

## Erlichioza u psów

Łukasz Adaszek, Stanisław Winiarczyk

z Katedry Epizootologii i Kliniki Chorób Zakaźnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Erlichioza jest zakaźną wielonarządową chorobą ludzi i zwierząt, przebiegającą z trombocytopenią. Jej czynnikiem etiologicznym są drobnoustroje zaliczane wcześniej do rodziny *Rickettsiaceae*, rodzaju *Ehrlichia* (1). Obecnie klasyfikuje się je w rzędzie *Rickettsiales* powstałym z połączenia rodzin *Rickettsiaceae* oraz *Anaplasmataceae* (2). Na podstawie analizy sekwencji genu 16S rRNA w obrębie rodzaju wydzielono 3 grupy: *Ehrlichia canis*, do której wliczane są gatunki *E. canis*, *E. chaffeensis*, *E. muris* i *Cowdria ruminantium*; *Ehrlichia phagocytophila*, w obrębie której rozróżnia się *E. phagocytophila* (*Anaplasma phagocytophilum*), *E. equi*, *E. platys* i *Ehrlichia spp.* izolowane od ludzi; oraz *Ehrlichia sennetsu*, do której wliczane są gatunki *E. sennetsu*, *E. risticii* i *Neorickettsia helmintoecea* (3).

Obecność tych drobnoustrojów wykazano we krwi koni, bydła, owiec, kóz, kotów, lisów, lam, jeleni i ludzi (4, 5, 6, 7, 8, 9). U psów po raz pierwszy erlichiozę opisał w Algierii w 1935 r. (10). Obecnie notuje się ją w Szwajcarii (7, 11, 12), Stanach Zjednoczonych (6, 13, 14), Japonii (15, 16), Turcji (17), Wielkiej Brytanii (18), Szwecji (19), Izraelu (20, 21) w Południowej Afryce (22), Zimbabwie (23, 24), Kanadzie (25) oraz na Kostaryce (26) i Wyspach Oceanu Indyjskiego (27). Dane literaturowe na temat występowania erlichiozy u psów w Polsce są bardzo fragmentaryczne (28), zanotowano także dwa przypadki zakażenia tymi drobnoustrojami u ludzi (29). Wyniki badań własnych (30) świadczą o obecności czynnika etiologicznego erlichiozy na terenie wschodniej Polski, przy czym jak do tej pory nie zanotowaliśmy klinicznej postaci choroby u psów na tym obszarze. Wcześniej prowadzony monitoring serologiczny na tym terenie potwierdził obecność dodatnich dla *Ehrlichia* seroreagentów w populacji bydła i świń (31).

Najczęściej rozpoznawanymi gatunkami *Ehrlichia* u psów są *E. canis*, czynnik etiologiczny erlichiozy monocytarnej (11, 32, 33), oraz *A. phagocytophilum* i *E. ewingii*, wywołujące erlichiozę granulocytarną (14, 22, 25). Istnieje niewiele doniesień na temat erlichiozy trombocytarnej u tego gatunku zwierząt, wywoływanej przez *E. platys* (15, 34). Do zakażenia psów dochodzi poprzez kontakt z kleszczami *Ixodes spp.* (7) oraz *Rhipicephalus sanguineus* (34), które są

wektorami riketsji. Po wnikięciu do organizmu namnażają się one w jednojądrzastych komórkach układu fagocytarnego lub w płytkach krwi i roznoszone są po całym organizmie, co prowadzi do uszkodzenia szpiku kostnego, pancytopenii, a zwłaszcza trombocytopenii, skutkiem czego są zmiany krwotoczne u chorych osobników (1). Krwawienia są także wynikiem hamowania agregacji płytek w organizmach psów zakażonych riketsjami (35). Mechanizm niszczenia trombocytów przez drobnoustroje z rodzaju *Ehrlichia* nie jest znany, niemniej jednak obecność nacieków złożonych z komórek plazmatycznych wokół naczyń krwionośnych w płucach, oponach mózgowych, śledzionie i nerkach może sugerować wystąpienie w organizmie zakażonych zwierząt reakcji autoimmunologicznej, skierowanej między innymi przeciwko glikoproteinom własnych płytek krwi (36). Z badań Smith i wsp. (37) wynika, że średni czas utrzymywania się płytek krwi we krwi osobników zakażonych wynosi 7 dni, podczas gdy u osobników zdrowych około 10,9 dni. Prawdopodobnie w niszczeniu trombocytów dużą rolę odgrywa układ dopełniacza (38).

