, w Egipcie i Indiach [21, 33]. W krajach tropikalnych i subtropikalnych, gdzie malaria jest powszechna, wykrywalność babeszjozy może być zaniżona, na co wskazują badania przeprowadzone m.in. w latach 2012–2013 w Chinach, gdzie wśród pacjentów z gorączką na 449 przypadków wykryto 8 zarażeń *B. microti* [2, 43, 44].

W Europie najczęstszym czynnikiem etiologicznym babeszjozy jest *B. divergens*, opisano również kilka przypadków zarażenia *B. microti* i *B. venatorum*, których wektorem jest *Ixodes ricinus* [1, 2, 13, 33]. Dotychczasowe dane literaturowe dostarczają opisów ok. 50 przypadków potwierdzonej babeszjozy zgłoszonych w krajach europejskich, głównie u pacjentów ze splenektomią (wycięciem śledziony) lub z upośledzoną odpornością [1, 32]. Większość przypadków odnotowano we Francji i Irlandii oraz kilka przypadków w: Chorwacji, Finlandii, Gruzji, Norwegii, Polsce, Portugalii, Hiszpanii, Szwecji i Turcji [46, 47]. W Polsce również zgłoszono 3 przypadki *B. microti*, przy czym 2 z nich były infekcjami bezobjawowymi [1, 2, 26, 48, 49].

Wzrastająca liczba przypadków babeszjozy, nie tylko na terenie Stanów Zjednoczonych, ale również w krajach europejskich, była powodem wzrostu zainteresowania i badań pod kątem babeszjozy [48, 49]. Efektem tego było włączenie tej zoonozy do grupy chorób odkleszczowych. Badania takie przeprowadzono również na terenie Polski w ramach Narodowego Programu Zdrowia w latach 2019–2020, metodami serologicznymi, w grupie osób szczególnie narażonych na pokłucie przez kleszcze (rolnicy, leśnicy, lekarze weterynarii).

Na podstawie wyników badań własnych można stwierdzić, że w badanej grupie w ciągu 2 lat zidentyfikowano zaledwie 3 przypadki (0,72% badanych), u których wykryto przeciwciała w klasie IgG przeciwko pierwotniakom z rodzaju *Babesia* na najniższym mianie dla wyniku dodatniego, wynoszącego 64. Dodatkowo na podstawie tak niskiego miana nie można było określić, czy była to infekcja aktywna, czy przebyta [13, 32]. W celu dokładniejszej analizy należałoby dodatkowo wyniki przeanalizować z użyciem innych dostępnych metod (czego projekt nie obejmował), np. z wykorzystaniem przeciwciał przeciwko *B. divergens* i *B. venatorum*. Wartości otrzymane w badaniach były znacznie niższe, niż

można było przypuszczać, zwłaszcza że obecnie istnieje wiele dowodów na to, iż w Europie babeszjoza jest nowo pojawiającą się chorobą zakaźną, a gatunki patogennych pierwotniaków rozprzestrzeniają się w wyniku rosnącego zasięgu ich żywicieli-wektorów [1, 2, 48, 50]. Zebrane dane literaturowe dostarczają informacje na temat częstości występowania babeszjozy w wybranych krajach europejskich. Mimo iż odnotowane przypadki tej choroby u ludzi są nadal rzadkie, przypuszcza się, że ich liczba w najbliższych latach wzrośnie [1, 50]. Wynika to z powszechnej i dłuższej sezonowej aktywności *I. ricinus*, co jest efektem zmian klimatu, oraz z szerszego stosowania skutecznych metod diagnostyki molekularnej wykrywającej babeszję [32, 50]. Dodatkowo obserwuje się również zwiększoną ekspansję kleszczy z gatunku *Dermacentor reticulatus* w Europie, będących również wektorem *Babesia* spp., co wpływa na zwiększone ryzyko zarażenia [32, 35]. Biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną krajów europejskich, należy stwierdzić, że jak dotąd nie ma opublikowanych raportów dotyczących babeszjozy u ludzi w Bośni i Hercegowinie, co może pokrywać się z uzyskanymi wynikami badań własnych na niskim poziomie [1, 2, 50]. Również w Serbii nie potwierdzono w badaniach mikroskopowych oraz molekularnych obecności *Babesia*, mimo licznych programów profilaktycznych [51]. W literaturze Luksemburga także nie ma doniesień o babeszjozie u ludzi, jednak do tej pory nie przeprowadzono żadnych konkretnych badań w tym kierunku [50]. Jedyne badanie dotyczące patogenów przenoszonych przez kleszcze zrealizowano w 2007 r. metodą PCR na kleszczach z gatunku *I. ricinus* [52]. Stwierdzono wówczas zarażenie *Babesia* spp. u 2,7% kleszczy *I. ricinus*, przy czym dominował gatunek *B. venatorum* (59,5%); drugim najczęściej występującym gatunkiem był *B. microti* (35,1%) [50, 52]. Na Litwie babeszjoza nie jest chorobą podlegającą obowiązkowi zgłoszenia na szczeblu krajowym i nie odnotowano żadnych jej przypadków u ludzi. [50]. Do tej pory nie zgłoszono także żadnych przypadków babeszjozy na Białorusi [50]. Nie ujawniono również żadnych przypadków babeszjozy na Ukrainie, jednak w 2021 roku w badaniu serologicznym przeprowadzonym w Charkowie wykryto przeciwciała przeciwko *B. divergens* (6,9%) i *B. microti* (3,4%) u większego odsetka osób zakażonych wirusem HIV (26,7%) i pacjentów z boreliozą (16,7%) niż dawców krwi (1,7%) [50, 53]. Na terenie Rosji zgłoszono co najmniej 2 przypadki babeszjozy [3, 53, 54], oba spowodowane przez *B. divergens* [50, 54]. Zaś na Węgrzech do tej pory odnotowano pierwszy przypadek babeszjozy wywołanej przez *B. microti*, został on zdiagnozowany metodą PCR w 2021 roku u 64-letniego mężczyzny z południowej części kraju [50]. Tak niewielkie przypadki mogą wynikać nie z powodu niewystępowania babeszjozy, ale z braku odpowiednich metod badawczych i zainteresowania problemem babeszjozy w tych krajach.

