

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Agnė
PETRULIONIENĖ

Laimo ligos klinikiniai sindromai ir epidemiologiniai rodikliai Lietuvoje

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina (M 001)

VILNIUS 2021

Disertacija rengta 2016–2020 metais Reumatologijos, ortopedijos-traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinikoje.

Mokslinis vadovas:

prof. dr. Algirdas Venalis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Gynimo taryba:

Pirmininkė – **prof. dr. Jolanta Dadonienė** (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

prof. dr. Asta Baranauskaitė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

dr. Julius Bogomolovas (Kalifornijos universitetas, San Diego (UCSD), Medicinos mokykla, La Jolla, JAV, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

prof. dr. Raimonda Matulionytė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

prof. dr. Janina Tutkuvienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2021 m. rugsėjo mėn. 9 d. 14 val. VU Santaros klinikų Vitražinėje auditorijoje.

Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius, Lietuva, tel. 852365010; el. paštas info@santa.lt

Disertaciją galima peržiūrėti: Vilniaus universiteto bibliotekoje (Universteto g. 3, LT-01122) ir VU internetinėje svetainėje adresu:

<https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

VILNIUS UNIVERSITY

Agnė
PETRULIONIENĖ

Lyme disease clinical syndromes and epidemiological factors in Lithuania

DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2021

This dissertation was written between 2016 and 2021 at the Clinic of Rheumatology, Orthopaedics Traumatology and Reconstructive Surgery.

Academic supervisor:

Prof. Habil. PhD. Algirdas, Venalis (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine M 001).

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairwoman – prof. PhD. J. Dadonienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

Prof. PhD. Asta Baranauskaitė (Lithuanian University of Health Sciences, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

PhD. Julius Bogomolovas (UC San Diego School of Medicine, Medicine and Health Sciences, Medicine M 001).

Prof. PhD. Raimonda Matulionytė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

Prof. PhD. Janina Tutkuvienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defence Panel on 09 September 2021, 14 p.m., in the Vitražinė Conference Hall of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos.

Address: Santariškių street, 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania. Phone: 852365010; e-mail: info@santa.lt

The full text of the dissertation is available at the library of Vilnius University (Universiteto street 3, LT-01122 Vilnius, Lithuania, as well as on the website of Vilnius University:

www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

*Nuoširdžiai dėkoju prof. A.Venaliui už įkvėpimą bei pasitikėjimą,
VUL SK Reumatologijos skyriaus kolektyvui už profesines žinias ir paramą,
dr. D. Radzišauskienei už profesinę pagalbą doktorantūros studijų metu,
recenzentams už skirtą laiką ir tikslines pastabas gerinant darbo kokybę.*

Dėkoju savo šeimai – be jūsų tai netektų prasmės!

SANTRUMPŲ SĄRAŠAS

AAN – Amerikos neurologų akademija

ACR – Amerikos reumatologų kolegija

AKA – atrofuojantis akrodermatitas

AV – atrioventrikulinė blokada

B. burgdorferi – *Borrelia burgdorferi*

B. afzelii – *Borellia afzelii*

B. burgdorferi sl – *Borrelia burgdorferi sensu lato*

B. burgdorferi ss – *Borrelia burgdorferi sensu stricto*

B. garinii – *Borrelia garinii*

BL – *borrelial* limfocitoma

CRB – C reaktyvus baltymas

EKG – elektrokardiograma

EM – migruojančioji eritema

ENG – eritrocitų nusėdimo greitis

EU – Europos sąjunga.

ESCMID – Europos klinikinės mikrobiologijos ir infekcinių ligų draugija

I. hexagonus – *Ixodes hexagonus*

I. ricinus – *Ixodes ricinus*

I. uriae – *Ixodes uriae*

IDSA – Amerikos infekcinių ligų draugija

JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos

LA – Laimo artritas

LB – Laimo boreliozė

LD – Laimo dermatitas

LK – Laimo karditas

LL – Laimo liga

LP – liumbalinė punkcija

MMPs – metaloproteinazės

N. facialis – veidinis nervas

NB – neuroboreliozė

NICE – Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas

SN – standartinis nuokrypis

ULAC – Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras

VRBTEK – Vilniaus regioninis bioetikos komitetas

VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

VUL SK IFC – Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos Infekcinių ligų centras

WB – Western blot

WBC – leukocitai

TURINYS

1. ĮVADAS.....	10
1.1. Tiriamoji problema ir darbo aktualumas.....	10
1.2. Tyrimo tikslai	12
1.3. Tyrimo uždaviniai.....	12
1.4. Tyrimo naujumas	13
1.5. Praktinė tyrimo reikšmė.....	13
2. LITERATŪROS APŽVALGA	14
2.1. Laimo ligos epidemiologija	14
2.2. Laimo ligos sukėlėjo ir pernešėjo biologinės charakteristikos	16
2.2.1. <i>B. burgdorferi</i> biologinės charakteristikos.....	16
2.2.2. <i>Ixodes</i> rūšies erkių biologinės charakteristikos.....	17
2.3. Laimo ligos klinika	19
2.3.1. Ankstyva lokali Laimo liga. 1 stadija	19
2.3.2. Ankstyva išplitusi Laimo liga. 2 stadija.....	20
2.3.3. Vėlyva – persistuojanti infekcija. 3 stadija	23
2.4. Laimo ligos diagnostika.....	24
2.5. Laimo ligos gydymas.....	27
2.6. Laimo ligos prevencija	30
3. METODIKA.....	32
3.1. Pirmoji tiriamųjų grupė	32
3.2. Antroji tiriamųjų grupė.....	33
3.3. Trečioji tiriamųjų grupė.....	33
3.4. Statistinė analizė	34
3.5. Tyrimo trūkumai.....	34
4. REZULTATAI	36
4.1. Pirmoji tiriamųjų grupė. Laimo ligos epidemiologiniai duomenys.....	36
4.2. Antroji tiriamųjų grupė. Pacientų, kuriems ambulatoriškai diagnozuota Laimo liga, duomenys.....	43

4.3. Trečioji tiriamųjų grupė. Dėl Laimo ligos hospitalizuotų pacientų duomenys	49
5. REZULTATŲ APTARIMAS	58
5.1. ULAC epidemiologinių Laimo ligos duomenų aptarimas.....	58
5.2. Asmenų, kuriems VUL SK Infekcinių ligų centre ambulatorinės konsultacijos metu diagnozuota Laimo liga, duomenų aptarimas.....	60
5.3. Asmenų, kuriems hospitalizacijos VUL SK Infekcinių ligų centre metu diagnozuota Laimo liga, rezultatų aptarimas.....	63
5.4. Laimo ligos klinikinių sindromų sąsajos su ligos pernešėjo ir sukėlėjo biologinėmis charakteristikomis	67
6. IŠVADOS.....	68
7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	69
8. PRIEDAI.....	69
8.1. Publikacijų darbo tema sąrašas	69
8.2. Pranešimų darbo tema sąrašas	70
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	71

1. ĮVADAS

1.1. Tiriamoji problema ir darbo aktualumas

Laimo liga (LL), dar vadinama Laimo borelioze (LB), yra labiausiai paplitusi erkių pernešama infekcinė liga Europoje. Ligos sukėlėjas yra gramneigiama bakterija spirocheta *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*). Išskiriama daugiau nei 20 šios bakterijos genotipų, iš kurių keturi yra patogeniški žmogui ir nulemia LL išsivystymą: *B. burgdorferi sensu strictu* (*B. burgdorferi ss*), *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. bavariensis* (Stanek and Strle 2018). Kiekvienas iš šių genotipų yra siejamas su skirtingomis Laimo ligos klinikinėmis apraiškomis. *B. burgdorferi ss* sietina su sąnarių pažeidimu, *B. afzelii* – su neurologiniais pakitimais, *B. garinii* – su dermatologiniais pažeidimais. Šių *B. burgdorferi* genotipų paplitimas pasaulyje skiriasi – *B. burgdorferi ss* aptinkama Šiaurės Amerikoje, tačiau gali būti aptinkama ir Europoje, o *B. afzelii* ir *B. garinii* vyrauja Europoje ir Azijoje (Allen C. Steere, Jenifer Coburn, and Lisa Glickstein. Lyme Borreliosis. In and Jesse L. Goodman et al., Tick-Borne Diseases of Humans, ASM Press, Washington, D.C., 2005, pp. 176–196).

Laimo liga istoriniuose šaltiniuose daugiausia aprašoma nuo XX amžiaus antros pusės. 1976 m. Lyme'o mieste Konektikuto valstijoje buvo aprašyta vaikų artrito epidemija. Tada buvo pažymėta, kad ligos pradžia fiksuota vasaros pabaigoje–rudens pradžioje, o prieš tai pacientams pasireiškė migruojančiosios eritemos bėrimas (Steere et al. 1977). Migruojančioji eritema Europoje buvo minima jau XX amžiaus pradžioje, o Amerikoje 1970 m. (Afzelius 1921). Lūžis suprantant ligą įvyko 1981 m., kai Burgdorferis pranešė, kad *Ixodes scapularis* bei *Ixodes ricinus* erkėse aptiko spirochetų (Burgdorfer et al. 1982). Nors nuo ligos sukėlėjo išskyrimo praėjo jau 40 metų, tačiau Laimo ligos dažnis vis vien išlieka didelis.

Erkių platinamos zoonozės yra aktuali ir vis didėjanti visuomenės sveikatos problema įvairiuose šiaurės pusrutulio regionuose, įskaitant ir daugumą Europos sąjungos (ES) šalių. Kasmet Europoje registruojama apie 85 tūkstančiai LL atvejų, bet dėl įvairių priežasčių tai nepakankamai tikslus situacijos įvertinimas. Iki šiol šios ligos plitimo veiksniai nepakankamai išnagrinėti, išlieka problematiškas ir ligos simptomų atpažinimas, bei duomenų apie sergamumą tikslumas. Įvertinus skirtingų šaltinių duomenis, tikėtina, kad kasmet turėtų būti daugiau nei 200 tūkstančių LL atvejų, dažniausiai šia liga serga 5–15 ir 45–65 metų asmenys.

Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro duomenimis, 1991 m. pradėta oficiali LL registracija Lietuvoje. 1991–2019 m. užregistruoti 51 528 LL atvejai. Per

pastaruosius dešimt metų didžiausias sergamumas užregistruotas 2003 m. (106 atvejai 100 tūkstančių gyventojų), 2009 m. (107,5 atv./100 tūkst. gyv.), 2016 m. (101,6 atv./100 tūkst. gyv.) ir 2019 m. (117,8 atv./100 tūkst. gyv.) Manoma, kad dėl nepakankamos tuo metu „naujos“ ligos diagnostikos 1991–1994 m. registruojamas sergamumas LL buvo sąlyginai mažas (1,6–18,1 atv./100 tūkst. gyv.).

Tikėtina, kad nuo 2000 m. pradėjęs kilti sergamumo LL lygis susijęs su pagerėjusia ligos diagnostika, klimato sąlygomis, palankiomis erkių gausos didėjimui ir erkių arealo išplitimui. Aukštas sergamumo LL lygis taip pat susijęs su socialinėmis bei ekonominėmis sąlygomis – dideliu bedarbių skaičiumi, išplitusiais nedirbamų žemių, kertamų ir neprižiūrimų miškų plotais.

Dažniausias ligos požymis yra migruojančiosios eritemos (EM – *Erythema migrans*) bėrimas. Bėrimas įprastai pasireiškia kaip maža eriteminė papulė ar makulė erkės įsisiurbimo vietoje per 1–2 savaites po erkės įsisiurbimo (laikas gali varijuoti nuo 2 iki 32 dienų), bėrimas palaipsniui didėja, jo centras blykšta. Migruojančioji eritema gali būti besimptomė, gali varginti niežulys, kartais būna skausminga, negydoma gali padidėti netgi iki 61 cm skersmens ir laikytis apie 3–4 savaites, kol išnyks (Shapiro 2014a).

Apie 80 % pacientų pasireiškia lokali Laimo ligos forma ir būna tik migruojančiosios eritemos bėrimas, tačiau bakterija hematogeniškai gali išplisti tiek odoje, tiek į kitas sistemas. Ankstyva išplitusi infekcija gali pasireikšti dauginiais EM bėrimais. Išplitusi liga, nepaisant to, ar buvo EM bėrimas, gali pasireikšti neurologiniais pažeidimais – galvinio nervo neuropatija (ypač veidinio nervo) ir meningitu, taip pat kardiologiniais pažeidimais – karditu, daugiausia atrioventrikuline blokada (AV), reumatologiniais pažeidimais – sąnario uždegimu (dažniausiai kelio sąnario).

Pagrindiniai natūralūs ligos sukėlėjų – *B. burgdorferi* rezervuarai yra pelės, burundukai, kiti smulkieji žinduoliai ir paukščiai. Elniai nėra tikrieji rezervuarai, tačiau jie svarbūs ligos pernešėjų – erkių gyvavimo ciklo palaikymui. Erkės maitinasi vieną kartą kiekvieno savo gyvavimo ciklo metu (lervos, nimfos ir suaugėlės). Maitindamosi nuo infekuoto gyvūno įgyja borelijų ir prisisiurbusios gali jas perduoti žmogui. Šis ligos sukėlėjų perdavimas žmogui labiausiai tikėtinas, kai erkė yra nimfos stadijos, pavasarį ir vasarą, dėl tuo metu mažo erkės dydžio jos įsisiurbimas lieka nepastebėtas. Atitinkamai tuo pačiu laikotarpiu būna padidėjęs ir migruojančiosios eritemos dažnis. Rizikos faktoriai apima tiek laisvalaikio, tiek darbinės veiklas laukuose, miškuose endeminėse vietovėse, taip pat veiklas lauke gyvenamuosiuose kiemuose šalia miškų.

Nors Laimo liga yra dažniausia nustatoma infekcinė liga Europoje, ligos dažnis ir toliau nuolat didėja, atsiranda naujų židinių neendeminėse vietovėse. Tai lemia daugelis faktorių, tokių kaip šiltėjantis klimatas, švelnesnės žiemos, kas nulemia ilgesnį erkių aktyvumo laikotarpį. Todėl manoma, kad naujų ligos atvejų skaičius ir ateityje išliks didelis, netgi, tikėtina – ligos atvejų daugės. Didėjantis ligos atvejų skaičius taip pat gali būti paaiškinamas pagerėjusiu tiek gydytojų, tiek pacientų supratimu apie ligą. Daugėjant ligos atvejų, labai svarbu mokėti atpažinti šią ligą, su kuria dėl jos įvairialypio klinikinio pasireiškimo susiduria net kelių specialybių gydytojai. Boreliozės diagnostika išlieka problematiška, nes šiuo metu esama tik nestandartizuotų molekulinėse metodų, sudėtinga išauginti sukėlėją. Laboratorinė diagnostika remiasi serologiniais metodais, sudėtinga jų interpretacija, endeminėse vietovėse 30 % tiriamųjų gaunami teigiami rezultatai be klinikinių ligos apraiškų, todėl labai svarbu gerai žinoti klinikinę ligos išraišką (Carlsson et al. 2018; Wilhelmsson et al. 2016; Steere et al. 2003). Dėl minėtų priežasčių išlieka hiperdiagnostikos, nereikalingo antibiotikų vartojimo tikimybė, o tai skatina atsparumo antibiotikams vystymąsi. Laiku diagnozavus ir pradėjus gydymą antibiotikais, liga visiškai išgydoma, uždelsus galimi liekamieji reiškiniai. Svarbu paminėti, kad gydymo trukmė skiriasi – priklauso nuo klinikinio ligos sindromo bei stadijos.

1.2. Tyrimo tikslai

1. Išsiaiškinti Laimo ligos epidemiologinius rodiklius Lietuvoje.
2. Identifikuoti pasireiškusius Laimo ligos kliniskus sindromus Lietuvoje ir išskirti pagrindines jų charakteristikas.

1.3. Tyrimo uždaviniai

1. Ištirti 2014–2016 m. Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro epidemiologinius duomenis apie diagnozuotus Laimo ligos atvejus siekiant nustatyti sergamumą LL Lietuvoje, sergamumą pagal apskritis, demografinius rodiklius, ligos sezoniskumą.
2. Surinkti ir išanalizuoti asmenų, kuriems 2014–2016 m. Vilniaus universitetinės ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Infekcinių ligų centre ambulatoriškai diagnozuota Laimo liga, kliniskus duomenis siekiant nustatyti pasireiškusius LL sindromus, išskirti šių sindromų pagrindines charakteristikas.

3. Surinkti ir išanalizuoti 2014–2019 m. VUL SK Infekcinių ligų centre dėl Laimo ligos hospitalizuotų asmenų klinikinius duomenis siekiant nustatyti pasireiškusius LL sindromus, išskirti šių sindromų pagrindines charakteristikas.

1.4. Tyrimo naujumas

Tyrimo analizuojami duomenys apima laikotarpį nuo 2014 iki 2019 m. Šio laikotarpio duomenų apie Laimo ligą Lietuvoje ieškant tarptautinėse duomenų bazėse nėra. Išsamus epidemiologinių ligos dėšningumų vertinimas aprašytas Loretos Ašoklienės disertacijoje „Laimo boreliozės epidemiologiniai dėšningumai Lietuvoje 1995-2006 metais,, taigi, tiriamų duomenų laikotarpis skiria 8 metai, o klinikiniai Laimo ligos duomenys išsamiau Lietuvoje netirti.

Ši daktaro disertacija išsamiai apžvelgia Laimo ligos rodiklius Lietuvoje, apima duomenis apie epidemiologinius ligos rodiklius ir kliniskines ligos apraiškas.

1.5. Praktinė tyrimo reikšmė

Kadangi ligos apraiškos yra įvairialypės, su šia liga susiduria daugelio specialybių gydytojai. Todėl labai svarbu žinoti, kaip liga pasireiškia mūsų šalyje, išskirti rizikos grupės asmenis.

Žinant pagrindinius ligos epidemiologinius faktorius, vyraujančius ligos klinikinius sindromus, lengvėja:

1. Laimo ligos diagnostika, o tai lemia tikslingą ir laiku atliekamą antibiotikoterapiją, dėl to galima tikėtis mažiau vėlyvos ligos formos atvejų ar liekamųjų ligos reiškinių.

2. Taip pat lengviau identifikuoti rizikos grupės asmenis ir juos edukuoti.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Laimo ligos epidemiologija

Laimo liga (LL), dar vadinama Laimo borelioze, yra erkių pernešama liga, kurios sukėlėja yra gramneigiama bakterija spirocheta *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*). Ši infekcinė liga paplitusi šiaurės pusrutulyje: Šiaurės Amerikoje, Europoje ir Azijoje. Šiaurės Amerikoje ir Europoje tai labiausiai paplitusi erkių platinama infekcinė liga (Chomel 2015). Išskiriama daugiau nei 20 *B. burgdorferi* bakterijos genotipų, iš kurių trys yra patogeniški žmogui: *B. burgdorferi sensu stricto* (*B. burgdorferi ss*), *Borrelia afzelii* (*B. afzelii*), *Borellia garinii* (*B. garinii*). Šių *B. burgdorferi* genotipų paplitimas pasaulyje skiriasi. Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) ligą sukelia tik *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (*B. burgdorferi ss*). Europoje ir Azijoje dominuojantys ligos sukėlėjai yra *Borrelia garinii* (*B. garinii*) ir *Borrelia afzelii* (*B. afzelii*), tačiau gali pasitaikyti ir *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (Allen C. Steere, Jenifer Coburn, and Lisa Glickstein. Lyme Borreliosis. In and Jesse L. Goodman et al., Tick-Borne Diseases of Humans, ASM Press, Washington, D.C., 2005, pp 176–196; Murray and Shapiro 2010).

Laimo liga paplitusi tik tam tikrose geografinėse zonose, kur vyrauja tam tinkamos ekologinės sąlygos. Šiaurės Amerikoje daugiausia atvejų fiksuojama Naujojoje Anglijoje, vidurio Atlanto valstijose, Viskonsine ir Minesotoje.

Europoje daugiausia ligos atvejų nustatoma Skandinavijoje, centrinėje Europos dalyje. Kasmet Europoje nustatoma 85 000 naujų ligos atvejų (Sykes and Makiello 2017). Nors ligos geografinis pasiskirstymas plėtėja, tačiau daugiau nei trys ketvirtadaliai visų atvejų vis vien nustatomi mažiau nei 70 šalių (Shapiro 2014b). Laimo borelioze gali būti aptinkama visose Europos šalyse, tačiau šiaurinėje ir pietinėje Europos dalyse ligos paplitimas mažas, pavyzdžiui, Islandijoje tik 2 atvejai 100 000 gyventojų per metus (Vigfusson et al. 2019), Šiaurės Italijoje (Lombardijoje) 2000–2015 m. 1,24/1 000 000 (Zanzani et al. 2019). Apskaičiuotas vidutinis Laimo ligos dažnis Vakarų Europoje yra 22,05 atvejo 100 000 gyventojų per metus (Sykes and Makiello 2017). Prancūzijoje ligos dažnis 2017 m. buvo 53/100 000 2009 (Gocko et al. 2019), Jungtinėje Karalystėje 12,1/100 000 (Cairns et al. 2019), Suomijoje 61/100 000 (Sajanti et al. 2017), o Lietuvoje Laimo ligos dažnis 2011–2018 m. buvo 73,9–100,6 /100 000 (Petrulionienė et al. 2020). Panašus ligos dažnis yra ir Vokietijoje, Austrijoje, Pietų Švedijoje, kur jis didesnis nei 100 atvejų 100 000 gyventojų per metus (Rizzoli et al. 2011). Informacija apie tikrą ligos paplitimą nėra visiškai tiksli dėl nepakankamo atsako apie diagnozuotus

atvejus ir nepakankamos ligos diagnostikos, ar, priešingai, dėl klaidingai teigiamų serologinių tyrimų rezultatų.

Ligą sukelia *B. burgdorferi* bakterija, kurią žmogui perneša infekuotos *Ixodes* genties erkės (Sambri et al. 2004; Calza et al. 2004; Boulanger et al. 2019). JAV ligą platina *Ixodes scapularis* ir *Ixodes pacificus* erkės, o Europoje ir Azijoje ligą perneša *Ixodes ricinus* ir *Ixodes persulatus* erkės. *Ixodes* genties erkių gyvavimo ciklai yra dveji arba treji metai. Lerva išsiriti ankstyvos vasaros metu ir nėra infekuota borelijomis. Erkė gali tapti infekuota bet kuriuo metu per savo gyvavimo ciklą, kai prisisiurbia prie šeimininko, pavyzdžiui, burundukų ar pelių. Po žiemos lervos virsta nimfomis ir jau gali perduoti borelijas žmogui. Nimfos yra labai mažos, 1,2–1,5 mm dydžio, ir dažnai jų įsisiurbimo žmonės nepastebi. Rudenį nimfos tampa erkėmis suaugėlėmis. Suaugusios erkės yra didesnės, 2–4 mm dydžio, ir jas lengviau pastebėti. Jų natūralus šeimininkas yra didesni gyvūnai, pavyzdžiui, elniai, pavasarį jos padeda kiaušinius ir tada numiršta. Erkių užsikrėtimas borelijomis varijuoja – priklauso nuo geografinės vietovės ir erkės gyvavimo ciklo stadijos. Kad erkė prisisiurbimo metu perduotų boreliją, ji turi būti prisiurbusi ganėtinai ilgai – nimfa apie 36–48 valandas, o erkė suaugėlė mažiausiai 72 valandas. Bakterija gyvuoja erkės žarnyne, ji turi būti įtraukta su krauju, kad nukeliautų iki seilių liaukų ir kartu su seilėmis būtų perduota šeimininkui (Shapiro 2014a).

Erkių išgyvenamumui ir paplitimui svarbūs aplinkos veiksniai: teritorijos miškingumas, vyraujanti aplinkos temperatūra ir santykinė oro drėgmė (Sprong et al. 2018). Taigi rizika užsikrėsti priklauso nuo geografinės vietovės, ekologinių veiksnių ir padaugėjusių žmogaus veiklų lauke (Younger 2016).

Dažniausiai paveikiamos žmonių amžiaus grupės yra 5–15 metų vaikai ir 50–60 metų suaugę asmenys. Liga dažniau nustatoma moterims nei vyrams (Sajanti et al. 2017; Eliassen et al. 2017; Bennet et al. 2007; Wilking and Stark 2014).

Didžiausia rizika užsikrėsti Laimo liga yra šiltasis metų laikas, nuo gegužės iki rugsėjo mėnesio, tai yra susiję su nimfų maitinimosi metu ir tuo laikotarpiu mažu erkės dydžiu. Šiaurinėje ir centrinėje Europos dalyse didžiausi naujų ligos atvejų dažniai fiksuojami birželio, liepos mėnesiais, o pietinėje žemyno dalyje – vasaros pabaigoje–rudens pradžioje. Tačiau liga gali būti nustatyta bet kuriuo metų laiku (Hubálek 2009).