Wydaje się, że najbardziej wrażliwą rasą na zakażenia riketsjami są owczarki niemieckie (1, 21). Okres inkubacji choroby wynosi 4–11 dni (39). Objawy kliniczne erlichiozy psów są nieswoiste. Początkowo występuje apatia, osłabienie i wysoka temperatura ciała. W ostrej erlichiozie dochodzi do spadku masy ciała, krwawienia z błon śluzowych, powiększenia śledziony i węzłów chłonnych, a niekiedy także do śluzowo-ropnego wypływu z nosa (21). Pojawiać się mogą także wymioty, biegunka, zapalenia stawów oraz objawy nerwowe w postaci drgawek i porażeń (32, 40, 41). Badaniami hematologicznymi stwierdza się niedokrwistość, trombocytopenię, niską wartość hematokrytu i monocytozę, zaś badaniami biochemicznymi surowicy krwi hiperglobulinemię, hypoalbuminemię, hiperproteinemię, wzrost aktywności fosfatazy zasadowej, dehydrogenazy mleczanowej oraz aminotransferaz wątrobowych, a także wzrost stężenia mocznika i kreatyniny (21, 42).

Szybko podjęte leczenie może prowadzić do pełnego powrotu do zdrowia (42). W przeciwnym razie po 4–6 tygodniach zakażenie przechodzi w postać subkliniczną

### Canine ehrlichiosis

Adaszek Ł., Winiarczyk S., Department of Epizootiology and Infectious Diseases Clinic, Faculty of Veterinary Medicine, Lublin Agricultural University

*Ehrlichia* spp. are obligate intracellular bacteria which parasitize on hematopoietic cells. They cause tick-borne diseases in many animals species. Ehrlichiae are transmitted mainly by *Ixodes ricinus*, and the reservoir of these pathogens are wild and domestic animals. *E. canis* causes potentially fatal disease in dogs that is associated with chronic, moderate to severe anemia, pancytopenia, bleeding tendencies and polyarthrits. It requires accurate and rapid diagnosis with the help of PCR and ELISA. In areas known to be endemic for babesiosis and borreliosis differential diagnosis is necessary. Appropriate antimicrobial therapy with the use of tetracyclines is recommended. To prevent canine ehrlichiosis tick control is strongly required. This article presents current status of this disease in dogs in Europe

**Keywords:** *Ehrlichia canis*, dogs, ticks

lub przewlekłą, które mogą przebiegać łagodnie, z objawami depresji i chudnięcia, lub też może rozwijać się postać ciężka, z wysoką gorączką, uporczywymi krwawieniami z błon śluzowych, silną niedokrwistością, leukopenią oraz trombocytopenią. Zaburzenia te prowadzą do wstrząsu hipotensyjnego i śmierci zwierząt (43). Na ogół objawy te obserwuje się po około 60–120 dniach od momentu zakażenia. Ponieważ u chorych zwierząt dochodzi do upośledzenia czynności układu odpornościowego, bardzo często przewlekłej erlichiozie towarzyszą wtórne zakażenia bakteryjne (44, 45, 46). Często dotyczą one skóry kończyn, która ulega owrzodzeniu (10).

Badaniem sekcyjnym zwierząt padłych stwierdza się hiperplazję śledziony, zmiany zwyrodnieniowe w obrębie węzłów chłonnych, wybroczyny w tkance podskórnej, węzłach chłonnych, sercu, płucach i w przewodzie pokarmowym, a niekiedy zapalenie wątroby (10, 39). Mimo że powiększenie śledziony wydaje się jedną z bardziej charakterystycznych zmian towarzyszących zakażeniom riketsjami, to niekiedy można stwierdzić jej zanik. Suto i in. (16) opisali przypadek, gdy oprócz średniego stopnia zaniku śledziony wystąpiło także zapalenie otrzewnej oraz zwyrodnienie hialinowe narządów wewnętrznych i naczyń krwionośnych.

Rozpoznawanie erlichiozy psów opiera się, podobnie jak i innych chorób zakaźnych, na wywiadzie epizootycznym, objawach klinicznych oraz badaniach laboratoryjnych. Najprostszym testem wykazującym obecność riketsji w organizmach

zwierząt zakażonych jest barwienie rozmazów krwi metodą Giemsa lub Diff-Quick. Badaniem tym w neutrofilach, rzadziej w monocytach, eozynofilach i trombocytach, można wykazać obecność wtrętów przypominających swym wyglądem owoc morwy (21, 39, 22). Struktury te pojawiają się między 4 a 14 dniem po zakażeniu i, jak donosi Egenvall (39), w ostrej fazie zakażenia stwierdzić je można w 34% granulocytów.