Dane zebrane z innych krajów europejskich dostarczają szerszej informacji na temat prevalencji babeszjozy [1, 50]. W Chorwacji (na terenie byłej Jugosławii) odnotowano pierwszy zgłoszony przypadek babeszjozy u ludzi w Europie, a nawet na świecie, w 1956 roku [26, 28, 50]. Pacjentem był 33-letni rolnik, u którego wystąpiły: gorączka i ciężka hemoglobinuria 8 dni po pierwszym złym samopoczuciu, a 2 dni później nastąpił zgon. Na podstawie cech morfologicznych oraz faktu, że pacjent był rolnikiem, stwierdzono, że przyczyną zarażenia była *B. bovis* [28, 50, 55]. Jak dotąd przypadek ten pozostaje jedynym potwierdzonym przypadkiem babeszjozy w Chorwacji, chociaż w 2003 roku wykryto niskie

miano przeciwciał przeciwko *B. microti* w jednej surowicy spośród 102 pobranych od pacjentów z historią ukąszeń przez kleszcze, na podobnym poziomie jak w badaniach prowadzonych w Polsce [50, 55]. W Austrii opisano 2 przypadki babeszjozy u ludzi [50, 56]. U dwóch osób wykryto *B. venatorum*, w tym jeden u 56-letniego myśliwego, po pokłuciu przez kleszcza, 2 tygodnie przed wystąpieniem objawów [56]. Drugi przypadek odnotowano u 68-letniego mężczyzny po splenektomii, z ostrą niewydolnością nerek, u którego w surowicy stwierdzono w teście immunofluorescencyjnym miano przeciwciał IgG na poziomie 1024 [57]. Trzeci przypadek wystąpił u 63-letniego pacjenta, który spędził 4 tygodnie w stanie Massachusetts w USA i u którego wykryto zarażenie *B. microti* za pomocą PCR potwierdzone sekwencjonowaniem [58]. Inne badania, przeprowadzone przy pomocy testu immunofluorescencyjnego, z użyciem koniugatów Fluoline H (Biomérieux, Wiedeń, Austria) na grupie osób pokłutych przez kleszcze, w tym: 1253 myśliwych i 414 innych osób, wykazały pozytywny wynik testu na obecność *Babesia* spp. odpowiednio u 101 (8,1%) osób w grupie myśliwych i u 35 (8,4%) osób spośród pozostałych, przy czym miana dodatnie wahały się od 16 do 256 [50, 57, 58]. Dodatkowo wyniki potwierdzano za pomocą reakcji PCR. Łącznie stwierdzono zarażenie u siedmiu osób. Sekwencjonowanie produktów PCR potwierdziło zakażenie *B. venatorum* i *B. microti* [57, 58]. Badania te potwierdzają odpowiedni wybór grupy uczestników narażonych na pokłucie przez kleszcze, mimo że wyniki uzyskane na terenie Austrii były wyższe niż te otrzymane w badaniach własnych [58]. Na terenie Republiki Czeskiej pierwszy przypadek babeszjozy rozpoznano w 2000 r. i był on jednocześnie pierwszym przypadkiem objawowej infekcji *B. microti* sprowadzonej ze Stanów Zjednoczonych do Europy [50, 59]. Do rozpoznania doszło na podstawie dodatniego wyniku rozmazu krwi i wykrycia przeciwciał metodą IFA [59]. W kolejnych latach wyleczono babeszjozę u pacjenta po wypadku z ciężkim urazem wielonarządowym, zarażonego w wyniku transfuzji krwi. Około sześć miesięcy po transfuzji wystąpiły niespecyficzne objawy, takie jak: bolesne oddawanie moczu i świąd okołocewkowy, łagodny obrzęk i świąd powiek oraz bóle stawów. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono łagodną splenomegalię i nieznaczną hepatomegalię, echogeniczność prawidłową, bez zmian ogniskowych w mięszu. Rozpoznanie babeszjozy wywołanej przez *B. microti* wykryto za pomocą testu immunologicznego oraz testu transformacji limfocytów (ang. Lymphocyte Transformation Test, LTT; ang. Enzyme-Linked Immunosorbent Spot, ELISPOT) [59, 60].

Znacznie wyższe wyniki wykryto na terenie Niemiec, gdzie stwierdzono liczne przypadki zarażenia u ludzi *B. divergens*, *B. microti*, *B. venatorum* i *B. motasi* [3, 32, 50]. Pierwszy potwierdzony rodzimy przypadek kliniczny wywołany przez *B. microti* w Europie odnotowano w 2007 r. u niemieckiego pacjenta z białaczką szpikową, a źródłem zarażenia była transfuzja krwi [50, 61–63]. U jednego z dawców, od których pacjentka otrzymywała preparaty krwiopochodne, stwierdzono najniższe miano *B. microti* w klasie przeciwciał IgG. Łącznie w Niemczech zgłoszono tylko trzy przypadki babeszjozy u ludzi, dwa rodzime i jeden importowany, a wszyscy trzej pacjenci mieli splenektomię lub obniżoną odporność [61–63]. Odnotowano jednak wysokie wartości seroprewalencji przeciwciał *Babesia* spp., przede wszystkim w grupach wysokiego ryzyka, takich jak pracownicy służb leśnych [61–63]. Może to świadczyć o tym, że szczepy