Epidemiologiniai veiksniai yra diferencinės diagnostikos veiksnys. Rizikos faktorių žinojimas gali apsaugoti nuo ligos: miškingose vietovėse reikėtų dėvėti šviesius, kūną dengiančius drabužius, grįžus namo apsižiūrėti visą kūną dėl galimo erkės įsisiurbimo, radus įsisiurbusią erkę kuo greičiau ją ištraukti (Couzin-Frankel 2019; Stanek et al. 2012; Mead 2015).

Higienos instituto duomenimis, tiesioginių mirčių nuo Laimo ligos Lietuvoje nėra nustatyta. Jungtinėse Amerikos Valstijose 1999–2003 m. nustatytos 23 mirtys dėl Laimo ligos iš 96 068 sirgusiųjų (Kugeler et al. 2011).

2.2. Laimo ligos sukėlėjo ir pernešėjo biologinės charakteristikos

2.2.1. *B. burgdorferi* biologinės charakteristikos

B. burgdorferi sensu lato (*B. burgdorferi s. l.* – tai bendrinis *B. burgdorferi* pavadinimas) apima 20 skirtingų borelijų genotipų, iš kurių 3 yra patogeniškos žmogui (*B. burgdorferi ss*, *Borrelia afzelii* ir *Borrelia garinii*) ir nulemia Laimo ligos vystymąsi (Mead 2015; Baranton et al. 1992). Šios trys borelijų rūšys paplitusios skirtinguose geografiniuose regionuose: *B. burgdorferi ss* Laimo ligą sukelia Šiaurės Amerikoje, o *B. afzelii* ir *B. garinii* – Europoje. Skirtingi borelijų genotipai nulemia skirtingas ligos kliniškes apraiškas (Margos et al. 2011). *B. burgdorferi* yra artritogeninė, *B. afzelii* sukelia odos infekciją, o *B. garinii* yra neurotrofinė (Steere 2001).

Borelijos kartu su leptospiromis bei treponemomis priklauso *Spirochetaceae* šeimai. Borelijos, palyginti su kitomis spirochetomis, yra ilgesnės ir laisviau susisukusios (Barbour and Hayes 1986). *B. burgdorferi* yra pati ilgiausia iš visų borelijų (20–30 mikrometrų) ir pati ploniausia (0,2–0,3 mikrometro), taip pat turi mažiausiai žiuželių, kurie nulemia borelijų lenktą formą (Charon et al. 2012).

B. burgdorferi genomai yra neįprastai ilgi, jų chromosomos linijinės, o telomerai baigiasi kovalentiškai. Taip pat turi plazmidus ar ekstrachromosominius genetinius elementus, iš kurių kai kurie galbūt yra minichromosomos. Linijinė chromosoma yra iki 1 Mb dydžio ir priklauso pačių mažiausių bakterijų chromosomų grupei. Svarbus *B. burgdorferi* genomo požymis – tas, kad yra didelis skaičius sekų, koduojančių lipoproteinus. Lipoproteinai sukelia uždegiminį atsaką, tačiau išorinė membrana neturi lipopolisacharidų (žinomų endotoksinų), kaip kitos gramneigiamos bakterijų rūšys, tai nulemia, kad Laimo liga nepasireiškia sepsiui būdinga klinika (Stübs et al. 2009; Wormser et al. 2006; Wormser et al. 2005).

B. burgdorferi genomai koduoja keletą baltymų, kurių biosintetinis aktyvumas atpažįstamas. Taigi organizmo priklausomumas nuo šeimnininko paremtas tik jo mitybiniais poreikiais. Neįprasta *B. burgdorferi* savybė yra ta, kad jos augimui nereikalinga geležis (in vitro). Tai leidžia bakterijai išvengti šeimnininko gynybinio atsako į infekciją. *B. burgdorferi* genomo nesudaro

jokie atpažįstami toksinai ar sistemos, kurios sekretuotų toksinus ar kitus virulentiškus faktorius. *B. burgdorferi* sukelia lėtinį uždegimą prisitvirtindama prie šeiminingo ląstelių ir audinių matricos, įsiskverbia į audinius ir išvengia imuninio atsako.

Europoje pelės, pelėnai, žiurkės, kirstukai, voverės ir kai kurie paukščiai yra *Borrelia* rezervuarai. *B. afzelii* rezervuarai yra smulkieji graužikai. O paukščiai sietini su *B. garinnyi*. Svarbu paminėti, kad ligos pernešėjos *Ixodes ricinus* erkės maitinasi daugiau nei 300 smulkiųjų žinduolių, paukščių ir roplių (Alpert et al. 1985; Anderson 1991).

Ne visi erkių šeiminingai yra borelijų rezervuarai, elniai yra tik kraujo šaltiniai erkėms. Stirnos (*Capreolus capreolus*), briedžai (*Alces alces*), taurieji elniai (*Cervus elaphus*), danieliai (*Dama dama*), manoma, besimaitinančių erkių neužkrečia *B. burgdorferi*.

B. burgdorferi erkė perduoda prisisiurbusi, kai maitinasi krauju, per užkrėstas seiles. Spirochetų aptinkama užkrėstų *I. ricinus* nimfų ir suaugėlių žarnyne, spirochetos migruoja ir į seilių liaukas, taip maitinimosi krauju metu yra perduodamos šeiminingui. Kai erkė prisisiurbia prie šeiminingo, ji spirochetas perduoda ne iškart, todėl infekcijos perdavimui yra svarbus laikas, kiek erkė išbūna prisisiurbusi. Manoma, kad *I. ricinus* greičiau perduoda *B. afzelii*, lėčiau *B. burgdorferi* ss. (Crippa et al. 2002).

2.2.2. *Ixodes* rūšies erkių biologinės charakteristikos

Nors Amerikoje ir Europoje už ligos pernešimą atsakingos erkės, tačiau jų rūšys šiuose žemynuose skiriasi: Amerikoje Laimo ligą platina *Ixodes scapularis* ir *Ixodes pacificus* erkės, o Europoje – *Ixodes ricinus*, *Ixodes hexagonus* ir *Ixodes uriae* erkės. Toliau detalčiau pateikiama Europoje vyraujančių erkių specifikacija.

Europoje trijų rūšių erkės – *Ixodes ricinus*, *I. hexagonus* ir *I. uriae* – yra *B. burgdorferi* pernešėjos. Tačiau jų paplitimas skirtingas. Visos jos yra nuo šeiminingo priklausomos ir visos turi tokius pačius gyvavimo ciklus (lerva, nimfa ir suaugėlė patelė). Kiekvienos stadijos suaugę *Ixodes* patinėliai neturi reikšmingo vaidmens perduodant ligą, nes į jų virškinimo sistemą patenka nedidelis kiekis šeiminingo kraujo.

Vektoriaus biologija yra svarbus veiksnys ligos epidemiologijoje. Erkės pagal gyvenamąją vietą ir būdą skirstomos į dvi grupes: eksofilinės (non-nidiculous) ir endofilinės (nidiculous). Eksofilinės erkės (pvz., *I. ricinus*) aukos laukia ant augalijos, o endofilinės (*I. hexagonus*, *I. uriae*) gyvena aukos

lizde ar jai labai artimoje aplinkoje. Todėl žmogus retai susiduria su endofilinėmis erkėmis (Tsao 2009; Piesman and Gern 2004).

Ixodes ricinus yra pagrindinė ligos pernešėja Europoje (Steere et al. 2016). Ji yra paplitusi visame žemyne ir netgi Šiaurės Afrikoje (Tunise, Alžyre ir Maroke) (Dsouli et al. 2006). Tai parodo, kad erkė išgyvena įvairiomis aplinkos sąlygomis. Labiausiai mėgsta lapuočių ir mišriuosius miškus. Kai erkė vegetuoja ir tyko šeimininko, jai yra būtina drėgmė. Būtiną drėgmę erkės gauna iš lapų paklotės. Šios erkės išgyvena tose vietovėse, kur santykinė mikroklimato drėgmė yra didesnė nei 80 % (Randolph and Rogers 2000). Gamtoje tykančių erkių tankumas sumažėja atsiradus deguonies deficitui (Kurtenbach et al. 2002; Perret et al. 2000). *I. ricinus* komplekso erkės geba daugintis ir išgyventi nuo –10 iki +35 °C temperatūros intervale ir tik trumpai toleruoja kraštutines sąlygas (Barbour 1998). *Ixodes ricinus* šeimininkai Europoje yra daugiau nei 300 gyvūnų rūšių, tai gali būti maži, vidutinio dydžio ir dideli žinduoliai, paukščiai ir ropliai (Gern 2009). Šios rūšies erkių įkandimai žmogui Europoje fiksuojami dažniausiai.

Ixodes hexagonus yra viena iš labiausiai paplitusių erkių rūšių Europoje. Aptinkama nuo Šiaurės Europos iki Šiaurės Afrikos. Šios erkės gyvena savo šeimininkų lizduose ar urvuose, o tai nulemia tinkamą joms išgyventi mikroklimatą. Taigi jų paplitimui mažiau svarbios mezo- ir mikroklimato sąlygos. Retai turi kontaktą su žmonėmis. Parazituoja daugiausia kiauninius gyvūnus (Meles meles – barsukus, Martes fouina – akmenines kiaunes, Mustela putorius – tamsiuosius šeškus, Mustela ermina – šermuonėlius) ir ežius (*Erinaceus europaeus*).

Ixodes uriae – tai jūros paukščių erkė. Paplitusi Europos pakrantėse – Airijos, Islandijos, Norvegijos, Švedijos, Danijos ir Prancūzijos. Nors daugiausia parazituoja jūrų paukščius, tačiau gali būti aptinkama ir ant ruonių, upių ūdrų ir žmonių (Olsen et al. 1995).

Ne visos erkės yra infekuotos borelijų bakterijomis, *B. burgdorferi* yra randama vidutiniškai 10 % nimfos stadijos ir 20 % suaugėlių *I. ricinus* erkių (Rauter and Hartung 2005). Lietuvoje rodikliai panašūs – 10 % nimfos stadijos *I. ricinus*, 13,8 % suaugėlių erkių yra infekuotos *B. burgdorferi*. Didžiausias *B. burgdorferi* dažnis Lietuvoje nustatomas lapuočių ir mišriųjų miškų teritorijoje (Turčinavičienė et al. 2006). *Ixodes ricinus* erkių randama visoje šalies teritorijoje (Paulauskas et al. 2015). 1995–2006 m., kai buvo tirti koreliaciniai ryšiai tarp erkių gausos ir gamtinių sąlygų Lietuvoje, nustatyti teigiami koreliaciniai ryšiai tarp erkių gausos ir vidutinės oro temperatūros, neigiami tarp erkių gausos ir kritulių kiekio, sniego dangos, vidutinės santykinės drėgmės (L. Ašoklienė 2007). Tai įrodo, kad erkių paplitimui svarbios klimato sąlygos.

2.3. Laimo ligos klinika

Laimo liga (LL) pasireiškia stadijomis ir yra skirstoma į ankstyvą bei vėlyvą. Ankstyva LL skirstoma į dvi stadijas: 1 stadija – lokali odos infekcija; 2 stadija – išplitusi infekcija. Vėlyva LL – 3 stadija, persistuojanti infekcija. Vieniems pacientams ligos simptomai gali būti lengvi, apimantys tik vieną organų sistemą, o kitiems išreikšti, apimantys keletą organų sistemų. Specifiniai Laimo ligos simptomai yra: migruojančioji eritema, veidinio nervo neuropatija, radikuloneuritas, karditas ir migruojantis artritas (Dumler 2001). Lydintys simptomai, tokie kaip sąnarių skausmas, raumenų skausmas, galvos skausmas, bendras silpnumas, nuovargis, karščiavimas, limfadenopatija, yra bendriniai ir nėra ligai specifiniai (Marques 2010).

Kokie simptomai pasireiškš vieniems ar kitiems pacientams, priklauso nuo geografinės užsikrėtimo zonos ir *Borrelia* genotipo. *B. burgdorferii ss* nulemia sąnarių pažeidimą, *B. garinii* pažeidžia nervų sistemą, *B. afzelii* sietina su odos pažeidimu (Baranton et al. 2001).

2.3.1. Ankstyva lokali Laimo liga. 1 stadija

1 stadija – lokali odos infekcija, kuri pasireiškia migruojančiąja eritema. Migruojančioji eritema yra patognominis ligos požymis. Daugeliui pacientų po erkės įsisiurbimo atsiranda raudonas homogeninis bėrimas odoje (makulė arba papulė), erkės įsisiurbimas gali likti nepastebėtas dėl mažo jos dydžio. Bėrimas bėgant laikui kinta, jisplinta, o jo centras šviesėja, toks vaizdas vadinamas buliaus akimi (Steere 2001). Bėrimo vieta gali būti skausminga, niežtinti, jaučiamas deginimas. Migruojančioji eritema atsiranda praėjus nuo kelių dienų iki 1 mėnesio po erkės įsisiurbimo, dažniausiai per 7 dienas. Kai bėrimas pasireiškia po kelių valandų ar kelių dienų po erkės įsisiurbimo, tai nėra patognominis ligos požymis, o odos reakcija į erkių išskiriamas seiles (Schriefer 2015). Įprasta jos lokalizacija yra apatinės galūnės, tačiau gali pasireikšti bet kurioje kūno vietoje. Migruojančioji eritema yra pakankamas rodiklis ligai diagnozuoti, jokių papildomų tyrimų atlikti nereikia (Wormser et al. 2006). Dažnai bėrimas yra lydimas kitų nespecifinių simptomų, tokių kaip nuovargis, galvos ir raumenų skausmas, rečiau karščiavimas (Wormser et al. 2006; Stanek and Strle 2018; Berglund et al. 1995; Dandache and Nadelman 2008). Migruojančiosios eritemos simptomai yra panašūs visose geografinėse ligos paplitimo zonose, tačiau Europoje dažnesnis bėrimo centro šviesėjimas bėgant laikui, o kai ligą sukelia *B. garinii*, inkubacinis laikotarpis

būna trumpesnis, o bėrimas dažnai būna skaudamas, niežtintis ir stipriau paraudęs (Radolf et al. 2021).

2.3.2. Ankstyva išplitusi Laimo liga. 2 stadija

2 stadija – ankstyva išplitusi infekcija, pasireiškia praėjus keletui dienų, savaitių ar netgi mėnesių po erkės įsisiurbimo. Išplitusios infekcijos klinikiniam pasireiškimui svarbi geografinė užsikrėtimo zona ir *Borrelia* genotipas. *B. burgdorferii ss* nulemia sąnarių pažeidimą, *B. garinii* pažeidžia nervų sistemą, *B. afzelii* sietina su odos pažeidimu.

Infekcijos išplitimą gali atspindėti ir dauginiai bėrimai odoje – dauginės migruojančiosios eritemos, jos būna mažiau išreikšti simptomai – bėrimai blyškesni, mažesni, jų kraštai mažiau induruoti. Nors išnyksta per 3–4 savaites, tačiau gali išlikti ir iki 14 mėnesių (La Cardenas-de Garza et al. 2019).

Taip pat gali pasireikšti migruojantis raumenų ir skeleto sistemos skausmas, hepatitas, splenomegalija, gerklės skausmas, neproduktyvus kosulys, sėklidžių patinimas. Kartais būna hematurija bei proteinurija. Visi šie simptomai, išskyrus nuovargį, yra laikini ir nuolat kinta. Pavyzdžiui, keletą dienų pacientui gali pasireikšti galvos skausmas ir kaklo raumenų sąstingis, šiems simptomams praėjus, po keleto dienų jau gali varginti raumenų skausmas (Stanek and Strle 2018).

Neuroboreliozė (NB). Neurologinė Laimo ligos klinikinė apraiška pasireiškia apie 3–15 % sergančiųjų (Zajkowska et al. 2007; Halperin 2015). Gali pasireikšti kaip poliradikulitas, meningitas ir encefalomyelitas (retai). Dažniausiai liga pasireiškia: skausmingu nugarinių nervų meningopoliradikulitu, vienpuse ar abipuse veidinė pareze (Bannwartho sindromas); dažnai – radikulitu (Pachner and Steiner 2007).

Poliradikulitas. Dažniausia NB apraiška yra uždegimas, kurio metu paveikiamos nugaros nervų šaknys ir (ar) galviniai nervai. Jeigu uždegimas apima ir meningus (galvos smegenų apdangalus), tada vadinamas meningoradikuloneuritu arba Garino, Bujadoux ir Bannwartho sindromu (Bannwartho sindromu). Šis sindromas laikomas antra dažniausia Laimo ligos klinicine apraiška Europoje ir pačia dažniausia neurologine apraiška. Tik iki pusės visų pacientų, kuriems nustatyta neuroboreliozė, buvo migruojančioji eritema, ir tik apie trečdalis pacientų pastebėjo erkės įsisiurbimą (Rauer et al. 2018).

Bannwartho sindromas yra dažniausia NB apraiška Europoje (Ogrinc et al. 2016). Jis pasireiškia stipriu, zoster tipo – deginančiu, duriančiu, plėšiančiu,

kandančiu – segmentiniu skausmu, kuris intensyvėja naktį ir yra nenumalšinamas įpastais nuskausminamaisiais vaistais. 75 % pacientų per 1–4 savaites atsiranda neurologinis deficitas, įprastai glebus paralyžius ar segmentinių jutimo sutrikimų. Galvinio nervo deficitas pasireiškia apie 60 % pacientų, iš jų ~ 80 % veidinio nervo pažeidimas, kuris pasireiškia tipiniu veido paralyžiumi (trečdaliu atvejų abipusiu). Gali būti paveiktas bet kuris iš galvinių nervų, tačiau nėra duomenų, kad būtų paveiktas uoslės nervas (Djukic et al. 2012).

Retai encefalitas pasireiškia kaip psichinė liga ar organinis smegenų sindromas (Huppertz et al. 2012), smegenų skystyje būna uždegiminių pakitimų, kurie pranyksta po gydymo antibiotikais.

Insultas buvo aprašytas atvejų aprašomuosiuose straipsniuose kaip *Borrelia* sukkelto smegenų vaskulito pasekmė (Stanek et al. 2011; Wilske et al. 2007). Dar viena labai reta ligos apraiška – *Borrelia* sukeltas miozitas, kuris aprašytas senesniuose atvejų aprašomuosiuose tyrimuose (Ljøstad et al. 2007; Reiber and Peter 2001).

2 stadijos neurologinės ligos klinikinės apraiškos gali neišnykti keletą savaičių ar mėnesių, jei pacientai negydomi, tada pakitimai gali tapti lėtiniai.

Lėtinė neuroboreliozė. Maždaug 5 % negydytų pacientų išsivysto lėtinė NB, kuri gali manifestuoti metų metais, simptomai gali būti kliniškai neišreikšti. Liga gali pasireikšti lėtine aksonine polineuropatija, kuri pasireiškia stuburo radikuliniais skausmais ar distaline parestezija. Nors jutiminiai simptomai yra lokalizuoti, atliekant elektrofiziologinį ištyrimą dažnai aptinkama išplitusi aksoninė polineuropatija, kuri paveikia tiek proksimalinį, tiek distalinį nervų segmentus (Mygland et al. 2006). Europoje *B. garinni* gali sukelti lėtinį encefalomyelitą, kuris pasireiškia spastinėmis pararezėmis, ataksija, pažintinių funkcijų sutrikimu, šlapimo pūslės disfunkcija ir galvine neuropatija, ypač septinto ar aštunto galvinių nervų, lydymo intratekalinio IgG antikūnų gamybos prieš *B. burgdorferi*.

Laimo artritas (LA). Europoje mažiau nei 10 % *B. burgdorferi* infekuočių asmenų, praėjus mėnesiui ar daugiau (įprastai praėjus 3–6 mėnesiams) nuo infekcijos pradžios atsiranda sąnarių uždegimo požymių (Enkelmann et al. 2018; Stanek and Strle 2018). Įsisiurbus erkei *B. burgdorferi* spirochetos plinta ir patenka į sąnarius, kur indukuoja uždegiminį atsaką sinoviniame audinyje, dėl to atsiranda sąnario sinovijos hipertrofija, kraujagyslinė proliferacija ir mononuklearinių ląstelių infiltracija (Puius and Kalish 2008). Taip pat sinoviniame audinyje kaupiasi neutrofilai, imuniniai kompleksai, komplementas ir citokinai. *B. burgdorferi* indukuoja chondrocitus gaminti matrikso metaloproteinazes (MMPs) (Hu et al. 2001). MMPs skaldo ekstraląstelinio matrikso baltymus, kolageną ir proteoglikanus. Pacientams,

sergantiems ilgai išliekančiu Laimo artritu, padidėjęs MMPs lygis gali prisidėti prie kremzlės pažeidimo. Nors kai kas jau yra žinoma, mechanizmas, kaip *B. burgdorferi* sukelia sąnarių pažeidimą, nėra visiškai išaiškintas. Šeimininko uždegiminis atsakas gali pasireikšti ūmine klinicine forma, panašia kaip sergant bakteriniu septiniu artritu.

Laimo artritas pasireiškia vieno ar kelių sąnarių uždegimu (mono- ar oligoartritu), dažniausiai, 90 % atvejų, pažeidžiamas kelio sąnarys (Bockenstedt and Wormser 2014; Puius and Kalish 2008). Europoje šis LL kliniškinis sindromas pasitaiko mažiau nei 10 % atvejų (Enkelmann et al. 2018; Stanek and Strle 2018). Sąnarių patinimas įprastai yra didelis ir ne visada proporcingai gali sutapti su paciento skundais. Paveikti kelių sąnariai būna patinę, bet neskausmingi ar mažai skausmingi, karšti, bet paraudę retai (Arvikar et al. 2017). Gali susiformuoti ir plyšti Beikerio cistos. Gali būti pažeidžiami tiek didieji, tiek mažieji sąnariai. Gali pasireikšti daktilitas, tačiau ne sakroileitas. Rentgenografiškai erozijų aptinkama retai. Simptomai intermituojantys: artitas gali tęstis keletą mėnesių, tačiau paskui gali būti visiška remisija. Tinkamai gydomas artritas turėtų tęstis ne ilgiau kaip 3 mėnesius. Jei simptomai išlieka ilgiau, reikia pakartotinai skirti gydymą antibiotikais, bet kitos grupės (Puéchal and Sibilia 2009). Taip pat galima skirti kitų, simptomus palengvinančių medikamentų, skausmą bei uždegimą mažinančių vaistų. Tačiau gliukokortikosteroidų, tiek sisteminių, tiek intrasąnariinių, skyrimas yra kontroversiškas, nes jie gali pabloginti spirochetų sunaikinimą (Steere and Angelis 2006). Jei artritas išlieka, tada svarstyti ligą modifikuojančių vaistų: methotreksato, sulfasalazino ar hidroksichlorokvino, skyrimas (Franssila and Hedman 2006).

Laimo karditas (LK). Pasireiškia 5 % negydytų asmenų. Dažniausia (90 %) Laimo kardito kliniškinė apraiška yra įvairaus laipsnio atrioventrikulinė blokada (AV). AV blokados laipsnis gali pakisti per kelias minutes, valandas ar dienas (Manzoor et al. 2009). Negydant progresija į trečio laipsnio AV gali būti greita ir potencialiai mirtina (Muehlenbachs et al. 2016; Fish et al. 2008; Robinson et al. 2015). Laimo endokarditas, viena iš galimų LK apraiškų, pasitaiko labai retai. Tačiau dėl klimato pokyčių ir daugėjančių LL atvejų galima tikėtis ir didėjančio LK dažnio, kai pažeidžiami širdies vožtuvai (Nikolić et al. 2020). Laimo karditas taip pat gali pasireikšti kaip ūmus miokarditas, perikarditas, mioperikarditas, endokarditas ir pankarditas, miokardo infarktas, dilatuojanti kardiomiopatija, stazinis širdies nepakankamumas, vainikinių arterijų aneurizma (Hidri et al. 2012; Kostić et al. 2017; Robinson et al. 2015). LK pasireiškia praėjus 1–2 mėnesiams (nuo 1 iki 28 savaičių) nuo infekcijos pradžios. Šio kliniškinio Laimo ligos sindromo apskaičiuotas dažnis yra 0,3–4 % (Krause and Bockenstedt 2013). Vyrams LK

nustatomas dažniau nei moterims, santykiu 3:1. Dažniausiai liga vidutiniškai išreikšta, trumpalaikė (nuo 3 dienų iki 6 savaičių) ir visiškai išgydoma antibiotikais, nėra reikalingas pastovus širdies elektrostimuliatorius (Yeung and Baranchuk 2019). Gali pasireikšti tokie simptomai: alpimas, galvos svaigimas, širdies plakimas ir skausmas krūtinėje (Kostić et al. 2017; Yeung and Baranchuk 2018).

Kitos 2 LL stadijos klinikinės apraiškos. Jei liga išplitusi, dažnai būna migruojantis sąnarių, sausgyslių, bursų, raumenų, kaulų skausmas. Yra aprašyti keli osteomielito, miozito, panikulito ir borelijų fasciito atvejai. Konjuktyvitas yra dažniausias akių pažeidimas sergant Laimo liga, tačiau gilesni akių audiniai taip pat gali būti pažeisti. Yra aprašyta atvejų apie iritą, po kurio eina panoftalmitas, choroiditą su eksudacine tinklainės atšoka, intersticinį keratitą, panašų į būdingą sergant sifiliu.