Ponieważ niejednokrotnie wykazanie ciałek wtrętowych w leukocytach jest trudne, dlatego mikroskopowe badanie rozmazów krwi powinno być poparte badaniem serologicznym lub molekularnym (25). Najczęściej stosowanymi metodami serologicznymi w diagnostyce erlichiozy u psów są test ELISA oraz odczyn immunofluorescencji (3, 11, 20, 24, 47, 48, 49). Z badań Magnarelli i wsp. (49) wynika, że czułość obu testów jest porównywalna z czułością immunoblottingu. Autorzy ci oceniali przydatność testu ELISA opartego na zrekombinowanym antygenie p44 do diagnostyki erlichiozy granulocytarnej u koni i psów. Wyniki badań 91% próbek surowic od psów oraz 70% próbek surowic od koni uzyskane w odczynach IF, ELISA i immunoblottingu wykazywały pełne podobieństwo. Najwyższe miano przeciwciał przeciwko białku p44 wykazano testem ELISA. Z uwagi na wysokie podobieństwo struktury antygenowej białek o masie 42–47 kD, pochodzących od różnych gatunków riketsji w obrębie rodzaju *Ehrlichia*, testy serologiczne z wykorzystaniem np. białka p44 nie nadają się do diagnostyki różnicowej erlichiozy granulocytarnej (HGE) u człowieka i zwierząt, wywołanej przez ludzki czynnik HGE, *E. equi* i *E. phagocytophila* (3, 7, 49). Z badań przeprowadzonych przez Iqbal i in. (43) wynika, iż najbardziej czułym testem w rozpoznawaniu erlichiozy u psów była izolacja riketsji na hodowlach komórkowych. Jednak ze względu na długi okres hodowli drobnoustrojów (14–34 dni) i stosunkowo wysokie koszty badania nie znalazło ono zastosowania w rutynowej diagnostyce choroby.

Porównanie wad i zalet poszczególnych testów wskazuje na to, iż najpewniejsze rezultaty w laboratoryjnym postępowaniu diagnostycznym uzyskuje się poprzez zastosowanie kombinacji badań serologicznych i molekularnych, podpartych mikroskopową oceną rozmazów krwi.

Tetracykliny są grupą antybiotyków stosowanych z wyboru w terapii erlichiozy (13, 25, 50). Obecnie najlepsze działanie bójcze w stosunku do drobnoustrojów z rodzaju *Ehrlichia* wykazuje doksylicyklin. Z badań przeprowadzonych przez Maurina (13) wynika, że jej skuteczność jest porównywalna z rifampicyną i lewofloksacyną.

Niemniej jednak badania Price'a (51) wykazały, że efektywność działania tetracyklin jest trzykrotnie mniejsza niż imidokarbu. Ze względu na możliwość występowania zakażeń mieszanych wywołanych przez *Ehrlichia*, *Borrelia* oraz *Babesia* niektórzy autorzy sugerują jednocześnie stosowanie w leczeniu erlichiozy antybiotyków o szerokim spektrum działania, takich jak doksylicyklin, oraz łączenie ich z lekami przeciwprzywrotniczymi; np. Harrus i in. (21) opisali skuteczną terapię erlichiozy u psów za pomocą doksylicykliny i imidokarbu.

Należy przypuszczać, że umiejętność rozpoznawania erlichiozy oraz znajomość chemioterapeutyków skutecznie zwalczających tę chorobę będzie w krótkim czasie pożądaną wiedzą także dla rodzimych lekarzy weterynarii. Mimo że w dalszym ciągu w Polsce notuje się niewiele klinicznych przypadków erlichiozy psów, to sytuacja epizootologiczna w tym zakresie w innych krajach jest odmienna. Liczne doniesienia odnośnie do klinicznej postaci choroby u psów oraz znacznego odsetka dodatnich dla *Ehrlichia* seroreagentów w populacji tych zwierząt pochodzą z Izraela (21), Stanów Zjednoczonych (14, 32, 41, 47) oraz Szwecji (19, 42).

Uwzględniając fakt coraz częstszych podróży zagranicznych właścicieli z psami oraz mając na uwadze obecność czynnika etiologicznego choroby na terenie Polski, w diagnostyce różnicowej chorób odkleszczowych psów należy zwrócić uwagę na erlichiozę.