*Babesia* krążące w Niemczech wykazują niską zjadliwość [61–63]. Na Słowenii przeprowadzono, przy użyciu metod serologicznych, badania siedmiu gorączkujących pacjentów po pokłuciu przez kleszcze i u pięciu z nich stwierdzono przeciwciała anti-*B. divergens*. Późniejsze testy molekularne nie potwierdziły tych wyników [64]. W Norwegii pierwszy przypadek ciężkiej babeszjozy odnotowano w 2007 roku u lekarza weterynarii, który pracował z bydłem i został poddany splenektomii. U pacjenta wystąpiła ciężka hemoliza i niewydolność wielonarządowa. Obserwacja mikroskopowa wykazała 30-proc. parazytemię, a testy serologiczne potwierdziły infekcję *B. divergens* [65, 66]. W Szwecji w literaturze opisano do tej pory dwa przypadki babeszjozy u ludzi [50, 67]. Pierwszym był mężczyzna po splenektomii, u którego wystąpiła gorączka, bóle mięśni i dyzuria. Następnie rozwinęła się ciężka niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość i fibrynoliza. Rozmazy krwi obwodowej wykazały 40-proc. parazytemię, a czynnikiem etiologicznym była *B. divergens* [67, 68]. Drugi przypadek dotyczył mężczyzny po splenektomii, z nawracającą gorączką, bólami mięśni i ciemnym zabarwieniem moczu. Czynnikiem etiologicznym okazał się gatunek *B. venatorum*, co wykryto badaniem mikroskopowym, potwierdzonym następnie metodą PCR i sekwencjonowaniem [67, 68]. W badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym w południowej Szwecji oszacowano seroprewalencję przeciwciał IgG przeciwko *B. microti* na poziomie 2,5% (5/197) wśród osób zdrowych i 16,3% (14/86) wśród osób seropozytywnych w odniesieniu do boreliozy, co wskazuje na znacznie wyższe wyniki niż te uzyskane w badaniach własnych zrealizowanych w Polsce [67–69].

We Francji opisano dotychczas 21 przypadków, w tym 19 przypadków wywołanych przez *B. divergens* i dwa przypadki wywołane przez *B. microti* (importowane z USA) [3, 32, 50]. Na Wyspach Brytyjskich do tej pory zgłoszono 9 przypadków, w tym 8 przypadków wywołanych przez *B. divergens* (7 w Wielkiej Brytanii i jeden w Irlandii) oraz jeden przypadek zarażenia *B. microti* [3, 50]. W południowej Europie odnotowano 10 przypadków w Hiszpanii, 5 z nich dotyczyło zarażenia *B. divergens* oraz 5 zarażeń wywołanych przez *B. microti*, w tym 4 prawdopodobnie były importowane [3, 50]. Tak różne wyniki dotyczące występowania babeszjozy na terenie licznych krajów europejskich świadczą zatem o konieczności dalszych badań oraz potwierdzają odpowiedni wybór grupy badanej w badaniach własnych.

Omawiając uzyskane wyniki badań własnych przeprowadzonych w Polsce, można stwierdzić, że są one o wiele niższe w stosunku do tych opisywanych wcześniej, szczególnie jeśli porówna się dotychczasowe programy profilaktyczne. W Polsce przedstawiono przegląd diagnostyki chorób odkleszczowych, w tym babeszjozy, na podstawie raportu Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP – PZH). Z badań wynika, że na największe ryzyko zarażenia chorobami odkleszczowymi narażone są osoby pracujące w otoczeniu lasu lub łąki (np. leśnicy, rolnicy, myśliwi) lub odpoczywające na tych terenach [38, 50].

W Polsce pierwszy przypadek babeszjozy prawdopodobnie był wywołany zarażeniem *B. microti*. Była to infekcja importowana u 37-letniego immunokompetentnego marynarza, która pojawiła się po jego powrocie z Brazylii [50, 70]. Kolejny przypadek, opisany w 2004 roku, dotyczył pacjenta z obniżoną odpornością (chorego na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, leczonego lekami immunosupresyjnymi) [71]. Do 2010 roku nie opisywano kolejnych przypadków babeszjozy,

ale badania prowadzone metodą PCR wykazały bezobjawowe zarażenie *B. venatorum*/*B. divergens* u immunokompetentnego leśnika z południowo-wschodniej Polski [71, 72]. W 2015 roku u dwóch immunokompetentnych leśników z Białowieży w północno-wschodniej Polsce wykryto bezobjawową infekcję *B. microti* [48, 72]. W 2016 roku u kobiety z prawidłową odpornością hospitalizowanej po powrocie z USA i Kanady (prawdopodobnie przypadek importowany) zdiagnozowano kolejną infekcję *B. microti*, a dodatkowo stwierdzono koinfekcję z boreliozą z Lyme [72, 73]. Oprócz tych kilku przypadków przebadano szerszą grupę osób, w ramach 4 badań epidemiologicznych przeprowadzonych w północno-wschodniej Polsce [74–77]. W pierwszym badaniu zidentyfikowano przeciwciała wykrywające *B. microti* w klasie IgG u 5 zdrowych leśników ( $5/114 = 4,4\%$ ) z Białowieży (lokalna seroprevalencja: 9,2%), w tym przypadku znacznie wyższa niż uzyskana w badaniach własnych [78]. W drugim badaniu sprawdzano możliwe infekcje pierwotniakami *Babesia* u pacjentów hospitalizowanych z powodu niespecyficznych objawów, takich jak: gorączka, ból mięśni, ból stawów, ból głowy, zawroty głowy, nudności i wymioty, u których odnotowano wcześniejsze pokłucie przez kleszcze [50, 79]. Przebadano 548 pacjentów za pomocą metod molekularnych: PCR i sekwencjonowania oraz dostępnymi metodami serologicznymi (IFA). Infekcję *Babesia* rozpoznano u sześciu pacjentów (ok. 1%). Analizy uzyskanych sekwencji wykazały zakażenie wariantem *B. microti* [79]. W kolejnym badaniu profilaktycznym obejmującym 110 pacjentów, u których początkowo zdiagnozowano KZM, jeden pacjent (0,9%) uzyskał pozytywny wynik testu na obecność *B. microti* przy zastosowaniu metody PCR i sekwencjonowania [80]. W innym badaniu, przeprowadzonym przez tę samą grupę badawczą, wykryto jeden przypadek na 118 pacjentów (0,8%) z nieswoistymi objawami po ukąszeniu przez kleszcza, przy czym stwierdzono koinfekcję babeszjozy z ludzką anaplazmozą granulocytarną [50, 80, 81]. Wyniki powyższych badań są zbliżone do tych uzyskanych w badaniach własnych. W niedawnym badaniu serologicznym skupiającym się na wykrywaniu patogenów przenoszonych przez kleszcze u pacjentów zakażonych wirusem HIV i dawców krwi przeciwciała IgM wykrywające *B. microti* stwierdzono u 9,3% pacjentów zakażonych wirusem HIV (21/227) i u 1,0% dawców krwi (2/199) [81, 82]. Podsumowując, w Polsce odnotowano, zarówno importowane, jak i rodzime, bezobjawowe i objawowe zarażenia *B. microti*. Większość przypadków pozytywnych zaobserwowano u osób z prawidłową odpornością [82, 83, 84]. Dodatkowo stwierdzono bezobjawowe zarażenie *B. venatorum* lub *B. divergens* [85, 86, 87]. Badania serologiczne wykazały stosunkowo wysoką seroprevalencję w grupach ryzyka (ok. 9% u leśników i pacjentów zakażonych wirusem HIV) [82, 84, 86]. Wyniki te znacznie przewyższają otrzymane wyniki badań własnych, również prowadzonych na grupie osób o podwyższonym ryzyku zarażenia pierwotniakami *Babesia* spp. [79, 83, 84].