2.3.3. Vėlyva – persistuojanti infekcija. 3 stadija

Laimo dermatitas (LD). Ligos dažnis Europoje varijuoja – priklauso nuo regiono ir yra 1–10 %. Laimo dermatitas pasireiškia kaip borelijų sukelta limfocitoma (BL) ar lėtinis atrofuojantis akrodermatitas (Stanek and Strle 2008).

BL yra reta Laimo ligos apraiška odoje, kuri gali pasireikšti keletą dienų prieš migruojančiosios eritemos bėrimą ar praėjus keletui savaičių po migruojančiosios eritemos bėrimo atsiradimo (Glatz et al. 2015; Maraspin et al. 2016). BL dar kitaip vadinama gerybine odos limfocitoma. Pacientams būna susidaręs melsvai raudonas kelių centimetrų skersmens mazgelis ausies spenelio ar krūtų spenelio srityje be kitų lydinčių simptomų (Allen C. Steere, Jenifer Coburn, and Lisa Glickstein. Lyme Borreliosis. In and Jesse L. Goodman et al., Tick-Borne Diseases of Humans, ASM Press, Washington, D.C., 2005, pp 176–196; Strle et al. 1992; Colli et al. 2004).

Lėtinis atrofuojantis akrodermatitas yra vėlyva ir ilgai trunkanti Laimo ligos klinikinė forma, kuri gali persituoti daugelį metų (Brehmer-Andersson et al. 1998; Brandt et al. 2015). Šis LL klinikinis sindromas siejamas su *B. afzelii*. Odos pažeidimas prasideda uždegimine stadija – matyti raudonai violetinis odos pažeidimas, kuris palengva tampa sklerotinis ar nekrotinis (Zajkowska et al. 2011). Dažniausia odos pažeidimo lokalizacija yra galūnės, nors gali būti pažeistos ir kitos vietos, pavyzdžiui, veidas. Moterims šis odos pažeidimas nustatomas 2–3 kartus dažniau nei vyrams, vyresniame nei 40 metų amžiuje (Strle et al. 2013; Ogrinc et al. 2016). Lėtinis atrofuojantis akrodermatitas gali išsivystyti praėjus nuo 6 mėnesių iki 8 metų po buvusio

erkės įsisiurbimo (Moniuszko-Malinowska et al. 2018). Diagnozei patvirtinti būtina rasti teigiamų Laimo IgG, taip pat atliekamas histologinis odos biopato ištyrimas. Uždegiminė stadija gali būti sėkmingai gydoma antibiotikais, bet odos atrofija išlieka.

2.4. Laimo ligos diagnostika

Laimo ligos diagnozė patvirtinama įvertinus epidemiologinius, klinikinius, laboratorinius rodiklius. Laimo liga dar apibūdinama kaip klinikinių simptomų turtinga, tačiau diagnostinių metodų varginga. Diagnostinis rodiklis yra vertingas tada, kai pasireiškia 4–5 ligai būdingi simptomai (Elizabeth L. Maloney 2009). Pastaruoju metu diagnostiniai rodikliai atnaujinti Jungtinėje Karalystėje 2018 m. (NICE – *National Institute for Health and Care Excellence* kriterijai) (Cruickshank et al. 2018) ir Jungtinėse Amerikos Valstijose 2020 m. (Amerikos infekcinių ligų draugija (IDSA), Amerikos neurologų akademija (AAN), Amerikos reumatologų kolegija (ACR): *2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Lyme Disease*) (Lantos et al. 2021), taip pat publikuota Europos klinikinės mikrobiologijos ir infekcinių ligų draugijos (ESCMID) (Dessau et al. 2018) nuomonė dėl Laimo ligos laboratorinių tyrimų 2017 m.

Epidemiologinis įvertinimas – gyvenamoji vieta, darbo vieta, laisvalaikis endeminėse zonose, metų laikas.

Anamnezės duomenys – matytas erkės prisisiurbimas. Būtina atkreipti dėmesį į tai, kad dėl mažo erkės dydžio jos prisisiurbimas dažnai lieka nepastebėtas. Pašalintos erkės ištyrimas dėl infekuotumo borelijomis nerekomenduojamas, nes netgi patvirtinus erkės infekuotumą borelijomis, tai nebūtinai reiškia, kad žmogus susirgs Laimo liga; erkės ištyrimas dėl borelijų gali būti atliekamas siekiant išsiaiškinti borelijų genotipų paplitimą erkėse. Jei erkė buvo įsisiurbusi, tačiau žmogus nejaučia jokių simptomų, tirti dėl Laimo ligos nereikėtų (Lantos et al. 2021).

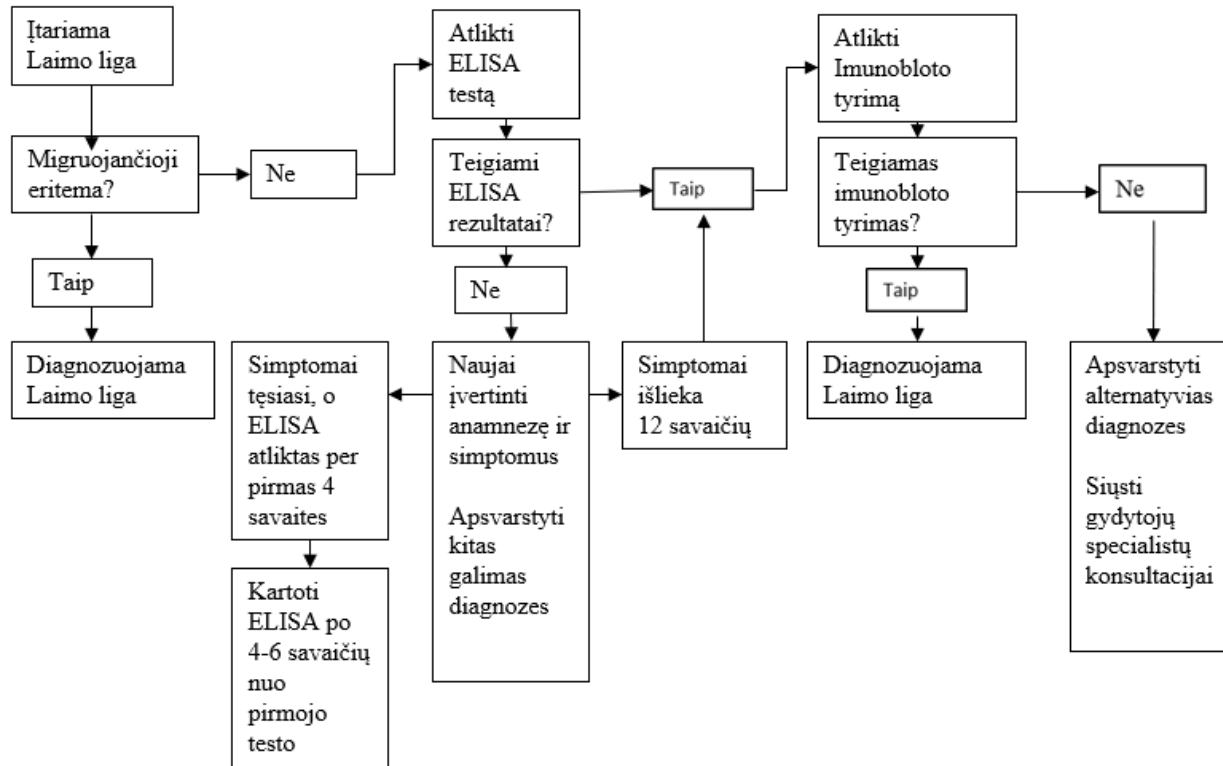
Klinikiniai duomenys. Kai matyti migruojančioji eritema, diagnozė patvirtinama ir jokių papildomų tyrimų nereikia (Cruickshank et al. 2018). Nepamirština, kad bėrimas gali pasireikšti jau po 2 dienų nuo erkės įsisiurbimo, tačiau EM gali išryškėti ir praėjus 3 mėnesiams. Jei praėjus mažiau nei 2 paroms po erkės įsisiurbimo matomas odos pakitimas, tai nėra ligos požymis, o odos vietinė uždegiminė reakcija į erkių seiles. Jei odos bėrimas neatitinka tipinių EM kriterijų, tačiau yra žinoma, kad pacientas buvo endeminėse ligos zonose ar jam buvo įsisiurbusi erkė, tada gali būti atliekamas laboratorinis ištyrimas dėl LL.

Tirti pacientus, kuriems pasieškia nespecifiniai ligos simptomai, netikslinga (Dessau et al. 2018; Eldin et al. 2019).

Laboratorinė diagnostika. Laimo ligos antikūnų paieška kraujyje atliekama imunofermentiniu ELISA tyrimu ir *Western blot* (WB) tyrimu. WB diagnozės patvirtinimui atliekamas, gavus teigiamą ar ribinį ELISA tyrimą. Jei ELISA tyrimas neigiamas, o pagal klinikinį ištyrimą negalima atmesti Laimo ligos diagnozės, reikia kartoti tyrimą po 4–6 savaičių nuo pirmojo testo. Jei ELISA tyrimas neigiamas, o simptomai išlieka ilgiau nei 12 savaičių, tada reikia atlikti imunobloto tyrimą. Jei imunobloto tyrimas teigiamas, patvirtinama Laimo ligos diagnozė, jei neigiamas, reikėtų ieškoti kitų simptomų priežasčių (1 paveikslėlis). Imunoglobulinai M susidaro po dviejų savaičių nuo erkės įsisiurbimo ir laikosi apie keletą savaičių, tada kraujyje jų mažėja, apie ketvirtą savaitę atsiranda imunoglobulinų G (Lager et al. 2019). Teigiami tyrimų rezultatai ne visada patvirtina ligos diagnozę, o neigiami – patikimai ją atmeta. Neinfekuoti asmenys gali turėti imunitetą ligai ir jų tyrimai bus teigiami, o užsikrėtusiems pacientams antikūnų gamyba gali būti uždelsta ir jų tyrimai bus neigiami (Mulherin and Miller 2002). Serologinis Laimo antikūnų paplitimas sveikiems asmenims varijuoja nuo 5 % iki 20 %, tai priklauso nuo amžiaus ir gyvenamosios vietovės (Djukic et al. 2012).

Diagnozės patikslinimui reikalingas klinikinis ir laboratorinis ištyrimas. Kai kyla didelių įtarimų dėl ligos:

- Spřesti dėl antibiotikų skyrimo, nelaukiant tyrimų rezultatų.
- Neigiami tyrimų rezultatai ne visuomet atmeta Laimo ligos diagnozę.



1 paveikslėlis. Laimo liga: laboratorinis ištyrimas ir diagnostika (NICE Laimo ligos diagnostikos algoritmas) (Cruickshank et al. 2018).

Jei paciento kreipimosi į gydytoją metu jau yra praėjęs daugiau nei 1 mėnuo nuo simptomų atsiradimo, tirti Laimo IgM ELISA metodu netikslinga dėl galimų klaidingai teigiamų rezultatų, tai vadinama 1 mėnesio taisykle (Branda et al. 2018). Pirmąsias 7 dienas antikūnų neaptinkama. IgM antikūnų pikas yra 8–14 dienų po erkės įsisiurbimo, tačiau jų gali ir nesusidaryti, jei anksti pradėtas gydymas antibiotikais. IgG išryškėja antrą–ketvirtą savaitę (Hu 2016). Kadangi IgM gali reaguoti ir į kitus antigenus, kurie nėra susiję su *B. burgdorferi*, dėl to IgG yra specifiskesnis norint patvirtinti Laimo ligą. Antikūnai po skirto gydymo ir išgydytos ligos gali išlikti mėnesiais ar netgi metais ir neturėtų būti tiriami gydymo kontrolei.

Tolesnis ligos ištyrimas skiriasi – priklauso nuo vyraujančių klinikinių simptomų. Neuroboreliozės diagnostikai rekomenduojama atlikti serumo antikūnų tyrimą, o ne PGR ar serumo ir (ar) smegenų skysčio pasėlį, ir smegenų skysčio antikūnų tyrimą, siekiant nustatyti antikūnų indeksą; Laimo artrito metu rekomenduojama atlikti serumo antikūnų ištyrimą, o ne PGR ar serumo ir (ar) sąnarių skysčio pasėlį, kai kraujyje randama teigiamų Laimo imunoglobulinų, tačiau Laimo artrito diagnozę vis vien norima patikslinti, rekomenduojama atlikti sinovinio skysčio ištyrimą PGR metodu; Laimo kardito metu – elektrokardiografinis monitoravimas, EKG rutiniškai neatliekama, rekomenduojama atlikti tyrimą tik kai yra kardiologinių simptomų; Laimo dermatito metu – odos biopsija. Uždegiminiai rodikliai kraujyje nebūna išreikšti ir neturi svarbesnės diagnostinės reikšmės.

2.5. Laimo ligos gydymas

Laimo liga gydoma antibiotikais. Pirmo pasirinkimo vaistas yra doksiciklinas, gydymo trukmė priklauso nuo nustatytos Laimo ligos stadijos: ankstyva lokalizuota infekcija gydoma doksiciklinu 100 mg x 2 k/d 10–14 dienų, vėlyva boreliozės stadija gydoma 21–28 dienas (Rauer et al. 2018; Jaulhac et al. 2019). Gydymas doksiciklinu kontraindikuotinas nėščiosioms. Antro pasirinkimo vaistas yra amoksicilinas, kuris skiriamas vaikams ir nėščiosioms, jo skiriama 500 mg x 3 k/d (Wormser et al. 2019). Jei yra žinoma alergija anksčiau minėtiems medikamentams, tada trečio pasirinkimo vaistas yra cefuroksimas, jo skiriama 500 mg x 2 k/d. Azitromicinas skiriamas tik tais atvejais, kai nėra galimybių gydyti pirmaisiais trimis antibiotikais. ~ 15 % žmonių per pirmąją parą nuo paskirto gydymo pasireiškia Jarischo ir Herxheimerio pobūdžio reakcija, kai suintensyvėja paciento jausti simptomai. In vitro *B. burgdorferi* yra jautri tetraciklinų grupės antibiotikams, penicilinui,

eritromicinui ir trečios kartos cefalosporinams, bet yra atspari rifampicinui, ciprofloksacinui ir aminoglikozidams.

Gydant ankstyvą lokalią infekciją (EM) panašūs gydymo rezultatai gaunami skiriant doksicikliną, amoksiciliną ar cefuroksimą. Gydymas doksiciklinu skiriamas 10 dienų, o gydymas amoksicilinu ar cefuroksimu – 14 dienų (Lantos et al. 2021). Daugiau nei 90 % atvejų būna geros ligos išėitys, nors kai kurie pacientai išsako subjektyvius jaučiamus simptomus po skirto gydymo, tačiau objektyviai persistuojančios infekcijos požymių nebebūna ir pakartotinis gydymo kursas dažniausiai neskirtinas. Atlikti tyrimai, kurių metu gydymas doksiciklinu pratęstas nuo 10 iki 20 dienų ar papildomai skirta vienkartinė ceftriaksono dozė intraveniškai, bet tyrimų metu geresnio gydymo rezultato neaptikta. Kito tyrimo metu pacientams, kuriems gydyti buvo skirtas azitromicinas, statistiškai reikšmingai dažniau buvo ligos atkrytis nei tiems, kurie gydyti amoksicilinu. Jei pasirenkama gydyti azitromicinu, tada gydymo trukmė 5–10 dienų, įprastai skiriama 7 dienas. Gydymas intraveniniu ceftriaksonu yra efektyvus, tačiau nėra pranašesnis už gydymą geriamaisiais antibiotikais. O gydymas plataus spektro cefalosporiniais, tokiais kaip cefaleksinu, yra neefektyvus (Allen C. Steere, Jenifer Coburn, and Lisa Glickstein. Lyme Borreliosis. In and Jesse L. Goodman et al., Tick-Borne Diseases of Humans, ASM Press, Washington, D.C., 2005, pp. 176–196).

Pacientams, kuriems nustatyta neuroboreliozė, skiriamas 14–21 dienos trukmės gydymas intraveniniu ceftriaksonu 2g x 1k/d. Alternatyviai galima skirti intraveninį cefatoksimą 2 g kas 8 valandas ar peniciliną G 3,3 mln U kas 4 valandos (Rauer et al. 2020). Kai Laimo liga pasireiškia tik *n. facialis* (veidinio nervo) neuropatija, galimas gydymas peroraliniu doksiciklinu ar kortikosteroidais, kurie turi būti skiriami per 72 valandas nuo simptomų pasireiškimo (Baugh et al. 2013; Lantos et al. 2021). Dažniausiai po skirto gydymo simptomai visiškai išnyksta per keletą savaičių, bet jei liga yra lėtinė, pagerėjimo gali tekti laukti ir keletą mėnesių. Objektyviai vertinti ligos atkryčiai yra reti.

Gydant Laimo karditą ir didelio laipsnio AV blokadą, rekomenduojama bent kurį laiką skirti intraveninę antibiotikoterapiją. Kartais gali reikėti laikinai implantuoti elektrostimuliatorių, tačiau begydant širdies blokada visiškai praeina, todėl nuolatinio elektrostimuliatoriaus neprireikia. Gydant pirmo laipsnio AV blokadą skiriami geriamieji antibiotikai (Scheffold et al. 2015), hospitalizuotiems asmenims skiriamas intraveninis ceftriaksonas, gydymo juo trukmė – 14–21 diena (Lantos et al. 2021).

Gydant Laimo artritą efektyvus tiek skiriamas gydymas peroraliai, tiek intraveninė antibiotikų terapija. Gydymo trukmė 28 dienos, pirmas pasirinkimas – peroraliai skiriami antibiotikai (Lantos et al. 2021). Gydymas

geriamaisiais antibiotikais dažnai yra lengviau administruojamas, sietinas su mažesniais šalutiniais reiškiniais ir pigesnis. Tokio gydymo minusai galėtų būti tokie: spirochetų šalinimas vyksta lėčiau; galimas ligos manifestavimas iki neuroboreliozės, kai jau reikia intraveninio gydymo. Jei baigus skirtą gydymą išlieka neryškių artrito požymių, pakartotinio antibiotikų kurso skirti nerekomenduojama. Tačiau jei išlieka aiškūs sąnarių uždegimo požymiai, o sinovijos proliferacija nėra išreikšta, reikėtų skirti pakartotinį gydymą antibiotikais, pasirenkant intraveninį ceftriaksoną 2–4 savaites. Jei pacientams net ir po antro antibiotikų kurso artritas išlieka, sąnarių skysčio PGR rezultatai yra neigiami, tada reikėtų skirti gydymą vaistais nuo uždegimo ir ligą modifikuojančiais vaistais ar atlikti artroskopinę sinovektomiją.

Po skirto adekvataus Laimo ligos gydymo mažam skaičiui pacientų išlieka subjektyvūs simptomai, tokie kaip raumenų ir kaulų skausmai, neurokognityviniai sutrikimai, nuovargis. Kai kuriais atvejais simptomai išlieka metais. Šis tariamas poinfekcinis sindromas, kuris kliniškai panašus į lėtinį nuovargį ar fibromialgiją, dažniau pasireiškia tiems pacientams, kuriems infekcija greičiau išplinta į nervų sistemą, ypač jei yra uždelstas gydymas. Tačiau atlikti tyrimai rodo, kad, lyginant skausmo ir nuovargio dažnį tarp Laimo liga sirgusių žmonių ir to paties amžiaus šiuos simptomus išsakančių Laimo liga nesirgusių žmonių, pasireiškusių simptomų dažnis nesiskyrė. Tokiu atveju geriau skirti simptominių gydymą nei kartoti antibiotikų kursą (Allen C. Steere, Jenifer Coburn, and Lisa Glickstein. Lyme Borreliosis. In and Jesse L. Goodman et al., Tick-Borne Diseases of Humans, ASM Press, Washington, D.C., 2005, pp. 176–196).

Apibendrinant – visoms Laimo ligos formoms gydyti pakanka geriamųjų antibiotikų, išskyrus neuroboreliozės ir didelio laipsnio AV blokados gydymą, kai indikuotini intraveniniai antibiotikai. Kartais, kai simptomai išlieka po skirto gydymo, galima kartoti antibiotikų kursą, pasirenkant kitos grupės vaistą, ir papildomai skirti kitų, simptomus palengvinančių medikamentų.

Ar įkandus erkei reikėtų taikyti prevenciją antibiotikais? Atsižvelgiant į tai, kad ne visos įsisiurbusios erkės yra infekuotos *B. burgdorferi* ir tam, kad būtų perduotas ligos sukėlėjas, reikia, kad erkė išbūtų prisisiurbusi ganėtinai ilgą laiką (24–72 val.), taigi, jei erkė pastebima ir pašalinama greitai, joks gydymas neindikotinas, tačiau kartais skiriama vienkartinė doksiciklino 200 mg dozė per 72 valandas po erkės ištraukimo (jei įkandimas vertinamas kaip didelės rizikos: 1) ištraukta erkė priklauso Laimo ligos vektorių grupei, 2) erkė įsisiurbė endeminėje zonoje, 3) erkė išbuvo prisisiurbusi > 36 val.) (Lantos et al. 2021).

2.6. Laimo ligos prevencija

Su padidėjusia rizika užsikrėsti susiduria įvairių specialybių ar hobių žmonės (pvz.: miškų darbuotojai, medžiotojai, žygeiviai) (Kugeler et al. 2015; Richard and Oppliger 2015; Wilking et al. 2015). Kai gyvenamoji vieta yra endeminėse LL zonose, čia pagrindiniai veiksniai, nulemiantys padidėjusią riziką užsikrėsti, yra erkių tankumas, elnių paplitimas, kraštovaizdžio priežiūra ir užsiėmimai lauke (pvz., sodininkystė).

Specifinės imunoprofilaktikos nuo Laimo ligos nėra. Pagrindinė Laimo ligos prevencija yra asmens profilaktinės priemonės. Sumažinti riziką dėl galimo erkės įsisiurbimo galima tiesiog vengiant endeminių vietovių, jei tai nėra įmanoma, tada galima naudoti repelentus. Reikėtų nepamiršti, kad jų nerekomenduojama naudoti ilgą laiką ir jie nėra tinkama priemonė apsaugai tiems žmonėms, kurių gyvenamoji vieta yra endeminėse zonose (Hayes and Piesman 2003). Lankantis didelės rizikos vietovėse, ypač miškingose vietovėse, soduose, patartina dėvėti ilgus šviesių spalvų drabužius; dėvimas kelnes apspausti mėvimomis kojineis. Po kiekvieno tikėtino kontakto su erkėmis labai svarbu save apsižiūrėti, ypač apatinių galūnių sritį, kur dažniausiai prisisiurbia erkės, radus prisisiurbusią erkę, kuo greičiau ją pašalinti.

Kad šios priemonės būtų efektyvios, reikia, kad endeminių vietovių gyventojai būtų supažintinti su galima rizika bei priemonėmis, kaip to išvengti.

Aplinkos veiksnių, nulemiančių erkių paplitimą, kontroliavimas yra sudėtingas ir apima akaracidų naudojimą; apželdinimą – kai tarp erkių paplitimo zonos ir žmonių puoselėjamos vejos paliekami išdžiūvusios žolės plotai; elnių perkėlimą ar išnaikinimą (Richardson et al. 2019). Vienkartinis akaracidų (karbarilo, ciflutrino, deltametrino) panaudojimas visame plote gali sumažinti tykančių erkių nimfų populiaciją 68–100 % (Stafford 1991), tačiau tokių vietovių gyventojai neretai bijo dėl galimo toksinio chemikalų poveikio gamtai ir žmogui.

Nė vienas iš šiuo metu žinomų kovos su erkėmis ir jų platinamomis ligomis būdų nėra pakankamai efektyvus.

Infekcijos perdavimas kraujo perpylimo metu, lytinių santykių metu ar žindymo metu nebuvo įrodytas.