## Piśmiennictwo

- Winiarczyk S., Grądzki Z., Wołoszyn S., Pejsak Z., Żmudzkiński J.F., Gundlach J., Sądziowski A., Osek J.: *Choroby zakaźne zwierząt domowych z elementami zoonoz*. Wydawnictwo AR, Lublin 2000, s. 442-446.
- Dumler J.S., Barbet A.F., Bekker C.P., Dasch G.A., Palmer G.H., Ray S.C., Rikihisa Y., Rurangirwa F.R.: Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and "HGE agent" as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2001, **51**, 2145-2165.
- Dumler J.S., Asanovich K.M., Bakken J.S., Richter P., Kimsey R., Madigan J.E.: Serologic cross-reactions among *Ehrlichia equi*, *Ehrlichia phagocytophila* and human granulocytic *Ehrlichia*. *J. Clin. Microbiol.* 1995, **33**, 1098-1103.
- Barlough J.E., Madigan J.E., Turoff D.R., Clover J.R., Shelly S.M., Dumler J.S.: An *Ehrlichia* strain from a llama (*Lama glama*) and llama-associated ticks (*Ixodes pacificus*). *J. Clin. Microbiol.* 1997, **35**, 1005-1007.
- Bjoersdorff A., Svendenius L., Owens J.H., Massung R.F.: Feline granulocytic ehrlichiosis—a report of a new clinical entity and characterization of the infectious agent. *J. Small Anim. Pract.* 1999, **40**, 20-24.
- Pusterla N., Chang C.C., Chomel B.B., Chae J.S., Foley J.E., DeRock E., Kramer, H., Lutz V.L., Madigan J.E.: Serologic and molecular evidence of *Ehrlichia* sp. in coyotes in California. *J. Wildl. Dis.* 2000, **36**, 494-499.
- Pusterla N., Huder J.B., Leutenegger M.C., Braun U., Madigan J.E., Lutz H.: Quantitative real-time PCR for detection of members of the *Ehrlichia phagocytophila* group in host animals and *Ixodes ricinus* ticks. *J. Clin. Microbiol.* 1999, **37**, 1329-1331.