Na tak wysokie wyniki może wpływać ogólna częstość występowania szczepów *Babesia* u kleszczy z gatunku *I. ricinus*, wynosząca 4,6% [15, 88]. Dominującymi gatunkami były *B. microti* (2,8%) oraz *B. venatorum* (1,2%), *B. divergens* (0,2%) i niezidentyfikowany gatunek *Babesia* (0,3%). Łącznie *B. microti* stanowił 61,5% wszystkich szczepów wykrytych wśród *I. ricinus*. Badany patogen *Babesia* spp. wykryto również u kleszczy *D. reticulatus*, gdzie występował na poziomie 2,7%. Ponownie dominującymi gatunkami były *B. microti*

(2,1%) oraz *B. canis* (0,7%) [15, 88]. W kolejnym badaniu przeprowadzonym na terenie Polski, w Lasach Zwierzynieckich w Białymstoku, przy pomocy PCR zbadano 368 kleszczy z gatunku *D. reticulatus*. Łącznie zarażonych *Babesia* spp. było 9,2% kleszczy. Analiza sekwencji próbek pozytywnych wykazała, że 79,4% z nich to gatunek *B. canis*; 8,8% to *B. microti*; 5,9% to *Babesia* spp.; 2,9% to *B. venatorum* oraz 2,9% to *B. vogeli* [89]. W odniesieniu do rezerwuaru patogennych pierwotniaków najważniejszą rolę jako rezerwuar *B. microti* odgrywają norniki *Microtus* [90]. Częstość występowania infekcji u *Microtus arvalis* badanych na Pojezierzu Mazurskim wynosi 9–33%, u osobników *Microtus agrestis* w aglomeracji katowickiej sięga prawie 50%, u *Microtus oeconomus* w Białowieży wynosi 7,7–50% [90].

Na podstawie danych literaturowych dotyczących prewalencji babeszjozy w Polsce, szczególnie w grupach zwiększonego ryzyka, oraz na postawie częstotliwości zarażenia kleszczy oraz rezerwuarów zwierzęcych, można stwierdzić, że istnieje spore zagrożenie infekcją pierwotniakami *Babesia* [13, 32, 50]. Można zatem przyjąć, że uzyskane wyniki badań własnych, obejmujących uczestników grup zawodowych narażonych na pokłucie przez kleszcze, były znacznie niższe, niż można by wnioskować. Może to wynikać z wyboru metody badawczej, czyli metod serologicznych (jak wspomniano wcześniej, metoda ta jest często niewystarczająca z uwagi na użyty antygen (*B. microti*), który w Polsce nie jest dominującym czynnikiem etiologicznym babeszjozy u ludzi) [1, 50, 79].

W kontekście występujących przypadków babeszjozy istotną kwestią stanowi skuteczna terapia [32, 46]. Lista leków z wyboru obejmuje: atowakwon, azytromycynę, klindamycynę i chininę [1, 2, 18]. Ze względu na możliwość wystąpienia oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe zaleca się rozpoczęcie terapii skojarzonej z zastosowaniem preparatów chininy z klindamycyną lub atowakwonu z azytromycyną [2, 32, 91]. Antybiotykoterapię stosuje się zwykle przez 7–10 dni [1, 91]. Pacjenci z obniżoną odpornością mogą nie reagować odpowiednio na standardową antybiotykoterapię i mogą wymagać transfuzji wymiennej krwinek czerwonych [2, 6, 32]. Transfuzja wymienna jest uzasadniona u pacjentów z babeszjozą, u których wykryto w rozmazach krwi parazytemię  $\geq 10\%$ , stwierdzono ciężką hemolizę (hemoglobina  $< 10$  g/dl) lub zaburzenia czynności płuc, wątroby lub nerek [91, 92].

Istotną kwestią są również częste koinfekcje obejmujące współwystępowanie babeszjozy oraz boreliozy, zespołu ludzkiej anaplazmozy granulocytarnej lub KZM [2, 35]. Koinfekcję należy rozważyć u pacjentów z boreliozą i z gorączką trwającą dłużej niż 48 godzin podczas antybiotykoterapii lub u pacjentów z niewyjaśnioną leukopenią, trombocytopenią i/lub niedokrwistością. Doksycyklinę można włączyć empirycznie do schematu leczenia babeszjozy, gdy podejrzewa się boreliozę lub koinfekcję HGA [2, 11, 20]. Zapobieganie zachorowaniu na babeszjozę obejmuje głównie profilaktykę odkleszczową [21, 93]. Jak dotąd nie opracowano szczepionki chroniącej ludzi przez zachorowaniem na babeszjozę, mimo że na rynku dostępne są szczepionki przeciwko *B. bovis* i *B. bigemina* do stosowania u bydła oraz szczepionka przeciwko *B. rossi* dla psów [13, 94]. Optymalnym rozwiązaniem byłoby skonstruowanie szczepionki chroniącej przed kilkoma patogenami przenoszonymi przez kleszcze z rodzaju *Ixodes*, opartej na wielu rekombinowanych antygenach drobnoustrojów lub antygenach śliny kleszcza – tzw. szczepionki



przeciwkleszczowej. Obecnie taka perspektywa jest jednak daleka od realizacji [93, 94].