Šiuo metu prieinamos vakcinos nuo Laimo ligos nėra. 1998 m. gruodį bendrovė „GlaxoSmithKline“ pagamino vakciną „LYMERix“, kuri buvo prieinama iki 2002 m. vasario (Shen et al. 2011). III stadijos vakcinos tyrime dalyvavo 10 936 pacientai, tyrimo metu buvo nustatyta, kad pirmaisiais metais po 2 vakcinos dozių pasiekiamas 49 % vakcinos efektyvumas, antraisiais

metais po trijų vakcinos dozių 76 % efektyvumas tarp kliniškai ir laboratoriskai patvirtintų Laimo ligos atvejų, o tarp besimptomųjų pacientų pirmaisiais metais vakcinos efektyvumas buvo 83 %, o antraisiais 100 % (Poland and Jacobson 2001; Steere et al. 1998). Suleidus vakciną pasireiškė lengvos ir vidutinės vietinės ar sisteminės reakcijos, kurių vidutinė trukmė buvo 3 dienos. Buvo manoma, kad pakartotinės dozės būtų reikalingos kas 1–3 metai. Per visą laikotarpį, kai vakcina buvo prieinama, panaudota daugiau nei 1,4 milijono vakcinos dozių. Užfiksuoti 905 nepageidaujami reiškiniai (Lathrop et al. 2002), 7,4 % iš jų buvo klasifikuojami kaip rimti. Didžioji dauguma (56 %) nepageidaujamų reiškinų pasireiškė po pirmosios vakcinos dozės, aprašyti tokie šalutiniai reiškiniai: sąnarių skausmas, raumenų skausmas, galvos skausmas, silpnumas, panašūs į gripo simptomai, karščiavimas, skausmas injekcijos vietoje, bėrimas ir injekcijos vietos jautrumas. Nors III stadijos tyrime gauti palankūs rezultatai, taip pat nenustatyta perdėtai didelių skaičių nepageidaujamų vakcinos reiškinų, tarp pacientų ir visuomenės paplito neigiamas požiūris į vakciną. 2002 m. vasarį „GlaxoSmithKline“ savanoriškai nutraukė „LYMERix“ gamybą, teisdami maža pardavimais (Hitt 2002). Tokį bendrovės sprendimą nulėmė daugelis veiksnių: neigiama formuojama visuomenės nuomonė apie nepatvirtintas šalutines vakcinos reakcijas, gresiantis grupinis teisinis ieškinys, nepakankamas Užkrečiamųjų ligų centro agitavimas skiepytis (Plotkin 2005).

Kadangi erkės ne tik perneša Laimo ligos sukėlėją, bet jų įkandimas gali nulemti ir erkinį encefalitą, gyvenant endeminėse vietovėse, tokiose kaip Lietuva, reikėtų pasiskiepyti nuo šios ligos (Radzišauskienė et al. 2018).

2006 m. apklausus 1 078 Lietuvos gyventojus, paaiškėjo, kokias profilaktines priemones jie renkasi. Vykdami į gamtą ir stengdamiesi išvengti sąlyčio su erkėmis, renkasi nespecifines profilaktikos priemones (repelentus 41,3 %, tinkamą aprangą 64,6 %, apžiūras būnant gamtoje 41,1 %, apžiūras grįžus namo 81,4 %) ir tik nedidelis procentas apklaustųjų (6,5 %) buvo pasiskiepiję nuo erkinio encefalito (L. Ašoklienė 2008).

3. METODIKA

Tyrimas atliktas Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikos (VUL SK). Biomedicininiam tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto (VRBTEK) leidimas (Nr. 158200-17-900-420) ir Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos leidimas.

Atliktas retrospektyvusis kohortinis tyrimas (renkamų duomenų laikotarpis 2014–2019 m.), jį sudarė trys atskiros, viena nuo kitos nepriklausomos tiriamųjų grupės. Kadangi atlikta retrospektyvi analizė ir siunčiant paštu pacientams asmens informavimo bei sutikimo formas, gautas mažas atsakomumas, o visi atsakę pacientai sutiko, kad jų duomenys būtų analizuojami tyrimo metu, gautas VRBTEK leidimas netaikyti asmens informavimo ir sutikimo formų.

Rinkti ir į tyrimą įtraukti pacientų duomenys buvo koduojami (kiekvienam pacientui suteiktas atskiras identifikavimo kodas) ir kaupiami specialiai tyrimui sukurtoje duomenų bazėje. Rinkti fiziniai, klinikiniai, laboratoriniai, instrumentiniai ir gydymo duomenys.

Duomenys rinkti iš Užkrečiamųjų ligų ir AIDS (ULAC) centro ir iš Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikinų Infekcinių ligų centro (VUL SK ILC). VUL SK Infekcinių ligų centras yra referencinis suaugusių pacientų infekcinių ligų centras ir aptarnauja 809 000 pacientų, o tai sudaro 27 % visos Lietuvos populiacijos.

3.1. Pirmoji tiriamųjų grupė

Į tyrimą įtraukti visi pacientai, kuriems 2014–2016 m. buvo diagnozuota Laimo liga ir apie kuriuos buvo pranešta Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centrui (ULAC) pildant pranešimo apie nustatytą (įtariamą) susirgimą formą Nr. 058-089-151/a. Duomenys gauti iš ULAC. Pagal šios tiriamųjų grupės duomenis buvo analizuojami ir vertinami epidemiologiniai ligos rodikliai, kuriuos svarbu žinoti, norint identifikuoti rizikos grupės asmenis, epidemiologiniai rodikliai neretai tampa ir diferenciniu ligos diagnostiniu rodikliu.

Buvo vertinami demografiniai pacientų duomenys (amžius, lytis, gyvenamoji vieta, socialinis statusas), epidemiologiniai duomenys (užsikrėtimo vieta, erkės įsisiurbimo laikas, susirgimo laikas), klinikiniai ligos duomenys (pasireiškę simptomai), laboratoriniai rodikliai (atlikti serologiniai Laimo ligos žymenys kraujyje).

3.2. Antroji tiriamųjų grupė

Į tyrimą įtraukti visi suaugę asmenys, kuriems 2014–2016 m. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Infekcinių ligų centre ambulatorinio vizito metu patvirtina Laimo ligos diagnozė.

Laimo ligos atvejai buvo atrinkti remiantis ambulatorinių kortelių duomenimis, vertintos klinikinės charakteristikos, laboratoriniai rodikliai, elektrokardiogramos (EKG) ir odos biopsijos rezultatai. Remiantis šiais rodikliais visi patvirtinti Laimo ligos atvejai suskirstyti pagal klinikinius sindromus: migruojančioji eritema (EM), neuroboreliozė (NB), Laimo artritas (LA), Laimo karditas (LK) ir Laimo deramtitas (LD).

Rodikliai, pagal kuriuos nustatyti klinikiniai ligos sindromai, buvo tokie: EM grupėje – migruojančiosios eritemos bėrimas; NB grupėje neuropatologiniai centrinės nervų sistemos požymiai (veido raumenų paralyžius, radikulitas) ir stebėtas erkės įsisiurbimas ir (ar) migruojančiosios eritemos bėrimas; LA grupėje – ištinęs sąnarys ir buvęs erkės įsisiurbimas ir (ar) migruojančiosios eritemos bėrimas; LK grupėje – pakitimai EKG (atrioventrikulinė blokada) ir buvęs erkės įsisiurbimas ir (ar) migruojančiosios eritemos bėrimas; LD patvirtintas odos biopsija.

Vertinti laboratoriniai Laimo imunoglobulinų M ir imunoglobulinų G imunofermentiniai ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay* – imunofermentinė analizė) tyrimai serume.

3.3. Trečioji tiriamųjų grupė

Į tyrimą įtraukti visi suaugę asmenys, kuriems 2014–2019 m. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Infekcinių ligų centre hospitalizacijos metu patvirtinta Laimo ligos diagnozė.

Ambulatoriškai konsultuotų pacientų duomenys neatspindi vieno iš klinikinių Laimo ligos sindromų – neuroboreliozės. Norint patvirtinti šį LL sindromą, būtina atlikti nugaros smegenų skysčio punkciją ir ištirti punktą. Todėl į tyrimą buvo būtina įtraukti dėl LL hospitalizuotų asmenų duomenis. Šios grupės duomenų rinkimo laikotarpis ilgesnis, nes, vertinant 2014–2016 m. duomenis, paaiškėjo, kad nugaros smegenų skysčio ištyrimas 2016 m. antrą ketvirtį tapo informatyvesnis, pradėtas skaičiuoti imunoglobulinų indeksas, todėl, norint gauti tikslesnius rodiklius, buvo reikalinga didesnė tiriamųjų imtis.

Laimo ligos atvejai buvo atrinkti remiantis ligos istorijų duomenimis, vertintos klinikinės charakteristikos, laboratoriniai rodikliai, EKG. Pagal

šiuos rodiklius visi patvirtinti Laimo ligos atvejai suskirstyti pagal klinikinius sindromus: migruojančioji eritema (EM), neuroboreliozė (NB), Laimo artritas (LA), Laimo karditas (LK).

Rodikliai, pagal kuriuos nustatyti klinikiniai ligos sindromai, buvo tokie: EM grupėje – migruojančiosios eritemos bėrimas; NB grupėje – neuropatologiniai centrinės nervų sistemos požymiai ir nugaros smegenų skysčio punktato rodikliai; LA grupėje – ištinęs sąnarys ir buvęs erkės įsisiurbimas ir (ar) migruojančiosios eritemos bėrimas; LK grupėje – pakitimai EKG (atrioventrikulinė blokada) ir buvęs erkės įsisiurbimas ir (ar) migruojančiosios eritemos bėrimas.

Vertinti laboratoriniai Laimo imunoglobulinų M ir imunoglobulinų G imunofermentiniai ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay* – imunofermentinė analizė) tyrimai serume. Nugaros smegenų skysčio ištyrimas – citozė, limfocitų procentinė išraiška, neutrofilų procentinė išraiška, baltymo kiekis, albumino kiekis, IgG/albuminų santykis, gliukozė, Laimo IgM bei jų indeksas, Laimo IgG bei jų indeksas.

3.4. Statistinė analizė

Atliktas retrospektyvusis kohortinis tyrimas. Statistinės analizės aprašomojoje dalyje kategoriniams kintamiesiems aprašyti naudotos šios skaitinės charakteristikos: minimali ir maksimali reikšmės, vidurkis su standartiniu nuokrypiu arba mediana su interkvartiliniu skirtumu. Kiekybiniai kintamieji pasiskirstę pagal normalųjį dėsnį pateikti kaip vidurkis nurodant standartinius nuokrypius, nepasiskirstę pagal normalųjį dėsnį – kaip vidurkis nurodant minimalias ir maksimalias reikšmes.

Retrospektyviai palyginti ir įvertinti dviejų nepriklausomų kiekybinių ir kokybinių duomenų grupėms naudoti Stjudento t ir chi kvadrato testai. P reikšmė, mažesnė nei 0,05, laikyta statistiškai reikšminga. Statistinė analizė atlikta naudojant „R Commander“ (Rcmdr) (versija 4.0.0) programą.

3.5. Tyrimo trūkumai

Pagal klinikinius simptomus dalis pacientų, kuriems ambulatoriškai diagnozuota Laimo liga, buvo priskirti neuroboreliozės klinikiniam sindromui, tačiau nė vienas iš jų nebuvo atlikta liumbalinė punkcija (LP) ir diagnozė nebuvo patvirtinta, nors pagal rezultatus šie pacientai priskiriami

sirgusiems neuroborelioze, tačiau galutinėse išvadose to pateikti negalima ir tai, ko gero, nulemia mažesnę šio sindromo dažnį tarp tirtų asmenų.

Atliktas retrospektyvusis tyrimas, todėl buvo vertinami gydytojų praktiniai – klinikiniai įrašai, kurie nėra pritaikyti mokslinei informacijai rinkti. Taip pat pasirinkta analizuoti trejų metų duomenis, o tai iš pirmo žvilgsnio gali pasirodyti per trumpas laikotarpis, tačiau surinktų duomenų imtis yra pakankama išskeltiems tyrimo tikslams įgyvendinti.

Buvo norima susieti LL klinikinius sindromus su geografine užsikrėtimo vietoje ir ten paplitusių erkių infekuotumu konkrečiu borelijų genotipu, tačiau tyrimo metu paaiškėjo, kad didelė dalis sirgusiųjų nepastebėjo erkės įsisiurbimo arba negalėjo nurodyti užsikrėtimo vietovės, taip pat iki šiol publikuotuose erkių tyrimuose nepateikiami duomenys apie skirtingus borelijų genotipus atsižvelgiant į geografinę vietovę, pateikiami tik duomenys apie erkių infekuotumą skirtingais borelijų genotipais atsižvelgiant į vyraujančią augaliją.

4. REZULTATAI

4.1. Pirmoji tiriamųjų grupė. Laimo ligos epidemiologiniai duomenys

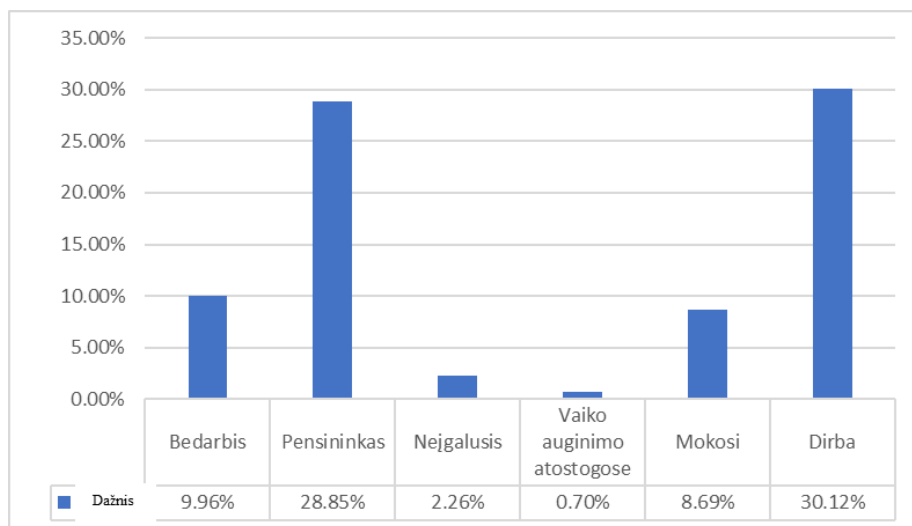
Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centre nuo 2014 iki 2016 m. Užfiksuoti 7 424 Laimo ligos atvejai. Didesniąją dalį sirgusiųjų sudarė moterys – 4 633 atvejai (62,4 %), mažesniąją vyrai – 2 791 (37,6 %). Daugiau nei pusė (56,2 %) asmenų ligos nustatymo metu buvo vyresni nei 51 metų. Moterų amžius buvo statistiškai reikšmingai vyresnis nei vyrų, moterų amžiaus vidurkis 52,0 ($\pm 36,15$), o vyrų 44,3 ($\pm 36,98$), ($p < 0,001$). 5 368 (72,3 %) asmenų kaip savo gyvenamąją vietą nurodė miestą, o 2 056 (27,7 % – kaimo vietovę. Tačiau 2016 m. (paskutiniaisiais tyrimo metais) žmonių, gyvenančių kaime, skaičius statistiškai reikšmingai padidėjo ir pasiekė 857 (29,4 %), ($p = 0,031$) (1 lentelė).

1 lentelė. Demografiniai Laimo liga sirgusių asmenų rodikliai 2014–2016 m. Lietuvoje.

Demografiniai rodikliai	Kalendoriniai metai			Iš viso n (%)
	2014 n (%)	2015 n (%)	2016 n (%)	
Iš viso	2 257 (30,4)	2 252 (30,3)	2 915 (39,3)	7 424 (100,0)
Amžius, metais				
Vidurkis (\pm SN)	48,5 (19,61)	48,9 (19,57)	49,8 (19,23)	49,1 (19,45)
Intervalas	1-90	1-90	0-91	0-91
0-10	112 (5,0)	116 (5,2)	124 (4,3)	352 (4,7)
11-20	118 (5,2)	127 (5,6)	154 (5,3)	399 (5,4)
21-30	225 (10,0)	183 (8,1)	232 (8,0)	640 (8,6)
31-40	248 (11,0)	267 (11,9)	353 (12,1)	868 (11,7)
41-50	374 (16,6)	357 (15,9)	461 (15,8)	1192 (16,1)
51-60	479 (21,2)	502 (22,3)	657 (22,5)	1638 (22,1)
61-70	404 (17,9)	411 (18,3)	520 (17,8)	1335 (18,0)
71-80	249 (11,0)	250 (11,1)	352 (12,1)	851 (11,5)
≥ 81	48 (2,1)	39 (1,7)	62 (2,1)	149 (2,0)
Lytis				
Moteriškoji	1 430 (63,4)	1 427 (63,4)	1 776 (60,9)	4 633 (62,4)
Vyriškoji	827 (36,6)	825 (36,6)	1 139 (39,1)	2 791 (37,6)
Gyvenamoji vieta				
Kaimas	600 (26,6)	599 (26,6)	857 (29,4)	2 056 (27,7)
Miestas	1 657 (73,4)	1 653 (73,4)	2 058 (70,6)	5 368 (72,3)

SN – standartinis nuokrypis.

Vertinant ligos paplitimą socialinėse grupėse, aptikta, kad 41,77 % asmenų ligos nustatymo metu neturėjo jokių darbinių santykių (bedarbiai, pensininkai, neįgalieji, vaiko auginimo atostogose esantys asmenys), o 38,81 % asmenų turėjo tiesioginius darbinius santykius, įskaitant ir lankančius ugdymo įstaigas bei studijuojančius universitetuose (2 paveikslėlis). 19,42 % atvejų apie socialinį asmenų statusą nebuvo žinoma.



2 paveikslėlis. LL dažnis pagal socialines grupes 2014–2016 m. Lietuvoje.

2014–2016 m. iš viso nustatyti 7 424 LL atvejai, 2014 m. – 2 257, 2015 m. – 2 252, o 2016 m. – 2 915 atvejai. Vidutinis apskaičiuotas Laimo ligos dažnis 2014–2016 m. buvo 85,5 atvejo 100 000 gyventojų, didžiausias sergamumo dažnis fiksuotas 2016 m. – 101,6/100 000 gyventojų (2 lentelė).

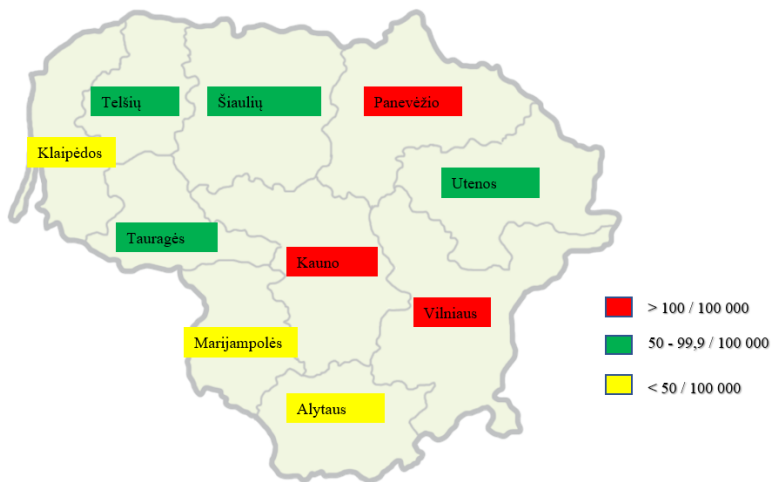
2 lentelė. Sergamumas Laimo liga 2014–2016 m. Lietuvoje.

	Susirgimų skaičius (n)	Rodiklis 100 000 gyventojų
2014 m.	2257	77,6
2015 m.	2252	77,5
2016 m.	2915	101,6
Iš viso	7424	85,5

Didžiausi sergamumo rodikliai 2014–2016 m. užregistruoti Kauno, Vilniaus ir Panevėžio apskrityse, o mažiausias – Alytaus apskrityje (3 lentelė, 3 paveikslėlis).

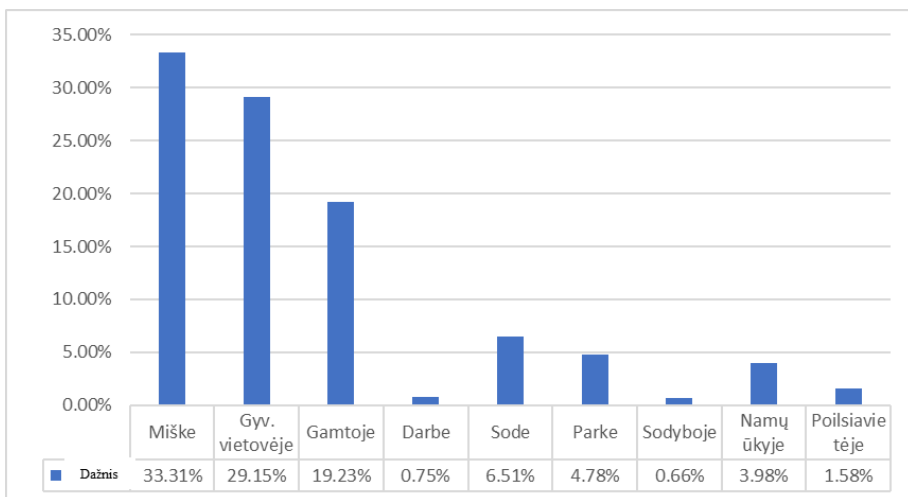
3 lentelė. Sergamumo Laimo liga geografinis pasiskirstymas Lietuvoje 2014–2016 m.

Apskritis	Susirgimų skaičius (n)	Rodiklis 100 000 gyventojų	Procentai (%)
Alytaus	143	32,7	1,9
Kauno	1 864	107,3	24,9
Klaipėdos	353	36,1	4,8
Marijampolės	187	41,6	2,4
Panevėžio	733	105,3	9,8
Šiaulių	620	74,2	8,4
Tauragės	244	80,0	3,2
Telšių	345	80,9	4,6
Utenos	386	93,0	5,2
Vilniaus	2 549	105,4	34,6
Iš viso	7 424	85,5	100



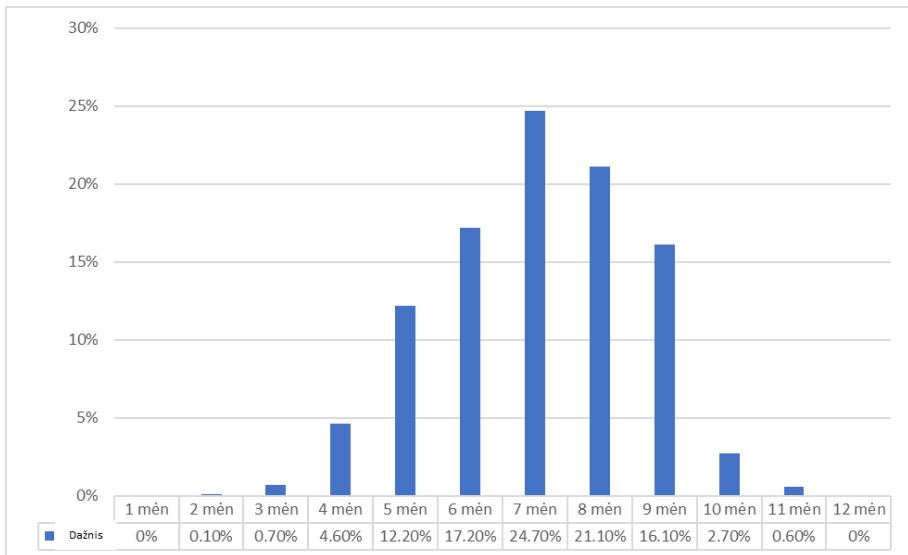
3 paveikslėlis. Sergamumo Laimo liga geografinis pasiskirstymas Lietuvoje 2014–2016 m.

6 120 asmenų nurodė vietovę, kurioje jiems prisisiurbė erkė. Daugiausia užsikrėtimų LL įvyko miške (n = 2 039), gyvenamojoje vietovėje (n = 1 784) ir gamtoje (n = 1 177) (4 paveikslėlis).



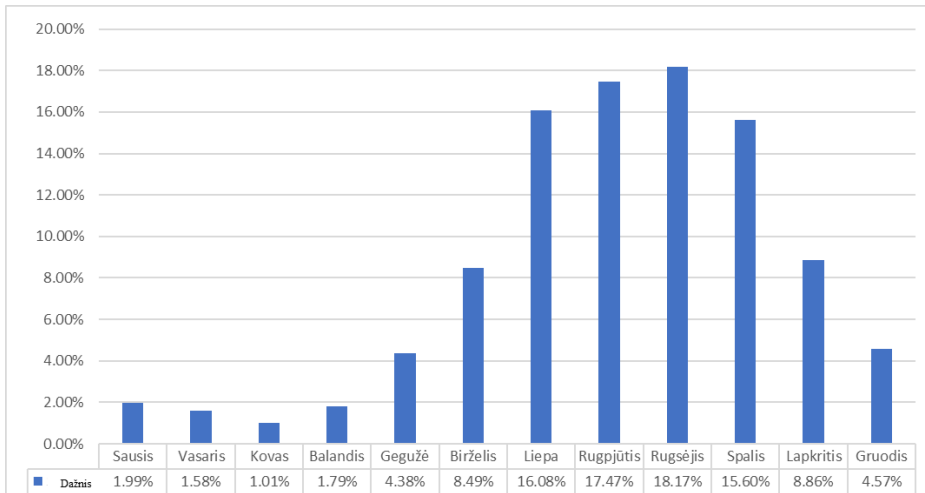
4 paveikslėlis. Erkių įsisiurbimas pagal vietovę 2014–2016 m. Lietuvoje.