- Weber R., Pusterla N., Loy M., Leutenegger C.M., Schar G., Baumann D., Wolfensberger C., Lutz H.: Serologic and clinical evidence for endemic occurrences of human granulocytic ehrlichiosis in north-eastern Switzerland. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 2000, **130**, 1462-1470.
- Lotric-Furlan S., Avsic-Zupanc T., Petrovec M., Nicholson W.L., Sumner J.W., Childs J.E., Strle F.: Clinical and serological follow-up of patients with human granulocytic ehrlichiosis in Slovenia. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001, **8**, 899-903.
- Pyle R.L.: Canine ehrlichiosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1980, **177**, 1197-1199.
- Pusterla N., Pusterla J.B., Deplazes P., Wolfensberger C., Muller W., Harauf A., Reusch C., Lutz H.: Seroprevalence of *Ehrlichia canis* and of canine granulocytic ehrlichia infection in dogs in Switzerland. *J. Clin. Microbiol.* 1998, **36**, 3460-3462.
- Leutenegger C.M., Pusterla N., Mislin C.N., Weber R., Lutz H.: Molecular evidence of coinfection of ticks with *Borrelia burgdorferi sensu lato* and the human granulocytic ehrlichiosis agent in Switzerland. *J. Clin. Microbiol.* 1999, **37**, 3390-3391.
- Maurin M., Bakken J.S., Dumler S.J.: Antibiotic susceptibilities of *Anaplasma* (*Ehrlichia*) phagocytophilum strains from various geographic areas in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003, **47**, 413-415.
- Poitout F.M., Shinzaki J.K., Stockwell P.J., Holland C.J., Shukla S.K.: Genetic variants of *Anaplasma phagocytophilum* infecting dogs in Western Washington State. *J. Clin. Microbiol.* 2005, **43**, 796-801.
- Inokuma H., Ohno K., Onishi T., Raoult D., Brouqui P.: Detection of ehrlichial infection by PCR in dogs from Yamaguchi and Okinawa prefectures, Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 2001, **63**, 815-817.
- Suto Y., Suto A., Inokuma H., Obayashi H., Hayashi T.: First confirmed canine case of *Ehrlichia canis* infection in Japan. *Vet. Rec.* 2001, **148**, 809-811.
- Batmaz H., Nevo E., Waner T., Senturk S., Yilmaz Z., Harus S.: Seroprevalence of *Ehrlichia canis* antibodies among dogs in Turkey. *Vet. Rec.* 2001, **148**, 656-666.
- Shaw S.E., Lerga A.L., Williams S., Beugnet F., Birtles R.J., Day M.J., Kenny M.J.: Review of exotic infectious diseases in small animals entering the United Kingdom from abroad diagnosed by PCR. *Vet. Rec.* 2003, **152**, 176-177.
- Egenvall A., Lilliehook L., Bjoersdorff A., Olson Engvall E., Karlstam E., Artursson K., Heldtander M., Gunnarsson A.: Detection of granulocytic *Ehrlichia* species DNA by PCR in persistently infected dogs. *Vet. Rec.* 2000, **146**, 186-190.
- Baneth G., Waner T., Koplah A., Weinstein S., Keysary A.: Survey of *Ehrlichia canis* antibodies among dogs in Israel. *Vet. Rec.* 1996, **138**, 257-259.
- Harrus S., Kass P.H., Klement E., Waner T.: Canine monocytic ehrlichiosis: a retrospective study of 100 cases and an epidemiological investigation of prognostic indicators for the disease. *Vet. Rec.* 1997, **141**, 360-363.
- Inokuma H., Oyama M., Kelly P.J., Jacobson L.A., Fournier P.E., Itamoto K., Okuda M., Brouqui P.: Molecular detection of a new *Anaplasma* species closely related to *Anaplasma phagocytophilum* in canine blood from South Africa. *J. Clin. Microbiol.* 2005, **43**, 2934-2937.
- Matthewman L.A., Kelly P.J., Bobde P.A., Tagwira M., Mason P.R., Majok A., Brouqui P., Raoult D.: Infections with *Babesia canis* and *Ehrlichia canis* in dogs in Zimbabwe. *Vet. Rec.* 1993, **133**, 344-346.
- Matthewman L.A., Kelly P.J., Mahan S.M., Semu S.M., Mason P.R., Bruce D., Brouqui P., Raoult D.: Reactivity of sera collected from dogs in Mutare, Zimbabwe to antigens of *Ehrlichia canis* and *Cowdria ruminantium*. *Vet. Rec.* 1994, **134**, 498-499.
- Lester S.J., Breitschwerdt E.B., Collis C.D., Hegarty B.C.: *Anaplasma phagocytophilum* infection (granulocytic anaplasmosis) in a dog from Vancouver Island. *Can. Vet. J.* 2005, **46**, 825-827.
- Meneses A.: First report of canine ehrlichiosis in Costa Rica. *Vet. Rec.* 1995, **137**, 46-47.
- Beugnet F., Latour L., Chenal L., Malivert B., Villard J.: Seroprevalence of canine monocytic ehrlichiosis on Reunion. *Vet. Rec.* 2002, **150**, 636-637.
- Skotarczak B., Adamska M., Supron M.: Blood DNA analysis for *Ehrlichia* (*Anaplasma*) phagocytophila and *Babesia* spp. of dogs from northern Poland. *Acta Vet. Brno.* 2004, **73**, 347-351.
- Tylewska-Wierzbanowska S., Chmielewski T., Kondrusik M., Hermanowska-Szapakowicz T., Sulek K.: First cases of acute human granulocytic ehrlichiosis in Poland. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2001, **20**, 196-198.
- Adaszek Ł.: *Wybrane aspekty epidemiologii babeszjozy, boreliozy i erlichiozy psów*. Praca doktorska, Akademia Rolnicza, Lublin 2007.