Podsumowując, można stwierdzić, że mimo uzyskanych niskich wyników we własnych badaniach przesiewowych temat babeszjozy jest istotny z uwagi na występowanie tej choroby niemal we wszystkich regionach Europy, gdzie liczba zarażonych powoli, ale systematycznie rośnie [1, 2, 50]. Ponadto uzyskane dane literaturowe dostarczają informacji, że babeszjoza może być łatwo przeoczona i może nie zostać rozpoznana u pacjentów z prawidłową odpornością ze względu na niespecyficzne objawy i niską świadomość lekarzy pierwszego kontaktu w tym zakresie [31, 80, 95]. Istnieje wyraźna potrzeba nie tylko standaryzacji testów diagnostycznych i wykorzystania w testach antygenów europejskich szczepów (nie tylko *B. microti*), ale także opracowania testów do wykrywania przeciwciał przeciwko *B. divergens* i *B. venatorum* [1, 50, 79].

## WNIOSKI

1. Na podstawie uzyskanych wyników serologicznych stwierdzono niski poziom przeciwciał przeciwko pierwotniakom z gatunku *B. microti* w grupie uczestników szczególnie narażonych na zarażenie pierwotniakami *Babesia* spp. Może to wskazywać na niewielkie ryzyko zachorowania na babeszjozę, jednak wcześniejsze dane literaturowe dotyczące prevalencji tej zoonozy podają wyższe wartości zarażeń uzyskane w badaniach profilaktycznych w Polsce oraz w innych krajach europejskich.
2. Wnioskuje się, że uzyskane niskie liczby przypadków babeszjozy wśród uczestników badania mogą nie wynikać z braku tych pierwotniaków w ekosystemie. Mogą być one następstwem niskiej skuteczności testów serologicznych opracowanych w celu wykrywania *B. microti*, która nie jest najczęstszym gatunkiem wywołującym babeszjozę w Europie i Polsce. Zasadne byłoby zatem wykorzystanie innych metod diagnostycznych, takich jak badania mikroskopowe lub genetyczne, przy wykrywaniu babeszjozy u ludzi.
3. Badaniami objęte zostały osoby obciążone ryzykiem pokłucia przez kleszcze z racji wykonywanego zawodu. Po ich przeprowadzeniu nasuwa się wniosek, że grupa ta była wybrana prawidłowo, gdyż wśród tych grup zawodowych występuje większe prawdopodobieństwo zarażenia się pierwotniakami *Babesia* spp., co potwierdzają wcześniejsze badania prowadzone w ramach programów profilaktycznych w wielu państwach.
4. Analizując uzyskane wyniki oraz porównując dotychczasowe dane literaturowe, można stwierdzić, że temat babeszjozy jest istotnym zagadnieniem warunkującym dalsze badania na szerszą skalę z wykorzystaniem innych alternatywnych metod badawczych. Wpływa na to fakt, że babeszjoza jest chorobą rozwijającą się i występującą coraz częściej, co może mieć związek z coraz większą liczbą zarażonych kleszczy, których naturalny zasięg występowania stale się zwiększa.
5. Mając na uwadze zebrane dane zaleca się profilaktyczne badania u osób, które były pogryzione przez kleszcze lub które przeszły transfuzję krwi w ostatnim czasie i u których występują specyficzne objawy chorobowe charakterystyczne dla babeszjozy. Szczególnie gdy stwierdzono zakażenia innymi chorobami odkleszczowymi, np. boreliozą, a terapia antybiotykowa wydaje się nieskuteczna.

## Źródło finansowania

Umowa nr 6/4/6/NPZ/FRPH/2018/793/209 na realizację zadania z zakresu zdrowia publicznego w ramach Narodowego Programu Zdrowia w zakresie punktu 2.2.1.2 pn. „Podejmowanie inicjatyw na rzecz profilaktyki chorób zawodowych i związanych z pracą, w tym ze służbą żołnierzy zawodowych i funkcjonariuszy oraz wzmocnienie zdrowia pracujących”, Celu operacyjnego nr 4 pn. „Ograniczenie ryzyka zdrowotnego wynikającego z zagrożeń fizycznych, chemicznych i biologicznych w środowisku zewnętrznym, miejscu pracy, zamieszkania, rekreacji oraz nauki”, finansowanego przez Ministra Zdrowia.

## PIŚMIENICTWO

1. Krause PJ. Human babesiosis. *Int J Parasitol.* 2019;49(2):165–174. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2018.11.007>.
2. Rożej-Bielicka W, Stypułkowska-Misiurewicz H, Gołąb E. Human babesiosis. *Przeegl Epidemiol.* 2015; 69(3):489–94,605–8.
3. Herwaldt BL, Linden JV, Bosserman E, et al. Transfusion-associated babesiosis in the United States: a description of cases. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):509–19. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00362>
4. Aydin MF, Aktas M, Dumanli N. Molecular identification of Theileria and Babesia in ticks collected from sheep and goats in the Black Sea region of Turkey. *Parasitol Res.* 2015; 114(1):65–9. <https://doi.org/10.1007/s00436-014-4160-x>
5. Gray J, Zintl A, Hildebrandt A, et al. Zoonotic babesiosis: overview of the disease and novel aspects of pathogen identity. *Ticks Tick Borne Dis.* 2010;1(1):3–10. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2009.11.003>
6. Krause PJ, Gewurz BE, Hill D, et al. Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2008;46(3):370–6. <https://doi.org/10.1086/525852>. PMID: 18181735.
7. Hildebrandt A, Hunfeld KP. Humane Babesiose – eine seltene, aber potenziell gefährliche Zoonose [Human babesiosis – a rare but potentially dangerous zoonosis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2014;139(18):957–62. German. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1369936>
8. Levine ND. Taxonomy of the piroplasmids. *Trans Am Microsc Soc.* 1971;90:2–33.
9. Katargina O, Geller J, Vasilenko V, et al. Detection and characterization of Babesia species in Ixodes ticks in Estonia. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011;11(7):923–8. <https://doi.org/10.1089/vbz.2010.0199>
10. Pawelczyk A, Bednarska M, Hamera A, et al. Long-term study of Borrelia and Babesia prevalence and co-infection in Ixodes ricinus and Dermacentor reticulatus ticks removed from humans in Poland, 2016–2019. *Parasit Vectors.* 2021;14(1):348. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04849-5>
11. Lemieux JE, Tran AD, Freimark L, et al. A global map of genetic diversity in Babesia microti reveals strong population structure and identifies variants associated with clinical relapse. *Nat Microbiol.* 2016;1(7):16079. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.79>
12. Silva JC, Cornillot E, McCracken C, et al. Genome-wide diversity and gene expression profiling of Babesia microti isolates identify polymorphic genes that mediate host-pathogen interactions. *Sci Rep.* 2016; 6:35284. <https://doi.org/10.1038/srep35284>
13. Vannier EG, Diuk-Wasser MA, Ben Mamoun C, et al. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29(2):357–70. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.008>
14. Jiang JF, Zheng YC, Jiang RR, et al. Epidemiological, clinical, and laboratory characteristics of 48 cases of „Babesia venatorum” infection in China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(2):196–203. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71046-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71046-1)
15. Wójcik-Fatla A, Zajac V, Sawczyn A, et al. Babesia spp. in questing ticks from eastern Poland: prevalence and species diversity. *Parasitol Res.* 2015;114(8):3111–6. <https://doi.org/10.1007/s00436-015-4529-5>
16. Woolley AE, Montgomery MW, Savage WJ, et al. Post-Babesiosis Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *N Engl J Med.* 2017;376(10):939–946. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612165>. PMID: 28273010.
17. Mareedu N, Schotthoef AM, Tompkins J, et al. Risk Factors for Severe Infection, Hospitalization, and Prolonged Antimicrobial Therapy in Patients with Babesiosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;97(4):1218–1225. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0146>
18. Patel KM, Johnson JE, Reece R, et al. Babesiosis-associated Splenic Rupture: Case Series From a Hyperendemic Region. *Clin Infect Dis.* 2019;69(7):1212–1217. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1060>