Prisisiurbusias erkes pastebėjo daugiau nei pusė Laimo borelioze sirgusių pacientų – n = 4 576 (61,6 %). Reikšmingo statistinio skirtumo vertinant pastebėtą erkių įsisiurbimą tarp vyrų ir moterų nebuvo aptikta, retrospektyviai (p = 0,107). Daugiausia erkės įsisiurbdavo šiltaisiais metų mėnesiais, nuo gegužės iki rugsėjo (90 %), didžiausias dažnis fiksuotas liepos mėnesį (5 paveikslėlis). Erkių įsisiurbimą dažniau pastebėjo miesto nei kaimo gyventojai (p = 0,003) .



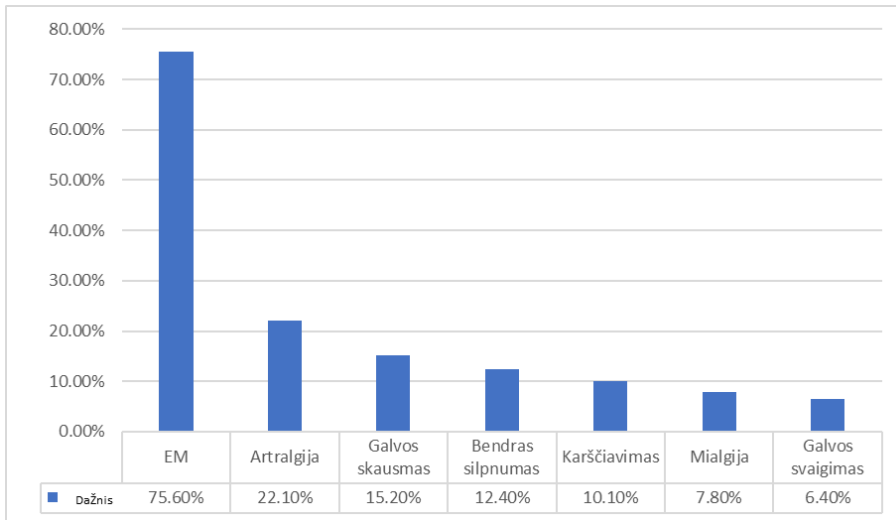
5 paveikslėlis. Erkių įsisiurbimo dažnis atsižvelgiant į mėnesius 2014–2016 m. Lietuvoje.

Patvirtintų LL atvejų daugėjo jau nuo balandžio mėnesio, tačiau smarkiau jų daugėti pradėjo nuo gegužės mėnesio, piką daugėjimas pasiekė rugsėjį ir tada pradėjo mažėti. Nuo gruodžio iki gegužės nustatyta mažiau nei šeštadalis (15,32 %) visų LL atvejų (6 paveikslėlis).



6 paveikslėlis. Laimo ligos diagnozės nustatymo dažnis pagal mėnesius 2014–2016 m. Lietuvoje.

996 pacientams buvo žinomi jų klinikiniai simptomai, Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centrai apie likusių 6 428 pacientų klinikinę ligos apraišką duomenys nebuvo pateikti. Migruojančioji eritema pasireiškė 753 (75,6 %) asmenims ir buvo dažniausias fiksuotas simptomas, paskui ėjo sąnarių skausmas ($n = 220$, 22,1 %), galvos skausmas ($n = 151$, 15,2%), bendras silpnumas ($n = 124$, 12,4 %), karščiavimas ($n = 101$, 10,1 %), raumenų skausmas ($n = 78$, 7,8 %), galvos svaigimas ($n = 64$, 6,4 %) (7 paveikslėlis). Klinikiniai simptomai buvo nepriklausomai pasiskirstę tarp vyrų ir moterų ($p = 0,651$), tačiau pacientai, kuriems buvo fiksuoti jų klinikiniai simptomai, buvo statistiškai reikšmingai vyresni – vidutinis amžius $52,1 (\pm 18,30)$ vs $48,7 (\pm 19,59)$ metų ($p < 0,001$). Miesto gyventojams migruojančioji eritema aptikta dažniau nei kaimo gyventojams. ($p < 0,001$). Lyginant asmenis, kuriems buvo pastebėtas erkės įsisiurbimas, su asmenimis, kuriems erkės įsisiurbimas nebuvo pastebėtas, klinikinių simptomų pasireiškimo dažnis nesiskyrė (visiems simptomams $p < 0,05$).



7 paveikslėlis. Laimo ligos klinikiniai simptomai 2014–2016 m. Lietuvoje.

Liga daugiausia buvo diagnozuota remiantis klinikiniais simptomais, 5 357 (72,2 %) atvejai. Dar 1 849 (24,9 %) asmenims liga buvo patvirtinta remiantis klinikiniais simptomais ir laboratorine ligos diagnostika, galiausiai, 189 (2,5 %) pacientams liga diagnozuota tik pagal laboratorinių tyrimų rodiklius. Taigi didžioji dalis atvejų, 7 353 (99,6 %), buvo diagnozuota remiantis klinikiniais simptomais ar derinant klinikius simptomus su atliktais LL diagnostiniais laboratoriniais tyrimais. 1 720 (23,2 %) pacientų buvo tirti Laimo ligos imunoglobulinai, iš jų teigiamų imunoglobulinų M buvo rasta 1 283 (17,3 %), teigiamų imunoglobulinų G 952 (12,8 %) pacientams, 536 (7,2 %) pacientams buvo rasta teigiamų ir IgM, ir IgG. Įdomu pažymėti, kad kaimo vietovių gyventojams buvo dažniau tirti Laimo ligos imunoglobulinai – 26,0 % vs 22,1 % ($p < 0,001$).

Iš tų pacientų, kuriems buvo fiksuota migruojančioji eritema, 277 (36,8 %) asmenys buvo tirti dėl Laimo ligos imunoglobulinų, teigiami IgM buvo 198 (71,5 %), o teigiami IgG 142 (51,3 %), abu teigiami 67 (24,2 %), abu neigiami rasti 3 pacientams (1,1 %).

4.2. Antroji tiriamųjų grupė. Pacientų, kuriems ambulatoriškai diagnozuota Laimo liga, duomenys

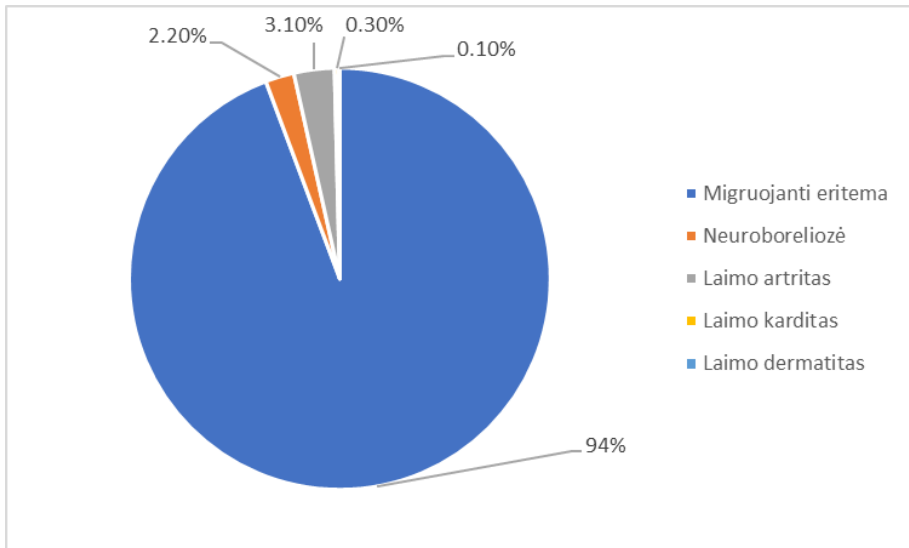
2014–2016 m. 1 005 asmenims ambulatorinio vizito Infekcinių ligų centre, VUL SK, metu buvo patvirtinta Laimo liga. Dažniau liga nustatyta moterims ($n = 663$, 66 %) nei vyrams ($n = 342$, 34 %). Didžioji dalis pacientų priklausė 35–55 metų amžiaus grupei (38,2 %), amžiaus mediana 53 metai. Daugiau nei pusė pacientų (59,6 %) pastebėjo erkės įsisiurbimą, daugiausia apatinėse galūnėse (60,5 %). Netgi 96 % žmonių pasireiškė tipinis Laimo ligos bėrimas – migruojančioji eritema, kuri dažniausiai buvo apatinėse galūnėse (67,2 %), kaip vienas bėrimo elementas (95,8 %). Visi dauginės eritemos atvejai fiksuoti EM klinikinio sindromo grupėje. Daugeliu atvejų erkės įsisiurbimo ir migruojančiosios eritemos vieta sutapo (94,7 %), Spearmano $\rho = 0,911$, $p < 0,001$. 52,5 % asmenų buvo tirti Laimo imunoglobulinai serume, teigiami IgM nustatyti 63,6 %, o teigiami IgG – 46,6 % asmenų. Pasireiškę klinikiniai simptomai: sąnarių skausmas (33,2 %), bendras silpnumas (19 %), galvos skausmas (13,1 %), raumenų skausmas (11,2 %), karščiavimas (6,2 %), sąnarių patinimas (5,9 %), galvos svaigimas (5,1 %), veidinio nervo (*N. facialis*) neuropatija (2,4 %) ir radikulitas (2,0 %) (4 lentelė).

4 lentelė. Aprašomoji asmenų, kuriems 2014–2016 m. VUL SK Infekcinių ligų centre ambulatoriškai diagnozuota LL, duomenų statistika.

		(n = 1 005)
		n (%)
Amžius	Vidurkis (SD)	51,5 (15,86)
	Mediana (min-max)	53 (18–91)
Amžiaus grupės	18–35	187 (18,6)
	36–55	383 (38,2)
	56–70	311 (30,9)
	71–99	124 (12,3)
Lytis	Moteriškoji	663 (66,0)
	Vyriškoji	342 (34,0)
Pastebėtas erkės įsisiurbimas		600 (59,6)
Erkės įsisiurbimo vieta	Galva	6 (1,3)
	Kaklas	3 (0,6)
	Pilvas	56 (12,9)
	Apatinės galūnės	261 (60,5)
	Krūtinė	18 (4,1)
	Lytiniai organai	3 (0,6)
	Nugara	17 (3,9)
Viršutinės galūnės	67 (15,5)	

Migruojančioji eritema (EM)		968 (96,2)
EM vieta	Galva	6 (0,7)
	Kaklas	6 (0,7)
	Pilvas	84 (10)
	Apatinės galūnės	563 (67,2)
	Krūtinė	34 (4,0)
	Lytiniai organai	3 (0,3)
	Nugara	33 (3,9)
	Viršutinės galūnės	108 (12,9)
Erkės įkandimo / EM vieta	Sutapo	341 (94,7)
	Nesutapo	19 (5,2)
Viena EM		791 (95,8)
Dauginė EM		34 (4,1)
Tirti Laimo Ig		529 (52,5)
Laimo IgM	Teigiami	317 (63,6)
	Neigiami	139 (27,9)
	Ribiniai	42 (8,4)
Laimo IgG	Teigiami	168 (46,6)
	Neigiami	170 (47,2)
	Ribiniai	22 (6,11)
Klinikiniai simptomai	Šnarių skausmas	180 (33,2)
	Bendras silpnumas	103 (19,0)
	Galvos skausmas	71 (13,1)
	Raumenų skausmas	61 (11,2)
	Karščiavimas	34 (6,2)
	Šnarių tinimas	32 (5,9)
	Galvos svaigimas	28 (5,1)
	Veidinio nervo (<i>N. facialis</i>) neuropatija	13 (2,4)
	Radikulitas	11 (2,03)
	Pykinimas	6 (1,1)
	Šaltkrėtis	2 (0,3)

Išskirti šie LL klinikiniai ligos sindromai: migruojančioji eritema n = 945 (94 %), Laimo artritas n = 32 (3,1 %), neuroboreliozė n = 23 (2,28 %), Laimo karditas n = 4 (0,3 %), Laimo dermatitas n = 1 (0,1 %) (8 paveikslėlis).



8 paveikslėlis. LL klinikiniai sindromai asmenims, kuriems 2014–2016 m. VUL SK Infekcinių ligų centre ambulatoriškai diagnozuota LL.

Vertinant pasireiškusius Laimo ligos sindromus, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp skirtingų amžiaus grupių neaptikta (5 lentelė).

5 lentelė. Laimo ligos klinikiniai sindromai skirtingose amžiaus grupėse 2014–2016 m.

	EM	NB	LA	LC	LD	Iš viso
18–35	94,1	2,7	3,2	0,0	0,0	187
36–55	93,5	2,3	3,4	0,8	0,0	383
56–70	95,2	1,9	2,6	0,0	0,3	311
71–99	92,7	2,4	4,0	0,8	0,0	124

Pirsono Chi kvadratas = 7,2419, df = 12, p-reikšmė = 0,8412.

6 lentelė. LL klinikiniai simptomai pagal LL kliniskus sindromus asmenims, kuriems VUL SK ILC 2014–2016 m. ambulatoriškai diagnozuota LL.

	EM (n = 945)	LA (n = 32)	NB (n = 23)	LK (n = 4)	LD (n = 1)	Iš viso, n
Šąnarių skausmas	140	32	8	–	–	180
Bendras silpnumas	92	5	6	–	–	103
Galvos skausmas	57	7	7	–	–	71
Raumenų skausmas	47	3	9	2	–	61
Karščiavimas	31	2	1	–	–	34
Šąnario (-ių) tinimas	0	32	–	–	–	32
Galvos svaigimas	21	3	3	1	–	28
Veidinio nervo (<i>N. facialis</i>) neuropatija		–	13	–	–	13
Radikulitas	6	–	5	–	–	11
Pykinimas	4	–	2	–	–	6
Šaltkrėtis	2	–	–	–	–	2

Didžioji dalis erkių įsisiurbimų buvo šiltuoju metų laiku, nuo gegužės iki rugsėjo, daugiausia erkių įsisiurbė liepą. Dažniausiai po erkės įsisiurbimo praėjus nuo 1 savaitės iki 1 mėnesio išryškėjo migruojančiosios eritemos bėrimas.

Migruojančioji eritema. Tarp pacientų, kuriems buvo nustatytas EM klinikinis Laimo ligos sindromas, dominavo moterys – 65,7 % , sindromas pasireiškė asmenims nuo 18 iki 91 metų, amžiaus vidurkis 53 metai. 51 % asmenų, kuriems buvo migruojančiosios eritemos bėrimas, buvo tirti Laimo imunoglobulinai serume.

Laimo artritas. Laimo artritas buvo diagnozuotas 4 vyrams (12,5 %) ir 28 moterims (87,5 %), pacientų amžius svyravo nuo 19 iki 80 metų, amžiaus mediana 55 metai. Paveikti šąnariai buvo šie: kelio 13 (40 %), čiurnos 9 (28 %), plaštakos 8 (25 %), alkūnės 3 (9 %). Vieno šąnario pažeidimas – monoartritas, buvo 11 (34 %) asmenų, o keletu šąnarių pažeidimas – oligoartritas 19 (59 %) asmenų, 2 atvejais nėra žinoma, kuris šąnarys buvo paveiktas.

Neuroboreliozė. Tiriamųjų, kuriems pasireiškė šis klinikinis sindromas, grupėje buvo toks lyčių pasiskirstymas – 16 moterų (69,6 %) ir 7 vyrai (30,4 %), pacientų amžius svyravo nuo 18 iki 77 metų, amžiaus vidurkis 51 metai. Pagrindiniai stebėti simptomai: veidinio nervo (*N. Facialis*) neuropatija (47,8 %), raumenų skausmas (39 %), galvos skausmas (26 %) ir radikulitas (21 %).

Laimo karditas. Laimo karditas pasireiškė atrioventrikuline blokada 3 vyrams ir 1 moteriai, pacientų amžius buvo nuo 37 iki 72 metų, amžiaus mediana 51 metai.

Laimo dermatitas. Akrodermatitas buvo nustatytas 61 metų moteriai, kuriai pasireiškė raudonas, skausmingas bėrimas rankoje, o diagnozė buvo patvirtinta histologiškai atlikus odos biopsiją.

Ieškant galimo ryšio tarp laiko, per kurį po erkės įsisiurbimo atsiranda migruojančioji eritema, ir pasireiškusio Laimo ligos klinikinio sindromo, statistiškai reikšmingas ryšys buvo aptiktas Laimo artrito grupėje. Kuo ilgiau užtrunka migruojančiosios eritemos atsiradimas po erkės įsisiurbimo, tuo didesnė tikimybė, kad pasireišk Laimo artritas (p reikšmė 0,013). Tokio ryšio nepavyko nustatyti neuroboreliozės atveju, o dėl mažo duomenų skaičiaus Laimo kardito ir Laimo dermatito atveju nebuvo galimybės apskaičiuoti galimų sąsajų.

Pagrindinis gydymui pasirinktas vaistas buvo doksiciklinas, vidutinė gydymo trukmė – 18 dienų. Gydymas amoksicilinu buvo pasirenkamas nėštumo metu ar senesniems pacientams gydyti (7 lentelė). Kai kuriais atvejais vienas vaistas keistas kitu dėl alerginių reakcijų. Vertinant gydymo pasirinkimą skirtingiems LL klinikiniam sindromams gydyti, doksiciklinas pasirenkamas dažniausiai visose grupėse (8 lentelė).

7 lentelė. Asmenų, kuriems 2014–2016 m. VUL SK Infekcinių ligų centre ambulatoriškai diagnozuota LL, gydymas, gydymo trukmė.

Antibiotikas	Dažnis	Procentai (%)	Gydymo trukmė dienomis. Vidurkis (SN)
Amoksicilinas	68	6,91	17,8 (10,73)
Amoksicilinas, azitromicinas	3	0,30	29,0 (22,63)
Amoksicilinas, doksiciklinas	10	1,02	32,1 (13,50)
Azitromicinas	18	1,83	7,4 (3,14)
Azitromicinas, cefuroksimas	1	0,10	16,0 (–)

Antibiotikas	Dažnis	Procentai (%)	Gydymo trukmė dienomis. Vidurkis (SN)
Azitromicinas, doksiciklinas	8	0,81	22,3 (6,22)
Azitromicinas, doksiciklinas, ceftriaksonas	1	0,10	63,0 (-)
Ceftriaksonas	2	0,20	21,0 (-)
Ceftriaksonas, doksiciklinas	2	0,20	23,5 (6,36)
Cefuroksimas	8	0,81	14,3 (2,71)
Doksiciklinas	858	86,99	18,1 (4,69)
Doksiciklinas, cefuroksimas	2	0,20	29,5 (2,12)
Klaritromicinas	3	0,30	8,0 (5,57)

8 lentelė. Gydymo pasirinkimas tarp skirtingų LL klinikinių sindromų 2014–2016 m. VUL SK Infekcinių ligų centre

	EM	LA	NB	LC	LD
Doksiciklinas	833	28	19	2	1
Amoksicilinas	78	2	1	–	–
Azitromicinas	29	1	–	–	–
Cefuroksimas	9	2	–	1	–
Ceftriaksonas	—	–	4	1	–
Klaritromicinas	3	–	–	–	–

4.3. Trečioji tiriamųjų grupė. Dėl Laimo ligos hospitalizuotų pacientų duomenys

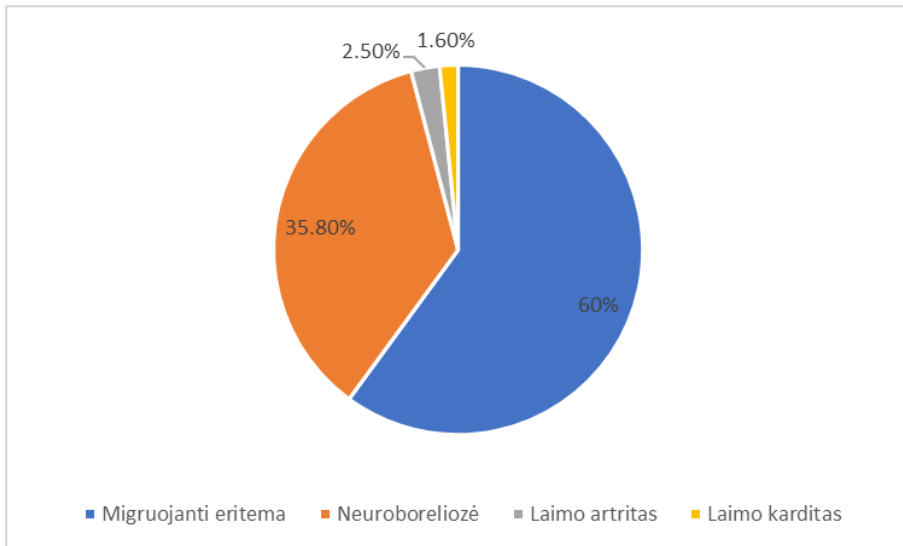
Iš viso išanalizuoti 120 pacientų, kuriems Laimo liga patvirtinta hospitalizacijos VUL SK Infekcinių ligų centre metu 2014–2019 m., duomenys. Tarp tirtų asmenų buvo 76 (63,3 %) moterys ir 44 (36,6 %) vyrai, amžius varijavo nuo 18 iki 99 metų, amžiaus mediana 57 metai. Apie pusę pacientų (51,6 %) pamatė erkės įkandimą, jo lokalizacija daugiausia buvo apatinės galūnės (54 %). Migruojančiosios eritemos bėrimas pasireiškė $\frac{3}{4}$ asmenų, daugiausia apatinėse galūnėse (64 %). Daugeliu atvejų erkės įsisiurbimo ir migruojančiosios eritemos bėrimo vieta sutapo. Nustatyti 4 dauginės migruojančiosios eritemos bėrimo atvejai, 3 iš jų EM grupėje ir 1 NB grupėje. Pacientų hospitalizacijos trukmė varijavo nuo 1 dienos iki 63 dienų, vidutiniškai truko 11 dienų. 95 (79,1 %) asmenims tirti Laimo ligos imunoglobulinai. Pasireiškę klinikiniai simptomai buvo tokie: bendras silpnumas (18,2 %), galvos skausmas (15,5 %), karščiavimas (12,2 %), raumenų skausmas (9,7 %), radikulitas (9,5 %), veido raumenų paralyžius (7,7 %), sąnarių skausmas (6,7 %), pykinimas (5,5 %), šaltkrėtis (4 %), viduriavimas (1 %), sąmonės sutrikimas (1 %). (9 lentelė).

Nustatyti ligos klinikiniai sindromai: migruojančioji eritema (60 %), neuroboreliozė (35,8 %), Laimo artritas (2,5 %), Laimo karditas (1,6 %) (9 paveikslėlis).

9 lentelė. Aprašomoji asmenų, hospitalizuotų VUL SK Infekcinių ligų centre 2014–2019 m. dėl LL, duomenų statistika.

		(n = 120)
		n (%)
Amžius	Amžiaus vidurkis (SN)	54,3 (16,28)
	Mediana (min-max)	57 (18–90)
Amžiaus grupės	18–35	18 (15,0)
	36–55	37 (30,8)
	56–70	55 (41,6)
	71–99	10 (8,3)
Lytis	Moteriškoji	76 (63,3)
	Vyriškoji	44 (36,7)
Lovadieniai		11 (1–63)
Erkės įsisiurbimas pastebėtas		62 (51,6)
Erkės įsisiurbimo vieta	Galva	3 (8,1)
	Kaklas	1 (2,7)
	Pilvas	4 (10,8)
	Apatinės galūnės	20 (54,0)

	Krūtinė	4 (10,8)
	Viršutinės galūnės	5 (13,5)
Migruojančioji eritema (EM)		91 (75,8)
EM vieta	Galva	4 (4,4)
	Pilvas	7 (7,8)
	Apatinės galūnės	57 (64,0)
	Krūtinė	9 (10,1)
	Viršutinės galūnės	11 (12,3)
Erkės / EM vieta	Sutampa	32 (94,0)
	Nesutampa	2 (5,8)
Viena EM		87 (95,6)
Dauginė EM		4 (4,4)
Tirti Laimo Ig		95 (79,1)
Laimo IgM	Teigiami	71 (75,5)
	Neigiami	15 (15,9)
	Ribiniai	8 (8,5)
Laimo IgG	Teigiami	64 (68,8)
	Neigiami	21 (22,5)
	Ribiniai	8 (8,6)
Ligos simptomai	Sąnarių skausmas	27 (6,7)
	Bendras silpnumas	73 (18,2)
	Galvos skausmas	62 (15,5)
	Raumenų skausmas	39 (9,7)
	Karščiavimas	49 (12,2)
	Galvos svaigimas	34 (8,5)
	Veido raumenų paralyžius	31 (7,7)
	Radikulitas	38 (9,5)
	Pykinimas	22 (5,5)
	Šaltkrėtis	16 (4,0)
	Viduriavimas	4 (1,0)
	Sąmonės sutrikimas	4 (1,0)
Klinikinis ligos sindromas	Migruojančioji eritema (EM)	72 (60,0)
	Neuroboreliozė (NB)	43 (35,8)
	Laimo artritas (LA)	3 (2,5)
	Laimo karditas (LK)	2 (1,6)



9 paveikslėlis. LL klinikinių sindromų pasiskirstymas tarp 2014–2019 m. VUL SK Infekcinių ligų centre hospitalizuotų asmenų.