31. Winiarczyk S., Adaszek Ł., Stefancikova A., Pet'ko B., Cislakova L., Puchalski A.: Badania serologiczne w kierunku boreliozy i erlichiozy u krów na Lubelszczyźnie. *Medycyna Wet.* 2007, **63**, 561-565.
32. Stockham S.L., Schmidt D.A., Cuertis K.S., Schauf B.G., Tyler J.W., Simpson S.T.: Evaluation of granulocytic ehrlichiosis in dogs of Missouri including serologic status to *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia equi* and *Borrelia burgdorferi*. *Am. J. Vet. Res.* 1992, **53**, 63-68.
33. Kelly P.J., Carter S.D., Bobade P.A., Matthewman L.A., Bell S.C.: Absence of antinuclear antibodies in dogs infected with *Ehrlichia canis*. *Vet. Rec.* 1994, **134**, 382.
34. Inokuma H., Raoult D., Brouqui P.: Detection of *Ehrlichia platys* DNA in brown dog tick (*Rhipicephalus sanguineus*) in Okinawa island, Japan. *J. Clin. Microbiol.* 2000, **38**, 4219-4221.
35. Harrus S., Waner T., Eldor A., Zwang E., Bark H.: Platelet dysfunction associated with experimental acute canine ehrlichiosis. *Vet. Rec.* 1996, **139**, 290-293.
36. Nims R.M., Ferguson J.A., Walker J.L., Hildebrandt P.K., Huxsoll D.L., Reardon M.J., Varley J.E., Kolaja G.J., Watson W.T., Shroyer E.L., Elwell P.A., Vacura G.W.: Epizootiology of tropical canine pancytopenia in Southeast Asia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1971, **158**, 53-63.
37. Smith R.D., Hooks J.E., Huxsoll D.L., Ristic M.: Canine ehrlichiosis (tropical canine pancytopenia): survival of phosphorus-32-labeled blood platelets in normal and infected dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1974, **35**, 269-273.
38. Lovering S.L., Pierce K.R., Adams G.L.: Serum complement and blood platelet adhesiveness in acute canine ehrlichiosis. *Am. J. Vet. Res.* 1980, **41**, 1266-1271.
39. Egenvall A., Bjoersdorff A., Lilliehook I., Olson Engvall E., Karlstam E., Artursson K., Heldtander M., Gunnars-son A.: Early manifestations of granulocytic ehrlichiosis in dogs inoculated experimentally with a Swedish *Ehrlichia* species isolate. *Vet. Rec.* 1998, **143**, 412-417.
40. Goldman E.E., Breitschwerdt E.B., Grindem C.B., Hegarty B.C., Walls J.J., Dumler J.S.: Granulocytic ehrlichiosis in dogs from North Carolina and Virginia. *J. Vet. Intern. Med.* 1998, **12**, 61-70.
41. Goodman R.A., Hawkins E.C., Olby N.J., Grindem C.B., Hegarty B., Breitschwerdt E.B.: Molecular identification of *Ehrlichia ewingii* infection in dogs: 15 cases (1997-2001). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2003, **222**, 1102-1107.
42. Egenvall A., Hedhammer A.A., Bjoersdorff A.I.: Clinical features and serology of 14 dogs affected by granulocytic ehrlichiosis in Sweden. *Vet. Rec.* 1997, **140**, 222-226.
43. Iqbal Z., Chaichanasirithaya W., Rikihisa Y.: Comparison of PCR with other tests for early diagnosis of canine ehrlichiosis. *J. Clin. Microbiol.* 1994, **32**, 1658-1662.
44. Bubles W.C., Ruxsoll D.L., Ristic M.: Tropical canine pancytopenia clinical, hematologic and serologic response of dogs to *Ehrlichia canis* infection, tetracycline therapy, and challenge inoculation. *J. Infect. Dis.* 1974, **130**, 358-367.
45. Codner E.C., Farris-Smith L.L.: Characterization of the subclinical phase of ehrlichiosis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1986, **189**, 47-50.
46. Rikihisa Y.: The tribe Ehrlichiae and ehrlichial disease. *J. Clin. Microbiol. Rev.* 1991, **4**, 286-308.
47. Greig B., Asanovich K.M., Armstrong P.J., Dumler S.J.: Geographic, clinical, serologic and molecular evidence of granulocytic ehrlichiosis in likely zoonotic disease in Minnesota and Wisconsin dogs. *J. Clin. Microbiol.* 1996, **34**, 44-48.
48. Foley J.E., Foley P., Madigan J.E.: Spatial distribution of seropositivity to the causative agent of granulocytic ehrlichiosis in dogs in California. *Am. J. Vet. Res.* 2001, **62**, 1599-1605.
49. Magnarelli L.A., Ijdo J.W., Van Andel A.E., Wu C., Fikrig E.: Evaluation of a polyvalent enzyme-linked immunosorbent assay incorporating a recombinant p44 antigen for diagnosis of granulocytic ehrlichiosis in dogs and horses. *Am. J. Vet. Res.* 2001, **62**, 29-32.
50. Dumler J.S.: Is human granulocytic ehrlichiosis a new Lyme disease? Review and comparison of clinical, laboratory and epidemiological and some biological features. *Clin. Infect. Dis.* 1997, **25** (suppl. 1), 43-47.
51. Price J.E.: A comparison of the efficacy of imidocarb dipropionate and tetracycline hydrochloride in the treatment of canine ehrlichiosis. *Vet. Rec.* 1980, **107**, 275-277.