19. Raffalli J, Wormser GP. Persistence of babesiosis for 2 years in a patient on rituximab for rheumatoid arthritis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;85(2):231–2. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.02.016>
20. Joseph JT, Roy SS, Shams N, et al. Babesiosis in Lower Hudson Valley, New York, USA. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(5):843–7. <https://doi.org/10.3201/eid1705.101334>
21. Vannier E, Krause PJ. Human babesiosis. *N Engl J Med*. 2012;366(25):2397–407. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1202018>
22. Moritz ED, Winton CS, Tonnetti L, et al. Screening for *Babesia microti* in the U.S. Blood Supply. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2236–2245. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600897>
23. Welc-Fałęciak R, Bajer A, Paziewska-Harris A, et al. Diversity of *Babesia* in Ixodes ricinus ticks in Poland. *Adv Med Sci*. 2012;57(2):364–9. <https://doi.org/10.2478/v10039-012-0023-9>
24. Kumar S, Fish D, Krause PJ. Community-acquired and transfusion-transmitted babesiosis are increasing: why and what to do. *Transfusion*. 2018;58(3):617–619. <https://doi.org/10.1111/trf.14518>
25. Hilpertshausen H, Deplazes P, Schnyder M, et al. *Babesia* spp. identified by PCR in ticks collected from domestic and wild ruminants in southern Switzerland. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(10):6503–7. <https://doi.org/10.1128/AEM.00823-06>
26. Hildebrandt A, Gray JS, Hunfeld KP. Human babesiosis in Europe: what clinicians need to know. *Infection*. 2013;41(6):1057–72. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0526-8>
27. Westblade LF, Simon MS, Mathison BA, et al. *Babesia microti*: from Mice to Ticks to an Increasing Number of Highly Susceptible Humans. *J Clin Microbiol*. 2017;55(10):2903–2912. <https://doi.org/10.1128/JCM.00504-17>
28. Skrabalo Z, Deanovic Z. Piroplasmiasis in man; report of a case. *Doc Med Geogr Trop*. 1957;9:11–16.
29. Clark IA, Alleva LM, Mills AC, et al. Pathogenesis of malaria and clinically similar conditions. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(3):509–39, table of contents. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.3.509-539.2004>
30. Krause PJ, Daily J, Telford SR, et al. Shared features in the pathobiology of babesiosis and malaria. *Trends Parasitol*. 2007;23(12):605–10. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2007.09.005>
31. Hatcher JC, Greenberg PD, Antique J, et al. Severe babesiosis in Long Island: review of 34 cases and their complications. *Clin Infect Dis*. 2001;32(8):1117–25. <https://doi.org/10.1086/319742>
32. Lobo CA, Singh M, Rodriguez M. Human babesiosis: recent advances and future challenges. *Curr Opin Hematol*. 2020;27(6):399–405. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000606>
33. Krause PJ, Gewurz BE, Hill D, et al. Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):370–6. <https://doi.org/10.1086/525852>
34. Krause PJ, McKay K, Gadbar J, et al. Tick-Borne Infection Study Group. Increasing health burden of human babesiosis in endemic sites. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(4):431–6.
35. Wilson M, Glaser KC, Adams-Fish D, et al. Development of droplet digital PCR for the detection of *Babesia microti* and *Babesia duncani*. *Exp Parasitol*. 2015;149:24–31. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2014.12.003>
36. Grabias B, Clement J, Krause PJ, et al. Superior real-time polymerase chain reaction detection of *Babesia microti* parasites in whole blood utilizing high-copy BMN antigens as amplification targets. *Transfusion*. 2018;58(8):1924–1932. <https://doi.org/10.1111/trf.14642>
37. Levin AE, Williamson PC, Bloch EM, et al. Serologic screening of United States blood donors for *Babesia microti* using an investigational enzyme immunoassay. *Transfusion*. 2016;56(7):1866–74. <https://doi.org/10.1111/trf.13618>
38. Kmieciak W, Ciszewski M, Szewczyk EM. Tick-borne diseases in Poland: Prevalence and difficulties in diagnostics. *Med Pr*. 2016;67(1):73–87. <https://doi.org/10.13075/mp.5893.00264>
39. <https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/data-statistics/>
40. Sanchez E, Vannier E, Wormser GP, et al. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: A Review. *JAMA*. 2016;315(16):1767–77. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.2884>
41. Senanayake SN, Paparini A, Latimer M, et al. First report of human babesiosis in Australia. *Med J Aust*. 2012;196(5):350–2. <https://doi.org/10.5694/mja11.11378>
42. Bullard JM, Ahsanuddin AN, Perry AM, et al. The first case of locally acquired tick-borne *Babesia microti* infection in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2014;25(6):e87–9. <https://doi.org/10.1155/2014/209521>
43. Zhou X, Xia S, Huang JL, et al. Human babesiosis, an emerging tick-borne disease in the People's Republic of China. *Parasit Vectors*. 2014;7:509. <https://doi.org/10.1186/s13071-014-0509-3>