Vertinant rodiklių pasiskirstymą tarp skirtingų LL klinikinių sindromų, palyginimas galėjo būti padarytas tik tarp EM ir NB grupių, nes LA ir LK grupėse buvo per mažas tiriamųjų skaičius. NB sirgusių pacientų amžius statistiškai reikšmingai vyresnis (60 metų) ($p = 0,02$), palyginti su EM grupės pacientais, lyčių pasiskirstymas tarp šių grupių buvo vienodas. EM grupėje statistiškai reikšmingai dažniau pastebėtas erkės įsisiurbimas, o NB grupėje statistiškai reikšmingai ilgiau užtruko laikas nuo simptomų pasirodymo iki hospitalizacijos, ir vidutiniškai siekė 28 dienas, ir buvo ilgesnė hospitalizacijos trukmė, taip pat NB grupėje nustatytas didesnis leukocitų skaičius kraujyje. Vertinant kitus rodiklius statistiškai reikšmingų skirtumų neaptikta.

Vertinant visų pacientų duomenis, nuo erkės įsisiurbimo iki eritemos atsiradimo vidutiniškai praėjo 16 dienų, o nuo erkės įsisiurbimo iki kitų simptomų atsiradimo – 34 dienos. Kraujo uždegiminiai rodikliai įprastai nebuvo išreikšti (10 lentelė).

10 lentelė. 2014–2019 m. VUL SK Infekcinių ligų centre nustatytų LL klinikinių sindromų statistinė analizė

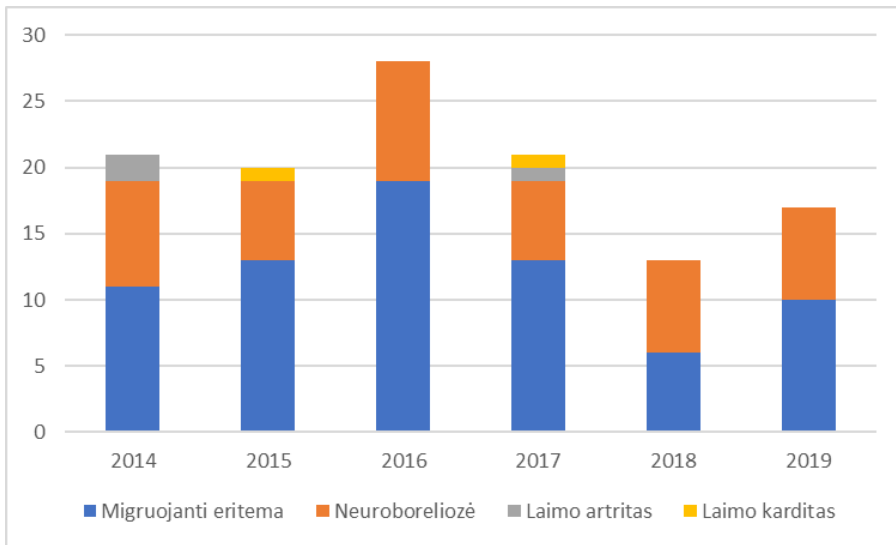
	EM (n = 72)	LA (n = 3)	LK (n = 2)	NB (n = 43)	P*
Amžius	51 (16)	54 (24)	44 (18)	60 (15)	0,02
Lytis (vyras)	27 (37,5 %)	–	1 (50 %)	16 (37,2 %)	0,59
Erkės įsisiurbimas (taip)	45 (62,5 %)	–	1 (50,0 %)	16 (37,2 %)	0,01
Nuo erkės į- sisiurbimo iki eritemos atsiradimo, dienos	16 (3–60)	–	–	18 (14–21)	0,36
Simptomų trukmė iki hospitalizacijos, dienos	21 (0–120)	62 (2–180)	43 (30–55)	28 (0–120)	0,03
Nuo erkės įsisiurbimo iki simptomų pasireiškimo, dienos	31 (4–150)	–	–	42 (10–120)	0,09
Lovadieniai	7 (1–22)	7 (2–11)	10 (5–16)	17 (3–63)	< 0,001
WBC (leukocitai)	7,76 (2,90– 26,82)	6,79 (4,21– 11,46)	7,39 (6,85– 7,94)	9,60 (4,95–23,60)	0,002
CRB (C reaktyvus baltymas)	20,10 (0,00– 147,00)	58,62 (0,93– 124,81)	2,55 (0,86–4– 25)	13–46 (0–42–128,62)	0–52
ENG (eritrocitų nusėdimo greitis)	14 (1–73)	47 (3–116)	7 (5–8)	18 (2–88)	0–42

* Patikimumas pateiktas lyginant EM klinikinį sindromą su NB. Su kitais sindromais nelyginta dėl mažo atvejų skaičiaus.

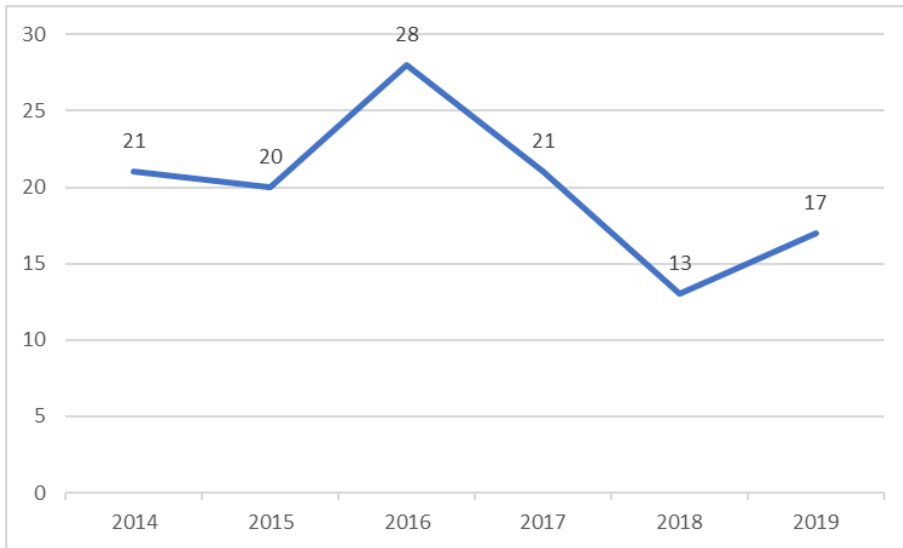
Penkerių metų laikotarpiu, nuo 2014 iki 2019 m., tarp hospitalizuotų dėl LL asmenų vyravo EM klinikinis sindromas, išskyrus 2018 m., kai dėl NB

buvo gydyta vienu asmeniu daugiau nei dėl EM, taip pat tais metais buvo mažiausias skaičius asmenų, hospitalizuotų dėl LL. Daugiausia dėl LL hospitalizuotų asmenų buvo 2016 m. (11 paveikslėlis). LL klinikinių sindromų pasiskirstymas pagal metus:

- 2014 m. EM (11), NB (8), LA (2);
- 2015 m. EM (13), NB (6), LK (1);
- 2016 m. EM (19), NB (9);
- 2017 m. EM (13), NB (6), LA (1), LK (1);
- 2018 m. EM (6), NB (7);
- 2019 m. EM (10), NB (7) (10 paveikslėlis).

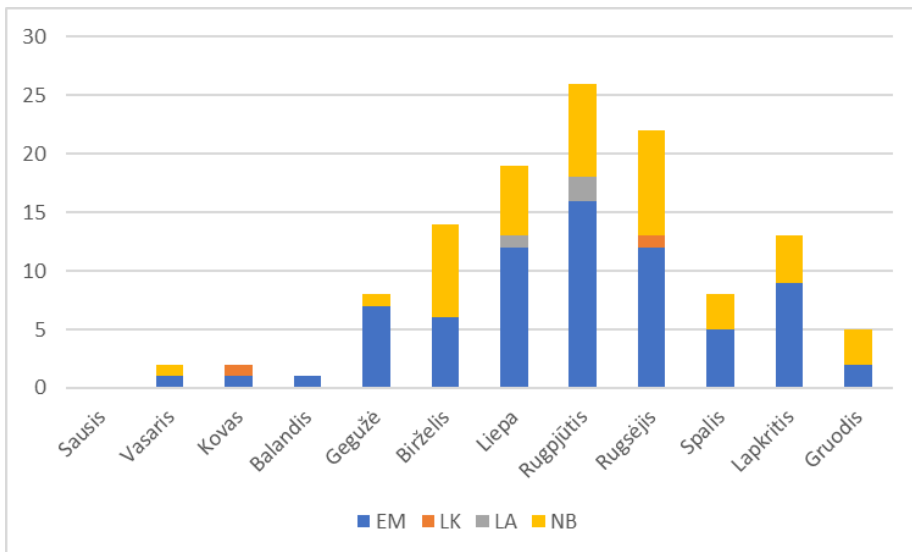


10 paveikslėlis. Klinikinių sindromų pasiskirstymas pagal hospitalizacijos metus 2014–2019 m. VUL SK Infekcinių ligų centre.

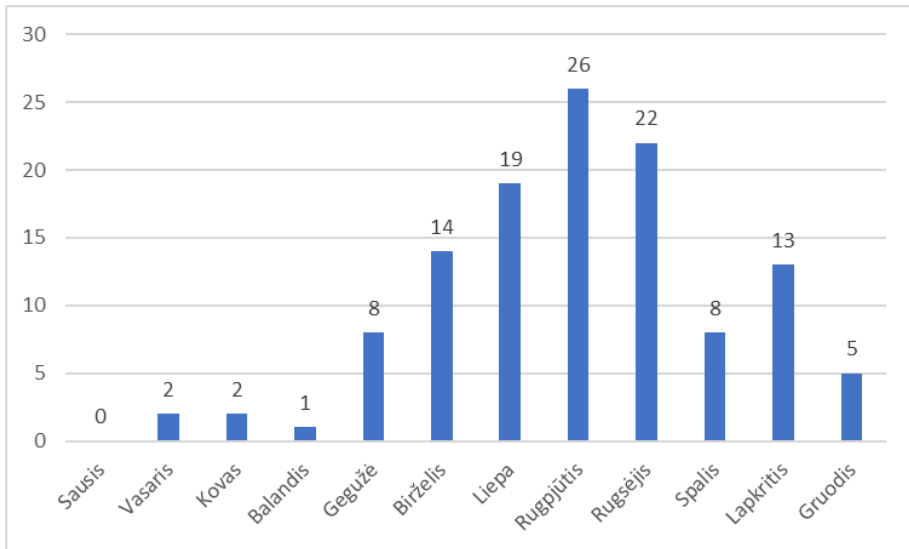


11 paveikslėlis. LL atvejų pasiskirstymas pagal metus 2014–2019 m. VUL SK Infekcinių ligų centre.

Vertinant LL klinikinių sindromų pasiskirstymą pagal mėnesius, daugiausia EM atvejų nustatyta gegužę–rugsėjiš (72 %), o NB – birželį–rugsėjį (72 %) (12 paveikslėlis). Daugiau negu pusė (55,8 %) visų LL atvejų nustatyti birželio–rugsėjo mėnesiais (13 paveikslėlis).



12 paveikslėlis. Klinikinių LL sindromų pasiskirstymas pagal mėnesius 2014–2019 m. VUL SK Infekcinių ligų centre.



13 paveikslėlis. LL atvejų pasiskirstymas pagal mėnesius 2014–2016 m. VUL SK Infekcinių ligų centre.

Migruojančioji eritema. Migruojančiosios eritemos klinikinis sindromas nustatytas 72 asmenims, daugiausia moterims (62,5 %), amžiaus vidurkis 51 metai. Bėrimas dažniausiai pasireiškė apatinėse galūnėse, kaip vienas bėrimo elementas, ir daugeliu atvejų sutapo su erkės įsisiurbimo vieta. Laikas, per kurį išryškėjo migruojančiosios eritemos bėrimas pamačius, kad buvo įsisiurbusi erkė, varijavo nuo 3 iki 60 dienų. Dauguma pacientų gydyti doksiciklinu, 3 asmenims skirtas gydymas amoksicilinu, intraveninis ceftriaksonas 4 atvejais buvo pasirinktas dėl kilusio febrilaus karščiavimo, o 12 atvejų dėl hospitalizacijos pradžioje įtartos NB, kurios diagnozė atmeta atlikus liumbalinę punkciją ir ištyrus punktą, 1 atveju dauginė EM gydyta azitromicinu.

Neuroboreliozė. Neuroboreliozė nustatyta 43 asmenims, daugiausia moterims (62,8 %), pacientų amžiaus vidurkis 60 metų. Tik 19,8 % visų NB sirgusių asmenų buvo migruojančiosios eritemos bėrimas. Pagrindiniai pažymėti simptomai buvo šie: radikulopatija (62,8 %), veido raumenų paralyžius (46,5 %), galvos skausmas (27,9 %). Visiems pacientams diagnozė patvirtinta ištyrus nugaros smegenų skystį (11 lentelė). Gydymui skirtas intraveninis ceftriaksonas, 3 asmenys gydyti doksiciklinu, 1 pacientui skirtas gydymas ampicilinu, penicilinu.

11 lentelė. Neuboreliozės grupės asmenų klinikiniai ir smegenų skysčio rodikliai 2014–2019 m. VUL SK Infekcinių ligų centre

	Neuroboreliozė (n = 43) N (%). Vidurkis (min-max)
Migruojančioji eritema	18 (19,8%)
Radikulopatija	27 (62,8%)
Veidinio nervo (<i>N. facialis</i>) neuropatija: vienpusė abipusė	20 (46,5%) 16 (37,2 %) 4 (9,3 %)
Karščiavimas: Kūno temperatūra	8 (18,6 %) 37,9 (37–40)
Galvos skausmas	12 (27,9 %)
Galvos svaigimas	8 (18,6 %)
Pykinimas	3 (7,0 %)
Smegenų skystis	
Citozė	147 (5–586)
Limfocitų %	90 (10–100)
Baltymas	1,41 (0,36–6,09)
Albuminas	807,8 (39,9–5 110)
Bendrieji IgM	46,7 (0,42–555)
Bendrieji IgG	180,5 (5,5–934)
Intratekaliniai IgM (%)	26 (60–5 %)
Intratekaliniai IgG (%)	31 (72,1 %)
IgM indeksas	6,86 (0,82–25,96)
IgG indeksas	5,20 (0,41–17,92)

Laimo artritas buvo nustatytas 3 moterims nuo 30 iki 78 metų, amžiaus vidurkis 54 metai. 2 atvejais buvo monoartritas, paveikti kelio, čiurnos sąnariai; 1 atveju nustatytas oligoartritas, paveikti kelių, čiurnų, plaštakų, riešų sąnariai. Dviem atvejais pasireiškė karščiavimas (didžiausia temperatūra – 39,5 °C). Monoartrito atvejais skirtas gydymas doksiciklinu, o oligoartritui gydyti pasirinktas intraveninis ceftriaksonas.

Laimo karditas pasireiškė atrioventrikuline blokada 1 moteriai (31 metų) ir 1 vyrui (56 metų). Abiem atvejais tirti Laimo IgM ir IgG serume buvo teigiami. Gydymui skirtas intraveninis ceftriaksonas.

Iš visų hospitalizuotų asmenų 14 asmenų LL nebuvo pagrindinė hospitalizacijos diagnozė. Šiais atvejais diagnozės buvo tokios: erkinis encefalitas (6), rožė (3), neaiškios kilmės karščiavimas (1), juosiančioji

pūslelinē (1), salmoneliozē (1), gastroenterītas ir kolītas (2). 79 (65,8 %) asmenīm hospitalizācijas sākumā tika diagnosticēta neiroboreliozē un viņiem diagnozes patikrināšanai tika veikta lumbālā punkcija un punkcijas šķidrums.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

5.1. ULAC epidemiologinių Laimo ligos duomenų aptarimas

Laimo liga yra pati dažniausia erkių platinama infekcija Europoje, išskyrus šiauriausiai esančius regionus (Islandijoje ligos paplitimo dažnis yra 2 atvejai 100 000 gyventojų) (Vigfusson et al. 2019) ir karščiausias vietas žemyno pietuose (Ispanijos šiaurės vakarinėje dalyje ligos dažnis 2,5–11,6/100 000 gyventojų) (Vázquez-López et al. 2015), taigi nenuostabu, kad Lietuva patenka tarp endeminių Laimo ligos šalių. Ligos dažnis Lietuvoje 2014–2016 m. buvo 85 atvejai 100 000 gyventojų (Petrulionienė et al. 2020), o laikotarpiu nuo 2014 m. iki 2019 m. – 95,95 atvejai 100 000 gyventojų. Šis dažnis yra panašus į kitų šalių, kur fiksuojama daugiausia ligos atvejų Europoje – Slovėnija, Vokietija, Austrija, pietine Švedijos dalimi. Šiose šalyse apskaičiuotas ligos dažnio rodiklis yra daugiau nei 100 atvejų 100 000 gyventojų (Rizzoli et al. 2011). Tačiau interpretuoti epidemiologinius rodiklius ir lyginti tarp šalių yra sunku – daugelyje Europos šalių boreliozės registracija yra neprivaloma, liga dažnai gali būti nedidžiosios, įvairiose Europos laboratorijose antikūnams nustatyti naudojami skirtingi serologiniai testai.

Dėl visuotinio klimato atšilimo ir švelnesnių žiemų erkių aktyvumo laikotarpis ilgėja, dėl to, matyt, didelis naujai nustatytų ligos atvejų skaičius išliks ir ateityje, o, tikėtina, netgi didės. Didesnį Laimo ligos atvejų skaičių gali nulemti ir tai, kad gerėja tiek gydytojų, tiek pacientų žinios apie ją.

Moterims (62,4 %) liga nustatyta dažniau nei vyrams (37,6 %). Lyčių pasiskirstymas yra toks pats, koks aprašomas ir kitose Europos šalyse: Suomijoje (Sajanti et al. 2017), Norvegijoje (Eliassen et al. 2017), Švedijoje (Bennet et al. 2007), Vokietijoje (Wilking and Stark 2014), išskyrus Jungtinės Karalystės dalis – Angliją ir Velsą, kur dominuoja vyrai (Tulloch et al. 2019b). To priežastis gali būti tai, kad moterys yra labiau linkusios pastebėti savo odos pokyčius ir dėl to dažniau kreipiasi į gydytojus.

Tyrimo metu rasta, kad liga nustatoma daugiausia 51–60 metų amžiaus grupės miesto gyventojams, o tai yra viena dekada anksčiau nei kiti autoriai nurodo savo publikacijose (Tulloch et al. 2019b; Sajanti et al. 2017). Taip pat neaptikta amžiaus bimodalinio pasiskirstymo, kai pirmasis pikas būna ankstyvoje vaikystėje (sulaukus 6–9 metų), o antrasis vėlyvajame vidutinio amžiaus laikotarpyje (sulaukus 60–69 metų) (Sajanti et al. 2017; Tulloch et al. 2019b; Wilking and Stark 2014; Tulloch et al. 2019a). To priežastis nėra aiški, taip gali būti dėl to, kad pediatrai rečiau praneša apie nustatytus ligos atvejus Lietuvoje.

Liga dažniau nustatyta miesto gyventojams (72,3 %) nei kaimo vietovių gyventojams (27,7 %), taip gali būti dėl to, kad miesto gyventojams yra lengviau prieinamos gydymo paslaugos, ir dėl to, kad miestiečiai labiau linkę kreiptis į sveikatos priežiūros specialistus. Panašus sergančiųjų pasiskirstymas Lietuvoje tarp miesto ir kaimo nustatytas ir 1995–2006 m. – 79,9 % mieste ir 20,0 % kaime (L. Ašoklienė 2010). Vertinant socialines pacientų grupes, liga vienodai paveikia tiek dirbančius asmenis, tiek nedirbančius, taigi socialinis statusas neturi reikšmės ligos diagnostikai ir neturėtų būti priskiriamas prie rizikos veiksnių.

Vertinant geografinį ligos pasiskirstymą pagal apskritis, didžiausi rodikliai buvo Kauno, Vilniaus ir Panevėžio apskrityse. Šios apskritys galėtų būti dominuojančios pagal nustatytų ligos atvejų skaičių dėl šių priežasčių: Vilniuje ir Kaune yra didžiausi šalies medicinos centrai, kuriuose teikiamos trečio lygio paslaugos ir aptarnaujama didelė dalis šalies pacientų. O kodėl Panevėžio apskrityje yra tokie dideli ligos paplitimo rodikliai, lieka neaišku, galbūt dėl ten augančios Žaliosios girios gamtinių savybių.

Alytaus apskrityje yra pats didžiausias miškingumas Lietuvoje, tačiau LL atvejų skaičius populiacijoje pats mažiausias, sunku pasakyti, kas nulemia tokius rodiklius, ar tai, kad šioje apskrityje žmonės linkę gydytis liaudies medicinos priemonėmis, ar tai, kad gydytojai mažiau linkę pranešti apie nustatytus ligos atvejus. O galbūt dėl to, kad šios apskrities miškuose vyrauja pušynai (40,7 %), o atlikus infekuotų borelijomis erkių tyrimus Lietuvoje yra nustatyta, kad jos labiausiai paplitusios lapuočių ir mišriuosiuose miškuose (Turčinavičienė et al. 2006).

Marijampolės ir Klaipėdos apskrityse yra mažiausias sergamumas LL. Šiose apskrityse ir mažiausias miškingumas Lietuvoje.

Vertinant užsikrėtimo dažnį pagal vietovę, didžiausi yra užsikrėtimo miške (33,31 %) ir gyvenamojoje vietovėje (29,15 %) rodikliai, o su darbine aplinka sietini užsikrėtimai tesudarė 0,75 %. Miškai sietini su erkių šeimininkų gyvenamąja vieta ir pačių erkių paplitimo vieta, o gyvenamosios vietovės – jau su žmogaus nepakankama želdynų priežiūra.

Pagrindinis išskirtinis ligos simptomas – migruojančiosios eritemos bėrimas, kuris yra ir patognominis diagnostinis ligos žymuo. Daugiau negu trečdaliu atvejų, kai pasireiškė migruojančiosios eritemos bėrimas, pacientams buvo atliekami ir Laimo imunoglobulinų tyrimai, daugiausia kaimo vietovėse. Didesnis atliekamų serologinių Laimo ligos žymenų kaimo vietovėse esant EM dažnis gali būti paaiškinamas gydytojų mažesniu ligos supratimu. Pagal naujausias Europos ir Amerikos diagnostines ligos gaires, kai yra EM, jokių papildomų laboratorinių tyrimų norint patvirtinti Laimo ligos diagnozę nereikia (Dessau et al. 2018; Eldin et al. 2019) (Cruickshank

et al. 2018; Lantos et al. 2021). Kai nėra duomenų apie EM ar bėrimas pasireiškia netipiškai, tada vertinami ir klinikiniai požymiai, ir atliekamas laboratorinis ligos ištyrimas.

Daugiausia erkių įsisiurbimų būna gegužę–rugsėji, jų pikas išryškėjo liepą. Tai sutampa su žinomu erkių aktyvumo laikotarpiu, kuris taip pat pasireiškia šiltaisiais metų mėnesiais, nuo gegužės iki rugsėjo. Lietuvoje už ligos platinimą atsakingos *Ixodes ricinus* erkės, kurių vystymuisi, aktyvumui ir išgyvenamumui būtinos tam tikros gamtinės sąlygos (aplinkos temperatūra ir santykinė drėgmė) (Sprong et al. 2018). Po erkės įsisiurbimo įprastai prireikia nuo 2 iki 30 dienų dominuojančiam Laimo ligos simptomui – migruojančiai eritemai – atsirasti. Atsiradus ligos simptomams, pacientui prireikia šiek tiek laiko iki vizito pas gydytoją. Jei ligos patvirtinimui nusprendžiama atlikti serologinį kraujo tyrimą, pacientas galutinius rezultatus sužino antrinio vizito pas gydytoją metu, tuo metu ir suformuluojama LL diagnozė. Taigi nuo erkės įsisiurbimo iki galutinės diagnozės suformulavimo gali praeiti 1–2 mėnesiai. 2014–2016 m. ligos diagnozė daugiausia buvo nustatyta birželį–lapkritį, daugiausia diagnozių nustatyta rugsėji. Lyginant su erkės įsisiurbimo dažniu pagal mėnesius, matomas 1–2 mėnesių poslinkis. Suomijoje daugiausia ligos atvejų nustatoma rugpjūtį (Sajanti et al. 2017).

Apibendrinant – Lietuva yra endeminė LL šalis. LL būdingas sezoniškumas, vidutinio amžiaus mieste gyvenančių moterų dominavimas, didžiausia tikimybė užsikrėsti yra Kauno, Vilniaus ir Panevėžio apskričių gyventojams. Pagrindinis ligos simptomas – migruojančiosios eritemos bėrimas. Socialinis statusas nėra LL rizikos veiksnys, tiek miške, tiek gyvenamojoje vietovėje užsikrėsti LL tikimybė yra panaši.