44. Zhou X, Xia S, Yin SQ, et al. Emergence of babesiosis in China-Myanmar border areas. *Parasit Vectors*. 2015;8:390. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0978-z>
45. Peniche-Lara G, Balmaceda L, Perez-Osorio C, et al. Human Babesiosis, Yucatán State, Mexico, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(11):2061–2062. <https://doi.org/10.3201/eid2411.170512>
46. Zintl A, Mulcahy G, Skerrett HE, et al. *Babesia divergens*, a bovine blood parasite of veterinary and zoonotic importance. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(4):622–36. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.4.622-636.2003>
47. Hunfeld KP, Hildebrandt A, Gray JS. Babesiosis: recent insights into an ancient disease. *Int J Parasitol*. 2008;38(11):1219–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2008.03.001>
48. Welc-Fałęciak R, Pawelczyk A, Radkowski M, et al. First report of two asymptomatic cases of human infection with *Babesia microti* (Franca, 1910) in Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2015;22(1):51–4. <https://doi.org/10.5604/12321966.1141394>
49. Welc-Fałęciak R, Hildebrandt A, Siński E. Co-infection with *Borrelia* species and other tick-borne pathogens in humans: two cases from Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2010;17(2):309–13.
50. Bajer A, Beck A, Beck R, et al. Babesiosis in Southeastern, Central and Northeastern Europe: An Emerging and Re-Emerging Tick-Borne Disease of Humans and Animals. *Microorganisms*. 2022;10(5):945. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10050945>
51. Banović P, Díaz-Sánchez AA, Simin V, et al. Clinical aspects and detection of emerging rickettsial pathogens: A “One Health” approach study in Serbia, 2020. *Front Microbiol*. 2021;12:797399. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.797399>
52. Berger S. *Infectious Diseases of Luxembourg: 2021 Edition*. Los Angeles, CA, USA: GIDEON Informatics, Inc.; 2021.
53. Bondarenko AV, Torianyk II, Pokhil SI, et al. Seroprevalence of babesiosis in immunocompetent and immunocompromised individuals. *Pol Merkuri Lekarski*. 2021;49(291):193–197.
54. Dedkov VG, Simonova EG, Beshlebova OV, et al. The burden of tick-borne diseases in the Altai region of Russia. *Ticks Tick Borne Dis*. 2017;8(5):787–794. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.06.004>
55. Topolovec J, Puntarić D, Antolović-Pozgain A, et al. Serologically detected “new” tick-borne zoonoses in Eastern Croatia. *Croat Med J*. 2003;44(5):626–9.
56. Herwaldt BL, Caccio S, Gherlinzoni F, et al. Molecular characterization of a non-*Babesia divergens* organism causing zoonotic babesiosis in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:942–948. <https://doi.org/10.3201/eid0908.020748>
57. Blum S, Gattringer R, Haschke E, et al. The case: Hemolysis and acute renal failure. *Babesiosis*. *Kidney Int*. 2011;80:681–683. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.184>
58. Ramharter M, Walochnik J, Lagler H, et al. Clinical and molecular characterization of a near fatal case of human babesiosis in Austria. *J Travel Med*. 2010;17:416–418. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2010.00446.x>
59. Nohýnková E, Kubek J, Měšťánková O, et al. A case of *Babesia microti* imported into the Czech Republic from the USA. *Cas Lek Cesk*. 2003;142(6):377–81.
60. Strizova Z, Havlova K, Patek O, et al. The first human case of babesiosis mimicking Reiter's syndrome. *Folia Parasitol*. 2020;67:1–5. <https://doi.org/10.14411/fp.2020.031>
61. Hildebrandt A, Hunfeld KP, Baier M, et al. First confirmed autochthonous case of human *Babesia microti* infection in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:595–601. <https://doi.org/10.1007/s10096-007-0333-1>
62. Berens-Riha N, Zechmeister M, Hirzmann J, et al. Babesiose bei einem splenektomierten Reisenden aus den USA – Nach Deutschland importierte Infektion durch Zecken. *Flugmed. Tropenmed. Reisemed*. 2012;19:113–115.
63. Häselbarth K, Tenter AM, Brade V, et al. First case of human babesiosis in Germany – Clinical presentation and molecular characterisation of the pathogen. *Int J Med Microbiol*. 2007;297(3):197–204. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2007.01.002>
64. Duh D, Slovák M, Saksida A, et al. Molecular detection of *Babesia canis* in Dermacenter reticulatus ticks collected in Slovakia. *Biologia*. 2006;61:231–233. <https://doi.org/10.2478/s11756-006-0035-7>
65. Mørch K, Holmaas G, Frolander PS, et al. Severe human *Babesia divergens* infection in Norway. *Int J Infect Dis*. 2015;33:37–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.034>
66. Mysterud A, Stigum VM, Seland IV, et al. Tick abundance, pathogen prevalence, and disease incidence in two contrasting regions at the northern distribution range of Europe. *Parasit Vectors*. 2018;11(1):309. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2890-9>