5.2. Asmenų, kuriems VUL SK Infekcinių ligų centre ambulatorinės konsultacijos metu diagnozuota Laimo liga, duomenų aptarimas

Asmenų, kuriems ambulatoriškai diagnozuota LL, duomenys, kaip ir toliau aprašomi asmenų, kuriems LL diagnozuota hospitalizacijos metu, duomenys ne tik papildo jau anksčiau aprašytus epidemiologinius ligos rodiklius, bet ir suteikia papildomos ligos klinikinę eigą, diagnostiką bei gydymą atspindinčios informacijos.

Visų amžiaus grupių abiejų lyčių žmonės gali sirgti Laimo liga. Tačiau dažniau liga diagnozuota moterims (66 %) nei vyrams (34 %), labiausiai paveikiami darbinio amžiaus asmenys (36–55 metų). Tokia pati tendencija išryškėjo ir vertinant epidemiologinius ligos duomenis.

Savitieji ligos simptomai yra migruojančiosios eritemos bėrimas, veidinio nervo (*N. facialis*) neuropatija, radikuloneuritas, karditas ir migruojantis artritas (Dumler 2001). Kiti, lydintys, simptomai, tokie kaip sąnarių skausmas, raumenų skausmas, galvos skausmas, bendras silpnumas, yra bendri ir ligai nespecifiniai (Marques 2010).

Iš visų ambulatoriškai diagnozuotų Laimo ligos atvejų nustatyti tokie šios ligos klinikiniai sindromai: migruojančioji eritema (EM) 94,02 %, Laimo artritas (LA) 3,18 %, Laimo karditas (LK) 0,39 %, Laimo dermatitas (LD) 0,09 %, nors pagal vyraujančius simptomus 2,28 % atvejų galėjo būti klasifikuojami kaip neuroboreliozė (NB), tačiau liumbalinė punkcija ir cerebrospinalinio skysčio ištyrimas dėl Laimo ligos nebuvo atlikti. Toks ligos klinikinių apraiškų pasiskirstymas yra panašus į kitų endeminių Europos šalių. Prancūzijoje vidutinis metinis ligos dažnis 53/100,000 (2011–2016), o ligos sindromai pasiskirstę taip: EM (94 %), LA (2,5 %), LD (akrodermatitas 0,89 % ir borelijų limfocitoma 0,59 %) (Septfons et al. 2019); Vokietijoje Laimo boreliozės dažnis svyruoja nuo 26/100,000 (2015) iki 41/100,000 (2013), o 95 % atvejų pasireiškia tik EM, 2,7 % NB ir 2,1 % LA (Enkelmann et al. 2018). Sveikatos registru duomenimis, Suomijoje 1995–2014 m. nustatyti 9,3 % neuroboreliozės ir 4,3 % Laimo artritų atvejų (Sajanti et al. 2017).

Nors Laimo liga yra erkių pernešama infekcinė liga, tačiau tik 59,6 % pacientų matė, kad erkė buvo prisisiurbusi. Erkės prisisiurbimas gali likti nepastebėtas dėl mažo jos dydžio, ypač kai erkė yra nimfos stadijos. Nimfos stadijos erkės dydis – 1,2–1,5 mm, o suaugusios erkės dydis – 2–4 mm, todėl suaugėles lengviau pastebėti. Erkės yra aktyvios šiltuoju metų laiku, nuo gegužės iki rugsėjo, pikas būna liepą. Analizuojant duomenis išryškėjo, kad 92,5 % pacientų erkės įsisiurbimą pastebėjo nuo gegužės iki rugsėjo, o beveik trečdalis iš jų erkės įsisiurbimą pastebėjo liepos mėnesį.

Migruojančioji eritema. Migruojančiosios eritemos klinikinis sindromas nustatytas 94 % (n = 945) atvejų. Įprastai erkės „tyko“ šeimininko aukštoje žolėje ir prisisiurbia prie žmogaus apatinėse galūnėse, daugeliu atvejų erkės prisisiurbimo vieta ir migruojančiosios eritemos bėrimo vieta sutampa. Pagal analizuotus duomenis, dažniausiai migruojančiosios eritemos bėrimas būdavo apatinėse galūnėse (67,2 %), o erkės įsisiurbimo vieta ir bėrimo vieta sutapo (94,7 %). Žinoma, kad EM išryškėja nuo erkės įsisiurbimo praėjus 2–30 dienų, dažniausiai po 7 dienų. Tyrimo metu aptikta, kad 79,8 % atvejų EM pasireiškė per pirmąjį mėnesį po erkės įsisiurbimo. Kai bėrimas pasireiškia per keletą valandų ar dienų, tada tai nėra migruojančioji eritema, o odos reakcija į erkių seiles (Schriefer 2015). Svarbu paminėti, kad kartais erkės įsisiurbimo ir migruojančiosios eritemos vieta nesutampa. 34 asmenims pasireiškė dauginės

migruojančiosios eritemos (daugiau nei 1 bėrimo elementas), tai jau rodo ligos išplitimą ir tokie atvejai klasifikuojami kaip II LL stadija.

Pusei (51 %) pacientų, kuriems pasireiškė migruojančiosios eritemos bėrimas, diagnozei patvirtinti buvo atlikti Laimo imunoglobulinų tyrimai serume, o to nereikia atsižvelgiant į Europos ir Amerikos ligos diagnostikos gaires (Cruickshank et al. 2018; Lantos et al. 2021).

Laimo artritas diagnozuotas 3 % (N = 32) atvejų, dažniau kaip oligoartritas, dažniausiai buvo paveiktas kelio sąnarys (40 %). Literatūros duomenimis, Laimo artritas pasireiškia kaip mono- ar oligoartritas, dažniausiai pažeidžiamas kelio sąnarys (Bockenstedt and Wormser 2014). Analizuojant duomenis pastebėtas statistiškai reikšmingas ryšys tarp laiko, per kurį po erkės įsisiurbimo išryškėja migruojančiosios eritemos bėrimas, ir LL klinikinio sindromo pasireiškimo – kuo ilgesnis laikas iki bėrimo atsiradimo, tuo didesnė tikimybė, kad liga pasireišk Laimo artritu (Petruilionienė et al. 2021).

Neuroboreliozė – neurologinė LL apraiška, pasireiškia 3–15 % visų LL atvejų. Šis klinikinis sindromas pasireiškia kaip poliradikulitas, meningitas ar encefalomielitas (retai). Dažniausiai pasitaikantys klinikiniai simptomai – veidinio nervo (*N. facialis*) neuropatija, radikulitas (Pachner and Steiner 2007). Pagal analizuotus duomenis, 2,2 % (n = 23) atvejų galėjo būti klasifikuojami kaip NB, tačiau jie nebuvo patvirtinti nugaros smegenų skysčio ištyrimu. Stebėti simptomai buvo tokie: veidinio nervo neuropatija (47,8 %), raumenų skausmas (39 %), galvos skausmas (26 %), radikulitas (21 %).

Laimo karditas. Įvairaus laipsnio AV blokada yra dažniausia Laimo kardito išraiška. LK taip pat gali pasireikšti kaip ūminis miokarditas, perikarditas, mioperikarditas, endokarditas ir pankarditas. Apskaičiuotas šio klinikinio sindromo pasireiškimo dažnis yra nuo 0,3 % iki 4 % (Krause and Bockenstedt 2013). Vertintais duomenimis, Laimo karditas pasireiškė 0,3 % (n = 4) atvejų. Tarp sergančiųjų Laimo karditu dominuoja vyrai, vyrų ir moterų santykis yra 3:1, toks pats lyčių pasiskirstymas buvo ir tarp ambulatoriškai konsultuotų asmenų. Ligos eiga dažnai vidutinio sunkumo, visiškai pasveikstama vartojant antibiotikus. Gali būti tokie Laimo kardito simptomai: silpnumas, galvos svaigimas, širdies plakimo pojūtis, skausmas krūtinėje (Kostić et al. 2017; Yeung and Baranchuk 2018). Visiems pacientams nustatyta atrioventrikulinė blokada.

Laimo dermatitas. Dermatologinės LL apraiškos gali būti borelijų limfocitoma arba lėtinis atrofuojančias akrodermatitas (AKA) (Stanek and Strle 2008). Laimo lėtinio atrofuojančio akrodermatito dažnis Europoje yra 1–10 %, atsižvelgiant į regioną. Iš analizuotų duomenų matyti, kad lėtinis atrofuojančias akrodermatitas pasireiškė vienam asmeniui, ir tai sudarė 0,1 %, visų analizuotų LL atvejų. Šie duomenys visiškai neatspindi sindromo

pasireiškimo dažnio Lietuvoje, nes pacientai dėl netipinių LL pasireiškimų odoje kreipiasi į gydytojus dermatovenerologus, o tokie atvejai į šį tyrimą nepateko. AKA yra vėlyva išplitusi LL, kuri gali tęstis metų metus. AKA apibūdinamas kaip raudonas ar melsvai raudonas odos pažeidimas, kuris palaipsniui nulemia odos atrofiją (Zajkowska et al. 2011). Dažniausia odos pažeidimo lokalizacija yra galūnės, nors gali paveikti ir kitas kūno vietas, tokias kaip veidas. Moterims šis klinikinis LL sindromas nustatomas 2–3 kartus dažniau nei vyrams (Strle et al. 2013). Analizuojant duomenis, stebėtas 1 AKA atvejis, kuris pasireiškė 61 metų moteriai kaip skausmingas raudonas bėrimas rankoje. Svarbu paminėti, kad AKA gali pasireikšti nuo 6 mėnesių iki 8 metų po buvusio erkės įsisiurbimo (Moniuszko-Malinowska et al. 2018).

Pagal analizuotus duomenis, I stadijos LL nustatyta 911 asmenų (90,64 %), II stadijos LL nustatyta 93 asmenims (9,25 %), III stadijos LL nustatyta 1 asmeniui (0,09 %).

LL gydymui skiriami antibiotikai. Pirmo pasirinkimo vaistas yra doksiciklinas, gydymo trukmė priklauso nuo nustatyto LL sindromo: ankstyva lokali infekcija gydoma 10–14 dienų, ankstyva išplitusi infekcija gydoma 21–28 dienas (Rauer et al. 2018). Ambulatoriškai konsultuotiems asmenims visiems LL klinikiniams sindromams gydyti dažniausiai buvo skirtas doksiciklinas, antro pasirinkimo vaistas – amoksicilinas.

5.3. Asmenų, kuriems hospitalizacijos VUL SK Infekcinių ligų centre metu diagnozuota Laimo liga, rezultatų aptarimas

2014–2019 m. LL diagnozė hospitalizacijos metu patvirtinta 120 pacientų. Keturiolikai šių pacientų tai nebuvo pagrindinė hospitalizacijos priežastis. Šiais atvejais buvo nustatytos tokios diagnozės: erkinis encefalitas (6), rožė (3), gastroenteritas ir kolitas (2), salmoneliozė (1), juosiančioji pūslelinė (1), neaiškios kilmės karščiavimas (1). Taigi per penkerių metų laikotarpį 106 asmenims būtent dėl LL reikėjo stacionarinio ištyrimo ir gydymo. Iš šių 106 asmenų 82 (77 %) hospitalizacijos pradžioje buvo įtarta euroboreliozė.

Daugiausia LL atvejų nustatyta 2016 m. (n = 28), tais pačiais metais buvo ir didelis LL dažnis populiacijoje (101,6 atv./100 000 gyv.), mažiausiai atvejų nustatyta 2018 m. (n = 13), tais metais buvo sumažėjęs ir LL dažnis populiacijoje (81,9 atv./100 000 gyv.). Visais tyrimo metais dominavo EM sindromas, po jo ėjo NB, išskyrus 2018 m., kai NB buvo nustatyta 1 atveju daugiau nei EM. Daugiau nei pusė visų LL atvejų nustatyti šiltuoju metų laikotarpiu, nuo birželio iki rugsėjo mėnesio (55,8 %), daugiausia atvejų fiksuota rugpjūčio mėnesį, o tai sutampa su erkių aktyvumo laikotarpiu.

Vertinant pagal klinikinius sindromus – didžioji dalis EM atvejų išsidėstę nuo gegužės netgi iki lapkričio (95,8 %), daugiausia atvejų buvo rugpjūtį (22 %), o NB klinikinis sindromas daugiausia nustatytas nuo birželio iki rugsėjo (72 %), pikai būna birželio (18,6 %), rugpjūčio (18,6 %) ir rugsėjo mėnesiais (20,9 %). Įdomu, kad per penkerių metų tyrimo laikotarpį sausio mėnesį nebuvo nustatytas nė vienas LL atvejis.

Tarp visų tirtų asmenų vyravo moterys (63,3 %), amžiaus mediana 57 metai (4 metais didesnė nei asmenų, kuriems LL diagnozuota ambulatoriškai). Kad buvo įsisiurbusi erkė, matė apie pusę asmenų (51,6 %), o migruojančiosios eritemos bėrimas pasireiškė $\frac{3}{4}$ pacientų (75,8 %). 20 % mažiau asmenų buvo migruojančiosios eritemos bėrimas, palyginti su asmenimis, kuriems LL diagnozuotas ambulatoriškai. Kai nėra migruojančiosios eritemos bėrimo, sunkiau diagnozuoti LL. 4 pacientams pasireiškė dauginė EM, tai rodo ligos išplitimą odoje. Nustatyti šie LL klinikiniai sindromai: migruojančioji eritema (60 %), neuroboreliozė (35,8 %), Laimo artritas (2,5 %), Laimo karditas (1,6 %).

Vertinant visus nustatytus LL klinikinius sindromus, 57,5 % atvejų nustatyti lokaliai ankstyvos infekcijos stadijoje, 42,5 % atvejų nustatyti išplitusios ankstyvos LL stadijoje, prie šių atvejų priskiriami ir dauginės EM atvejai. Išplitusios vėlyvos LL stadijos atvejų nebuvo.

Nuo erkės įsisiurbimo iki migruojančiosios eritemos atsiradimo vidutiniškai praeidavo 16 dienų, ir vertinant nebuvo jokio statistiškai patikimo skirtumo tarp EM ir NB grupių, šio skirtumo ieškota siekiant surasti galimas sąsajas tarp laiko nuo erkės įsisiurbimo ir migruojančiosios eritemos bėrimo atsiradimo bei LL klinikinio sindromo, toks ryšys buvo aptiktas ambulatoriškai konsultuotiems Laimo artrito grupės asmenims. Iš visų tirtų asmenų, kuriems buvo atlikti serologiniai kraujo tyrimai dėl LL, tik 5 asmenims aptikta neigiamų tiek Laimo IgM, tiek Laimo IgG, visi šie atvejai buvo EM grupėje. Kraujo uždegiminiai rodikliai diagnostinės vertės neturi. Vidutinė hospitalizacijos trukmė – 10 dienų, ilgiausiai ligoninėje gydyti neuroboreliozę sirgę asmenys.

Dėl LL hospitalizuotų asmenų grupė suteikia daugiausia informacijos apie vieną iš LL klinikinių apraiškų – neuroboreliozę, kuri laikoma antra dažniausia LL klinikine apraiška Europoje.

Neuroboreliozė – tai nervų sistemą paveikianti liga, kuri pasireiškia praėjus keletui savaitių ar mėnesių po infekuotos erkės įsisiurbimo (Stanek et al. 2011). Liga vadinama ūmia, kai jos simptomai trunka iki 6 mėnesių (Mygland et al. 2010). Tirtiems asmenims simptomai pasireiškė praėjus vidutiniškai 42 dienoms nuo erkės įsisiurbimo. Dažniausi NB simptomai – veido raumenų paralyžius (veidinio nervo (*N. Facialis*) neuropatija) ir

radikulitas (Stanek et al. 2012). Kitos priežastys, galinčios nulemti veido paralyžių, yra autoimuninės ligos, traumos, augliai, metabolinės ligos ir daugelis kitų infekcinių ligų, tokių kaip herpes virusinė infekcija ir juosiančiosios pūslelinės infekcija (Basić-Kes et al. 2013). Tačiau apie 80 % suaugusių asmenų veido paralyžiaus priežastis, atmetus kitas galimas diagnozes, lieka nenustatyta (Zandian et al. 2014).

Tirtiems NB grupės asmenims pagrindiniai simptomai buvo šie: radikulitas (62,8 %), veido raumenų paralyžius (46,5 %), galvos skausmas (27,9 %). Veidinio nervo (*N. facialis*) pažeidimo dažnis panašus kaip ir atlikto tyrimo metu Vokietijoje, Hanoverio mieste, kur nuo 1999 iki 2014 m. 68 asmenims diagnozuota NB, pagrindiniai simptomai buvo veido raumenų paralyžius (42,6 %) ir radikulitas (25 %) (Schwenkenbecher et al. 2017).

Nors apie 80 % pacientų Europoje pasireiškia veidinio nervo neuropatija ir radikulitas, NB gali pasireikšti ir kitais, nespecifiniais ligai požymiais, okartais imituoti kitas neurologines ligas.

Diferencinei diagnostikai svarbus veiksnys gali būti ir ligos sezoniškumas. Daugelis NB atvejų buvo pasiskirstę laikotarpiu nuo birželio iki rugsėjo mėnesio. Panašus NB sezoniškumas būdingas ir Švedijoje, Suomijoje, Vokietijoje (Petersen et al. 2015; Bremell and Hagberg 2011; Schwenkenbecher et al. 2017). Analizuojant duomenis nė vieno atvejo per penkerius metus neaptikta tik sausio, kovo ir balandžio mėnesiais. Nors liga daugiausia nustatoma vasaros mėnesiais ir rugsėjį, reikia nepamiršti, kad NB gali būti diagnozuojama visais metų laikais. Taigi mažesnės rizikos mėnesiai nėra pakankamas rodiklis atmesti NB.

69,7 % neuroborelioze sirgusių asmenų matė arba kad buvo įsisiurbusi erkė, arba migruojančiosios eritemos bėrimą, taigi ~ 30 % atvejų, kai nematyta nei migruojančioji eritema, nei erkės įsisiurbimas, vertinant anamnezės duomenis, NB diagnostika tampa sudėtingesnė. Tai įrodo serologinio ištyrimo ir liumbalinės punkcijos būtinybę diagnozės patvirtinimui.

Atliktuose serologiniuose kraujo tyrimuose ELISA metodu visiems tirtiems NB sergantiems asmenims rasta teigiamų arba ribinių IgG, o teigiamų arba ribinių IgM rasta visiems, išskyrus 5 atvejus, kai tyrimų rezultatai buvo neigiami. Svarbu paminėti, kad neigiami kraujo tyrimo rezultatai neatmeta NB diagnozės (Henningsson et al. 2010).

Sergant NB nugaros smegenų skystyje matomi uždegiminiai pakitimai – limfocitų kiekio padidėjimas (Mygland et al. 2010). Pacientams, kuriems simptomai trunka 1–2 mėnesius, Laimo antikūnų randama kraujyje ir nugaros smegenų skystyje. Kartais nugaros smegenų skystyje Laimo antikūnai nustatomi ir sveikiems asmenims, tada nebūna uždegiminių pakitimų

punktate, taip gali būti dėl NB jau gydytiems asmenims arba persirgusiems asmenims, kurie pasveiko spontaniškai (Mygland 2017).

Gauti nugaros smegenų skysčio rodikliai koreliuoja su kitose šalyse gautais rodikliais (Djukic et al. 2012) (Henningsson et al. 2010) (Strle et al. 2006; Schwenkenbecher et al. 2017). Visiems neuroborelioze sirgusiems asmenims rasta padidėjusi citozė nugaros smegenų skystyje, vyraujant limfocitams, intratekalinių IgM antikūnų buvo 60,5 % atvejų, intratekalinių IgG antikūnų – 72,1 % atvejų. Šie rezultatai parodo, kad NB būdingi ryškūs pakitimai liumbaliniame skystyje.

Siekiant atskirti NB indukuotą veido raumenų paralyžių nuo idiopatinio veido raumenų paralyžiaus, reikia atkreipti dėmesį, kad NB atveju būna padidėjusi nugaros smegenų skysčio citozė ir padaugėję intratekalinių Laimo antikūnų, arba uždegiminiai pakitimai nugaros smegenų skystyje ir teigiama Laimo IgG serologija, o idiopatinio veido raumenų paralyžiaus metu serologiniai tyrimai būna neigiami. Taip pat pastebėta, kad esant veido raumenų paralyžiui dėl NB dažnai kartu būna ir galvos skausmas (Bierman et al. 2019; Peltomaa et al. 2002). Analizuojant duomenis, aptikta 29,6 % asmenų, kuriems kartu pasireiškė veidinio nervo (*N. facialis*) neuropatija ir galvos skausmas.

Laimo artritas nustatytas 3 moterims, dviem atvejais jis pasireiškė kaip monoartritas ir vienu kaip oligoartritas, dviem atvejais buvo febrilus karščiavimas. Stebint tokį klinikinį ligos vaizdą liga gali būti skiriama nuo infekcinio septinio artrito (Smith et al. 2011).

Laimo karditas nustatytas dviem asmenims, buvo AV blokados pakitimai EKG, o tai yra dažniausia Laimo ligos kardiologinė apraiška.

Visais atvejais gydymas buvo parenkamas atsižvelgiant į ligos formą bei vertinant pasireiškusius simptomus. Migruojančioji eritema gydyta doksiciklinu, tais atvejais, kai buvo febrilus karščiavimas ar hospitalizacijos pradžioje įtarta NB, skirtas gydymas intraveniniu ceftriaksonu; NB gydymui skirtas intraveninis ceftriaksonas, 3 asmenys gydyti doksiciklinu, LA monoartrito atveju gydytas doksiciklinu, o poliartrito ir monoartrito, kai buvo febrilus karščiavimas, atvejais – intraveniniu ceftriaksonu, LK gydymui skirtas intraveninis ceftriaksonas. Gydymo pasirinkimas atitinka LL gydymo rekomendacijas.

Kalbant apie ligos prevenciją, šiuo metu nėra prieinamos vakcinos nuo ligos. Erkės ne tik perneša LL, bet jų prisisiurbimas gali nulemti ir kitą dažnai Lietuvoje pasitaikančią ligą – erkinį encefalitą. Iš analizuotų duomenų matyti, kad 6 pacientams buvo nustatytos abi diagnozės – ir Laimo liga, ir erkinis encefalitas. Žmonės turi galimybę pasiskiepyti nuo erkinio encefalito (Radzišauskienė et al. 2018). Norint išvengti Laimo ligos, reikėtų naudoti

asmenines apsaugos priemonės: dėvėti ilgarambinius marškinėlius, ilgas kelnes apspausti mūvimomis kojineis kai užsiimama veikla lauke endeminėse vietovėse (pvz., grybaujama, uogaujama, medžiojama, dalyvaujama turistiniuose žygiuose), naudoti repelentus nuo erkių ir atidžiai apsižiūrėti visą kūną dėl galimo erkės įsisiurbimo, radus prisisiurbusią erkę, kuo greičiau ją ištraukti. Erkės prisisiurbimo trukmė svarbi infekcijos perdavimui.

5.4. Laimo ligos klinikinių sindromų sąsajos su ligos pernešėjo ir sukėlėjo biologinėmis charakteristikomis

Lietuvoje ligą daugiausia platina *Ixodes* genties erkės, jų infekuotumas borelijomis siekia 13,4 %. Nimfos stadijos erkių infekuotumas siekia 10 %, o suaugėlių 13,8 %. Didesnis erkių suaugėlių infekuotumo procentas sietinas su tuo, kad jos užsikrėtimui turi daugiau laiko nei nimfos stadijos erkės. Labiausiai infekuotos borelijomis erkės paplitusios lapuočių ir mišriųjų miškų teritorijoje (Turčinavičienė et al. 2006). Tiriant infekuotas erkes, nustatytas toks skirtingų borelijų genotipų paplitimas jose: *B. afzelii* 76 %, *B. garinii* 10 %, *B. burgdorferi sensu stricto* 7 % (Paulauskas et al. 2008).

Yra žinoma, kad *B. afzelii* nulemia LL klinikines apraiškas odoje, *B. garinii* atsakinga už neurologinę ligos eigą, o *B. burgdorferi ss* yra atsakinga už sąnarių pažeidimą. Atsižvelgiant į *Ixodes ricinus* erkių infekuotumo skirtingais borelijų genotipais dažnį, galima numanyti, kokių ligos klinikinių apraiškų galima tikėtis dažniausiai.

Lietuvoje per visą tyrimo laikotarpį LL klinikiniai sindromai pasiskirstė taip: dažniausia buvo EM 90,4 % (n = 945 + 72), paskuiėjo NB – 5,86 % (n = 23 + 43), LA – 3,11 % (n = 32 + 3), LK – 0,53 % (n = 4 + 2), o rečiausiai nustatytas LD – 0,08 % (n = 1).