67. Uhnoo I, Cars O, Christensson D, et al. First documented case of human babesiosis in Sweden. *Scand J Infect Dis*. 1992;24(4):541–7. <https://doi.org/10.3109/00365549209052642>
68. Wilhelmsson P, Lövmar M, Krogfelt KA, et al. Clinical/serological outcome in humans bitten by *Babesia* species positive *Ixodes ricinus* ticks in Sweden and on the Åland Islands. *Ticks Tick Borne Dis*. 2020; 11:101455. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101455>
69. Svensson J, Hunfeldt KP, Persson KEM. High seroprevalence of *Babesia* antibodies among *Borrelia burgdorferi*-infected humans in Sweden. *Ticks Tick Borne Dis*. 2019;10(1):186–190. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.10.007>
70. Humiczewska M, Kuźna-Grygiel W. A case of imported human babesiosis in Poland. *Wiad Parazytol*. 1997;43:227–229.
71. Przybylińska A, Bielicki D, Kuźna-Grygiel W. The case of babesiosis in a patient with ulcerative colitis treated with immunosuppressive drugs. *Gastroenterol Pol*. 2004;11:607–609.
72. Welc-Falęciak R, Hildebrandt A, Siński E. Co-infection with *Borrelia* species and other tick-borne pathogens in humans: Two cases from Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2010;17:309–313.
73. Jabłońska J, Żarnowska-Prymek H, Stańczak J, et al. Symptomatic co-infection with *Babesia microti* and *Borrelia burgdorferi* in patient after international exposure; a challenging case in Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2016;23:387–389. <https://doi.org/10.5604/12321966.1203914>
74. Moniuszko-Malinowska A, Guziejko K, Czarnowska A, et al. Assessment of anti-HSV antibodies in patients with facial palsy in the course of neuroborreliosis. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e13749. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13749>
75. Moniuszko-Malinowska A, Dunaj J, Andersson MO, et al. Assessment of *Anaplasma phagocytophilum* presence in early Lyme borreliosis manifested by erythema migrans skin lesions. *Travel Med Infect Dis*. 2020;36:101648. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101648>
76. Moniuszko-Malinowska A, Dunaj J, Andersson MO, et al. Anaplasmosis in Poland—Analysis of 120 patients. *Ticks Tick Borne Dis*. 2021; 12:101763. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2021.101763>
77. Krawczuk K, Czupryna P, Pancewicz S, et al. Comparison of tick-borne encephalitis between children and adults—Analysis of 669 patients. *J Neurovirol*. 2020;26:565–571. <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00856-x>
78. Pancewicz S, Moniuszko A, Bieniarz E, et al. Anti-*Babesia microti* antibodies in foresters highly exposed to tick bites in Poland. *Scand J Infect Dis*. 2011;197–201. <https://doi.org/10.3109/00365548.2010.538930>
79. Moniuszko-Malinowska A, Swiecicka I, Dunaj J, et al. Infection with *Babesia microti* in humans with non-specific symptoms in North East Poland. *Infect Dis*. 2016;48:537–543. <https://doi.org/10.3109/2374423.5.2016.1164339>
80. Moniuszko A, Dunaj J, Swięcicka I, et al. Co-infections with *Borrelia* species, *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia* spp. in patients with tick-borne encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33:1835–1841. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2134-7>
81. Dunaj J, Moniuszko-Malinowska A, Swiecicka I, et al. Tick-borne infections and co-infections in patients with non-specific symptoms in Poland. *Adv Med Sci*. 2018;63:167–172. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.09.004>
82. Pawelczyk A, Bednarska M, Kowalska JD, et al. Seroprevalence of six pathogens transmitted by the *Ixodes ricinus* ticks in asymptomatic individuals with HIV infection and in blood donors. *Sci Rep*. 2019; 9:2117. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38755-9>
83. Adaszek Ł, Winiarczyk S, Łukaszewska J. Babesiose bei einer Katze. *Kleintierpraxis*. 2010;55:624–634.
84. Olszak A. Personal communication. 2022.
85. Kretschmer M. (Vetlab sp. z o.o., Veterinary Diagnostic Laboratory, Wrocław, Poland). Personal communication. 2022.
86. Staniec M, Buczek K, Milczak A, et al. Epidemiological studies towards cattle babesiosis-tick-borne disease. *Scient Messeng LNU Vet Med Biotech*. 2016;18:228–239. <https://doi.org/10.15421/nvlvet7153>
87. Staniec M, Adaszek Ł, Buczek K, et al. Molecular identification of *Babesia* spp. isolated from Polish cattle with asymptomatic protozoa infections. *Pol J Vet Sci*. 2018;21:287–291. <https://doi.org/10.24425/119050>
88. Wójcik-Fatla A, Bartosik K, Buczek A, et al. *Babesia microti* in adult *Dermacentor reticulatus* ticks from eastern Poland. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2012;12(10):841–3. <https://doi.org/10.1089/vbz.2011.0904>
89. Grochowska A, Dunaj J, Pancewicz S, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* s.l., *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia* spp. in *Dermacentor reticulatus* ticks found within the city of Białystok, Poland—first data. *Exp Appl Acarol*. 2021;85(1):63–73. <https://doi.org/10.1007/s10493-021-00655-x>
90. Asman M, Witecka J, Solarz K, et al. Occurrence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia microti* in *Ixodes ricinus* ticks collected from selected areas of Opolskie Province in south-west Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2019;26(4):544–547. <https://doi.org/10.2644/aaem/110214>
91. Kletsova EA, Spitzer ED, Fries BC, et al. Babesiosis in Long Island: review of 62 cases focusing on treatment with azithromycin and atovaquone. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017;16(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0198-9>
92. Saifee NH, Krause PJ, Wu Y. Apheresis for babesiosis: Therapeutic parasite reduction or removal of harmful toxins or both? *J Clin Apher*. 2016;31(5):454–8. <https://doi.org/10.1002/jca.21429>
93. Finch C, Al-Damluji MS, Krause PJ, et al. Integrated assessment of behavioral and environmental risk factors for Lyme disease infection on Block Island, Rhode Island. *PLoS One*. 2014;9(1):e84758. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084758>
94. Schettlers TP, Moubri K, Cooke BM. Comparison of *Babesia rossi* and *Babesia canis* isolates with emphasis on effects of vaccination with soluble parasite antigens: a review. *J S Afr Vet Assoc*. 2009;80(2):75–8. <https://doi.org/10.4102/jsava.v80i2.174>
95. Teodorowski O, Kalinowski M, Skrzypczak M, et al. *Babesia gibsoni* infection in dogs in Poland. *Pol J Vet Sci*. 2020;23:469–471. <https://doi.org/10.24425/pjvs.2020.134694>