Dažniausiai LL Lietuvoje pasireiškia kaip EM (90,4 %), o erkėse labiausiai paplitusi *B. afzelii*, rečiau pasitaiko NB, o erkėse *B. garinii* paplitimas siekia 10 %, rečiausiai erkėse aptinkama *B. burgdorferi ss* ir LA dažnis mažiausias.

6. IŠVADOS

1. Lietuva yra endeminė Laimo ligos šalis, registruojamas sergamumas mūsų šalyje yra vienas didžiausių Europoje. 2014–2016 m. sergamumas Laimo liga Lietuvoje buvo 85,5 atvejo 100 000 gyventojų.

2. Didžiausias sergamumas fiksuotas Vilniaus, Kauno ir Tauragės apskrityse, mažiausias Alytaus apskrityje.

3. LL dažniau sirgo moterys nei vyrai, daugiau nei pusė asmenų ligos nustatymo metu buvo vyresni nei 51 metų, dažniau liga nustatyta miesto nei kaimo gyventojams.

4. Sezoninis sergamumo pakilimas registruotas gegužės–rugsėjo mėnesiais ir koreliuoja su stebėtu erkių įsisiurbimu, didžiausia rizika susirgti yra liepos mėnesį.

5. Stebėti Laimo ligos klinikiniai sindromai – migruojančioji eritema, neuroboreliozė, Laimo artritas, Laimo karditas, Laimo dermatitas.

6. Migruojančioji eritema daugiausia pasireiškė vidutinio amžiaus moterims apatinėse galūnėse, kaip vienas bėrimo elementas, ir daugeliu atvejų sutapo su erkės įsisiurbimo vieta, dažniau pastebimas erkės įsisiurbimas.

7. Neuroboreliozė daugiausia pasireiškė moterims, jų amžiaus vidurkis – 60 metų – yra statistiškai reikšmingai didesnis nei hospitalizuotų EM grupės asmenų ($p = 0,02$), pagrindiniai simptomai – veido raumenų paralyžius ir radikulitas. Erkės įsisiurbimas daugiausia lieka nepastebėtas. Laikotarpis nuo simptomų pasireiškimo iki hospitalizacijos užtruko statistiškai reikšmingai ilgiau ir vidutiniškai siekė 28 dienas, taip pat buvo ilgesnė hospitalizacijos trukmė, palyginti su EM grupės asmenų hospitalizacijos trukme.

8. Laimo artritas daugiausia pasireiškė vidutinio amžiaus moterims kaip oligoartritas, dažniausiai buvo pažeidžiami kelio ir čiurnos sąnariai. Pastebėta, kad kuo ilgesnis laiko tarpas yra tarp erkės įsisiurbimo ir migruojančiosios eritemos bėrimo atsiradimo, tuo didesnė tikimybė, kad išsivystys Laimo artritas ($p = 0,013$).

9. Laimo karditas pasireiškė atrioventrikuline blokada, santykiu tarp vyrų ir moterų 5:2, amžiaus vidurkis 47 metai.

10. Laimo dermatitas pasireiškė kaip akrodermatitas 61 metų moteriai – buvo raudonas, skausmingas bėrimas rankoje.

7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Epidemiologinių rodiklių identifikavimas svarbus rizikos grupės asmenims išaiškinti. Rizikos grupės asmenų edukavimas gali padėti išvengti ligos ar pagreitinti jos diagnostiką.
2. Visų amžiaus grupių, abiejų lyčių žmonės gali sirgti Laimo liga. Tačiau dažniau liga diagnozuojama moterims (66 %) nei vyrams (34 %), labiausiai paveikiami darbinio amžiaus asmenys (36–55 metų).
3. Nesant savitųjų LL simptomų atlikti serologinių tyrimų dėl LL nereikia.
4. Ankstyva ligos diagnostika ir gydymas padeda išvengti sunkesnių ligos formų.
5. Adekvatus gydymas antibiotikais, kai vaistas ir gydymo trukmė paskiriami atsižvelgiant į vyraujančią LL klinikinį sindromą, lemia gerus gydymo rezultatus.

8. PRIEDAI

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą, Nr. 158200-17-900-420.

8.1. Publikacijų darbo tema sąrašas

1. Petrulionienė A., Radzišauskienė D., Ambrozaitis A., Čaplinskas S., Paulauskas A., Venalis A.. Epidemiology of Lyme disease in a highly endemic European zone. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Mar 5; 56 (3):115. DOI: 10.3390/MEDICINA56030115. Pmid: 32151097; pmcid: pmc7143858.

2. Petrulionienė A., Radzišauskienė D., Paulauskas A., Venalis A. Lyme Disease among Patients at an Ambulatory Unit in a Highly Endemic Country: Lithuania. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57 (2):184. Published 2021 Feb 21. doi:10.3390/medicina57020184

8.2. Pranešimų darbo tema sąrašas

1. Central European Congress of Rheumatology, CECR, Zagreb 2018 „Lyme disease. Most frequent observed symptoms. Is arthralgia among them?“.
2. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ECCMID, Amsterdam 2019 – „Clinical presentation of Lyme disease in Lyme endemic European country Lithuania“.
3. Annual European Congress of Rheumatology, EULAR, Madrid 2019 – „Rheumatic Lyme disease symptoms based on epidemiological data in high endemic Europe area“.
4. Annual European Congress of Rheumatology, EULAR, Madrid 2019 – „Lyme arthritis in high Lyme disease endemic Europe zone“.
5. Jaunųjų reumatologų mokykla, Kėdainiai 2019 – „Laimo liga Lietuvoje: epidemiologija, klinika, reumatiniai sindromai“.
6. Pan-American Congress of Rheumatology – PANLAR, Miami 2020 – „Lyme arthritis in America’s only? Eastern Europe’s findings“.
7. European Academy of Dermatology and Venerology, EADV, Spring Symposium 2021, Virtual Congress – „Erythema migrans – a pathognomic marker of Lyme disease“.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

- Afzelius, A. (1921): Erythema chronicum migrans.
- Allen C. Steere, Jenifer Coburn, and Lisa Glickstein. Lyme Borreliosis. In Jesse L. Goodman et al., Tick-Borne Diseases of Humans, ASM Press, Washington, D.C., 2005, pp. 176–196.
- Alpert, L. I.; Welch, P.; Fisher, N. (1985): Gallium-positive Lyme disease myocarditis. In *Clinical nuclear medicine* 10 (9), p. 617. DOI: 10.1097/00003072-198509000-00002.
- Anderson, J. F. (1991): Epizootiology of Lyme borreliosis. In *Scandinavian journal of infectious diseases. Supplementum* 77, pp. 23–34.
- Arvikar, Sheila L.; Crowley, Jameson T.; Sulka, Katherine B.; Steere, Allen C. (2017): Autoimmune Arthritides, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, or Peripheral Spondyloarthritis Following Lyme Disease. In *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 69 (1), pp. 194–202. DOI: 10.1002/art.39866.
- Baranton, G.; Assous, M.; Postic, D. (1992): Trois espèces bactériennes associées à la borréliose de Lyme. Conséquences cliniques et diagnostiques. In *Bulletin de l'Academie nationale de medecine* 176 (7), 1075–85; discussion 1085–6.
- Baranton, Guy; Seinost, Gerald; Theodore, George; Postic, Danièle; Dykhuizen, Daniel (2001): Distinct levels of genetic diversity of *Borrelia burgdorferi* are associated with different aspects of pathogenicity. In *Research in Microbiology* 152 (2), pp. 149–156. DOI: 10.1016/s0923-2508(01)01186-x.
- Barbour, A. G. (1998): Spirochetes come in from the cold. In *Nature medicine* 4 (8), pp. 890–891. DOI: 10.1038/nm0898-890.
- Barbour, A. G.; Hayes, S. F. (1986): Biology of *Borrelia* species. In *Microbiological Reviews* 50 (4), pp. 381–400.
- Basić-Kes, Vanja; Dobrota, Vesna Dermanović; Cesarik, Marijan; Matovina, Lucija Zadro; Madzar, Zrinko; Zavoreo, Iris; Demarin, Vida (2013): Peripheral facial weakness (Bell's palsy). In *Acta clinica Croatica* 52 (2), pp. 195–202.
- Baugh, Reginald F.; Basura, Gregory J.; Ishii, Lisa E.; Schwartz, Seth R.; Drumheller, Caitlin Murray; Burkholder, Rebecca et al. (2013): Clinical practice guideline: Bell's Palsy executive summary. In *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 149 (5), pp. 656–663. DOI: 10.1177/0194599813506835.

- Bennet, Louise; Stjernberg, Louise; Berglund, Johan (2007): Effect of gender on clinical and epidemiologic features of Lyme borreliosis. In *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)* 7 (1), pp. 34–41. DOI: 10.1089/vbz.2006.0533.
- Berglund, J.; Eitrem, R.; Ornstein, K.; Lindberg, A.; Ringér, A.; Elmrud, H. et al. (1995): An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. In *The New England journal of medicine* 333 (20), pp. 1319–1327. DOI: 10.1056/NEJM199511163332004.
- Bierman, S. M.; van Kooten, B.; Vermeeren, Y. M.; Bruintjes, T. D.; van Hees, B. C.; Bruinsma, R. A. et al. (2019): Incidence and characteristics of Lyme neuroborreliosis in adult patients with facial palsy in an endemic area in the Netherlands. In *Epidemiology and infection* 147, e160. DOI: 10.1017/S0950268819000438.
- Bockenstedt, Linda K.; Wormser, Gary P. (2014): Review: unraveling Lyme disease. In *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 66 (9), pp. 2313–2323. DOI: 10.1002/art.38756.
- Boulanger, N.; Boyer, P.; Talagrand-Reboul, E.; Hansmann, Y. (2019): Ticks and tick-borne diseases. In *Medecine et maladies infectieuses* 49 (2), pp. 87–97. DOI: 10.1016/j.medmal.2019.01.007.
- Branda, John A.; Body, Barbara A.; Boyle, Jeff; Branson, Bernard M.; Dattwyler, Raymond J.; Fikrig, Erol et al. (2018): Advances in Serodiagnostic Testing for Lyme Disease Are at Hand. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 66 (7), pp. 1133–1139. DOI: 10.1093/cid/cix943.
- Brandt, Friederike C.; Ertas, Beyhan; Falk, Thomas M.; Metze, Dieter; Böer-Auer, Almut (2015): Histopathology and immunophenotype of acrodermatitis chronica atrophicans correlated with ospA and ospC genotypes of Borrelia species. In *Journal of cutaneous pathology* 42 (10), pp. 674–692. DOI: 10.1111/cup.12550.
- Brehmer-Andersson, E.; Hovmark, A.; Asbrink, E. (1998): Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. In *Acta dermato-venereologica* 78 (3), pp. 207–213. DOI: 10.1080/000155598441558.
- Bremell, Daniel; Hagberg, Lars (2011): Clinical characteristics and cerebrospinal fluid parameters in patients with peripheral facial palsy caused by Lyme neuroborreliosis compared with facial palsy of unknown origin (Bell's palsy). In *BMC infectious diseases* 11, p. 215. DOI: 10.1186/1471-2334-11-215.
- Burgdorfer, W.; Barbour, A. G.; Hayes, S. F.; Benach, J. L.; Grunwaldt, E.; Davis, J. P. (1982): Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? In *Science*

- (*New York, N.Y.*) 216 (4552), pp. 1317–1319. DOI: 10.1126/science.7043737.
- Cairns, Victoria; Wallenhorst, Christopher; Rietbrock, Stephan; Martinez, Carlos (2019): Incidence of Lyme disease in the UK: a population-based cohort study. In *BMJ open* 9 (7), e025916. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025916.
- Calza, Leonardo; Manfredi, Roberto; Chiodo, Francesco (2004): Le infezioni trasmesse dal morso di zecca. In *Recenti progressi in medicina* 95 (9), pp. 403–413.
- Carlsson, Hanna; Ekerfelt, Christina; Henningsson, Anna J.; Brudin, Lars; Tjernberg, Ivar (2018): Subclinical Lyme borreliosis is common in south-eastern Sweden and may be distinguished from Lyme neuroborreliosis by sex, age and specific immune marker patterns. In *Ticks and tick-borne diseases* 9 (3), pp. 742–748. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2018.02.011.
- Charon, Nyles W.; Cockburn, Andrew; Li, Chunhao; Liu, Jun; Miller, Kelly A.; Miller, Michael R. et al. (2012): The unique paradigm of spirochete motility and chemotaxis. In *Annual review of microbiology* 66, pp. 349–370. DOI: 10.1146/annurev-micro-092611-150145.
- Chomel, B. (2015): Lyme disease. In *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)* 34 (2), pp. 569–576. DOI: 10.20506/rst.34.2.2380.
- Colli, Claudia; Leinweber, Bernd; Müllegger, Robert; Chott, Andreas; Kerl, Helmut; Cerroni, Lorenzo (2004): Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. In *Journal of cutaneous pathology* 31 (3), pp. 232–240. DOI: 10.1111/j.0303-6987.2003.00167.x.
- Couzin-Frankel, Jennifer (2019): Lyme disease research gets a needed boost. In *Science (New York, N.Y.)* 364 (6437), p. 221. DOI: 10.1126/science.364.6437.221.
- Crippa, Mara; Rais, Olivier; Gern, Lise (2002): Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of Borrelia burgdorferi sensu stricto and Borrelia afzelii in Ixodes ricinus ticks. In *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)* 2 (1), pp. 3–9. DOI: 10.1089/153036602760260724.
- Cruickshank, Maria; O'Flynn, Norma; Faust, Saul N. (2018): Lyme disease: summary of NICE guidance. In *BMJ (Clinical research ed.)* 361, k1261. DOI: 10.1136/bmj.k1261.

- Dandache, Patricia; Nadelman, Robert B. (2008): Erythema migrans. In *Infectious disease clinics of North America* 22 (2), 235–60, vi. DOI: 10.1016/j.idc.2007.12.012.
- Dessau, R. B.; van Dam, A. P.; Fingerle, V.; Gray, J.; Hovius, J. W.; Hunfeld, K.-P. et al. (2018): To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis. In *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 24 (2), pp. 118–124. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.08.025.
- Djukic, Marija; Schmidt-Samoa, Carsten; Lange, Peter; Spreer, Annette; Neubieser, Katja; Eiffert, Helmut et al. (2012): Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis. In *Journal of neurology* 259 (4), pp. 630–636. DOI: 10.1007/s00415-011-6221-8.
- Dsouli, Najla; Younsi-kabachii, Hend; Postic, Danièle; Nourira, Said; Gern, Lise; Bouattour, Ali (2006): Reservoir Role of Lizard *Psammmodromus algirus* in Transmission Cycle of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato (Spirochaetaceae) in Tunisia. In *me* 43 (4), pp. 737–742. DOI: 10.1603/0022-2585(2006)43[737:rrolpa]2.0.co;2.
- Dumler, J. Stephen (2001): Molecular Diagnosis of Lyme Disease: Review and Meta-analysis. In *Molecular diagnosis : a journal devoted to the understanding of human disease through the clinical application of molecular biology* 6 (1), pp. 1–11. DOI: 10.2165/00066982-200106010-00001.
- Eldin, C.; Raffetin, A.; Bouiller, K.; Hansmann, Y.; Roblot, F.; Raoult, D.; Parola, P. (2019): Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis. In *Medecine et maladies infectieuses* 49 (2), pp. 121–132. DOI: 10.1016/j.medmal.2018.11.011.
- Eliassen, Knut Eirik; Berild, Dag; Reiso, Harald; Grude, Nils; Christophersen, Karen Sofie; Finckenhagen, Cecilie; Lindbæk, Morten (2017): Incidence and antibiotic treatment of erythema migrans in Norway 2005–2009. In *Ticks and tick-borne diseases* 8 (1), pp. 1–8. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2016.06.006.
- Elizabeth L. Maloney, M. D. (2009): The Need for Clinical Judgment in the Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. In *Journal of American Physicians and Surgeons* 14 (3), pp. 82–89.
- Enkelmann, Julia; Böhmer, Merle; Fingerle, Volker; Siffczyk, Claudia; Werber, Dirk; Littmann, Martina et al. (2018): Incidence of notified Lyme borreliosis in Germany, 2013–2017. In *Scientific reports* 8 (1), p. 14976. DOI: 10.1038/s41598-018-33136-0.

- Fish, Airley E.; Pride, Yuri B.; Pinto, Duane S. (2008): Lyme carditis. In *Infectious disease clinics of North America* 22 (2), 275–88, vi. DOI: 10.1016/j.idc.2007.12.008.
- Franssila, Rauli; Hedman, Klaus (2006): Infection and musculoskeletal conditions: Viral causes of arthritis. In *Best practice & research. Clinical rheumatology* 20 (6), pp. 1139–1157. DOI: 10.1016/j.berh.2006.08.007.
- Gern, Lise (2009): Life cycle of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and transmission to humans. In *Current problems in dermatology* 37, pp. 18–30. DOI: 10.1159/000213068.
- Glatz, Martin; Resinger, Astrid; Semmelweis, Kristina; Ambros-Rudolph, Christina M.; Müllegger, Robert R. (2015): Clinical spectrum of skin manifestations of Lyme borreliosis in 204 children in Austria. In *Acta dermato-venereologica* 95 (5), pp. 565–571. DOI: 10.2340/00015555-2000.
- Gocko, X.; Lenormand, C.; Lemogne, C.; Bouiller, K.; Gehanno, J.-F.; Rabaud, C. et al. (2019): Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies. In *Medecine et maladies infectieuses* 49 (5), pp. 296–317. DOI: 10.1016/j.medmal.2019.05.006.
- Halperin, John J. (2015): Nervous system Lyme disease. In *Infectious disease clinics of North America* 29 (2), pp. 241–253. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.002.
- Hayes, Edward B.; Piesman, Joseph (2003): How can we prevent Lyme disease? In *The New England journal of medicine* 348 (24), pp. 2424–2430. DOI: 10.1056/NEJMra021397.
- Henningsson, A. J.; Malmvall, B.-E.; Ernerudh, J.; Matussek, A.; Forsberg, P. (2010): Neuroborreliosis--an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. In *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 16 (8), pp. 1245–1251. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03059.x.
- Hidri, N.; Barraud, O.; Martino, S. de; Garnier, F.; Paraf, F.; Martin, C. et al. (2012): Lyme endocarditis. In *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 18 (12), E531-2. DOI: 10.1111/1469-0691.12016.
- Hitt, Emma (2002): Poor sales trigger vaccine withdrawal. In *Nature medicine* 8 (4), pp. 311–312. DOI: 10.1038/nm0402-311b.

- Hu, Linden T. (2016): Lyme Disease. In *Annals of internal medicine* 164 (9), ITC65-ITC80. DOI: 10.7326/AITC201605030.
- Hu, Linden T.; Eskildsen, Manuel A.; Masgala, Catherine; Steere, Allen C.; Arner, Elizabeth C.; Pratta, Michael A. et al. (2001): Host metalloproteinases in Lyme arthritis. In *Arthritis and rheumatism* 44 (6), pp. 1401–1410. DOI: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1401::AID-ART234>3.0.CO;2-S.
- Hubálek, Zdenek (2009): Epidemiology of lyme borreliosis. In *Current problems in dermatology* 37, pp. 31–50. DOI: 10.1159/000213069.
- Huppertz, H. I.; Bartmann, P.; Heining, U.; Fingerle, V.; Kinet, M.; Klein, R. et al. (2012): Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. In *European journal of pediatrics* 171 (11), pp. 1619–1624. DOI: 10.1007/s00431-012-1779-4.
- Jaulhac, B.; Saunier, A.; Caumes, E.; Bouiller, K.; Gehanno, J. F.; Rabaud, C. et al. (2019): Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis. In *Medecine et maladies infectieuses* 49 (5), pp. 335–346. DOI: 10.1016/j.medmal.2019.05.001.
- Kostić, Tomislav; Momčilović, Stefan; Perišić, Zoran D.; Apostolović, Svetlana R.; Cvetković, Jovana; Jovanović, Andriana et al. (2017): Manifestations of Lyme carditis. In *International journal of cardiology* 232, pp. 24–32. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.169.
- Krause, Peter J.; Bockenstedt, Linda K. (2013): Cardiology patient pages. Lyme disease and the heart. In *Circulation* 127 (7), e451–4. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101485.
- Kugeler, Kiersten J.; Farley, Grace M.; Forrester, Joseph D.; Mead, Paul S. (2015): Geographic Distribution and Expansion of Human Lyme Disease, United States. In *Emerging infectious diseases* 21 (8), pp. 1455–1457. DOI: 10.3201/eid2108.141878.
- Kugeler, Kiersten J.; Griffith, Kevin S.; Gould, L. Hannah; Kochanek, Ken; Delorey, Mark J.; Biggerstaff, Brad J.; Mead, Paul S. (2011): A review of death certificates listing Lyme disease as a cause of death in the United States. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 52 (3), pp. 364–367. DOI: 10.1093/cid/ciq157.
- Kurtenbach, Klaus; Schäfer, Stefanie M.; Sewell, Henna-Sisko; Peacey, Mick; Hoodless, Andrew; Nuttall, Patricia A.; Randolph, Sarah E.

- (2002): Differential survival of Lyme borreliosis spirochetes in ticks that feed on birds. In *Infection and immunity* 70 (10), pp. 5893–5895. DOI: 10.1128/iai.70.10.5893-5895.2002.
- L. Ašoklienė (2007): Sergamumo Laimo liga pokyčiai Lietuvoje 1995–2006 metais. Lietuva.
- L. Ašoklienė (2008): Erkių įkandimų paplitimas ir juos sąlygojantys veiksniai Lietuvoje. In *Visuomenės sveikata* 3, pp. 70–79.
- L. Ašoklienė (2010): Laimo boreliozės epidemiologiniai dėsningumai Lietuvoje 1995–2006 metais. Vilniaus universitetas.
- La Cardenas-de Garza, Jesus Alberto; La Cruz-Valadez, Estephania de; Ocampo-Candiani, Jorge; Welsh, Oliverio (2019): Clinical spectrum of Lyme disease. In *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 38 (2), pp. 201–208. DOI: 10.1007/s10096-018-3417-1.
- Lager, Malin; Dessau, Ram B.; Wilhelmsson, Peter; Nyman, Dag; Jensen, Guro F.; Matussek, Andreas et al. (2019): Serological diagnostics of Lyme borreliosis: comparison of assays in twelve clinical laboratories in Northern Europe. In *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 38 (10), pp. 1933–1945. DOI: 10.1007/s10096-019-03631-x.
- Lantos, Paul M.; Rumbaugh, Jeffrey; Bockenstedt, Linda K.; Falck-Ytter, Yngve T.; Aguero-Rosenfeld, Maria E.; Auwaerter, Paul G. et al. (2021): Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 72 (1), e1-e48. DOI: 10.1093/cid/ciaa1215.
- Lathrop, Sarah L.; Ball, Robert; Haber, Penina; Mootrey, Gina T.; Braun, M.Miles; Shadomy, Sean V. et al. (2002): Adverse event reports following vaccination for Lyme disease: December 1998–July 2000. In *Vaccine* 20 (11–12), pp. 1603–1608. DOI: 10.1016/s0264-410x(01)00500-x.
- Ljøstad, U.; Skarpaas, T.; Mygland, A. (2007): Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. In *European journal of neurology* 14 (8), pp. 873–876. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.01799.x.

- Manzoor, Kamran; Aftab, Waqas; Choksi, Sonia; Khan, Ijaz A. (2009): Lyme carditis: sequential electrocardiographic changes in response to antibiotic therapy. In *International journal of cardiology* 137 (2), pp. 167–171. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.05.028.
- Maraspin, Vera; Nahtigal Klevišar, Mirijam; Ružić-Sabljić, Eva; Lusa, Lara; Strle, Franc (2016): Borrelial Lymphocytoma in Adult Patients. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 63 (7), pp. 914–921. DOI: 10.1093/cid/ciw417.
- Margos, Gabriele; Vollmer, Stephanie A.; Ogden, Nicholas H.; Fish, Durland (2011): Population genetics, taxonomy, phylogeny and evolution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. In *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases* 11 (7), pp. 1545–1563. DOI: 10.1016/j.meegid.2011.07.022.
- Marques, Adriana R. (2010): Lyme disease: a review. In *Current allergy and asthma reports* 10 (1), pp. 13–20. DOI: 10.1007/s11882-009-0077-3.
- Mead, Paul S. (2015): Epidemiology of Lyme disease. In *Infectious disease clinics of North America* 29 (2), pp. 187–210. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.010.
- Moniuszko-Malinowska, Anna; Czupryna, Piotr; Dunaj, Justyna; Pancewicz, Sławomir; Garkowski, Adam; Kondrusik, Maciej et al. (2018): Acrodermatitis chronica atrophicans: various faces of the late form of Lyme borreliosis. In *Postepy dermatologii i alergologii* 35 (5), pp. 490–494. DOI: 10.5114/ada.2018.77240.
- Muehlenbachs, Atis; Bollweg, Brigid C.; Schulz, Thadeus J.; Forrester, Joseph D.; DeLeon Carnes, Marlene; Molins, Claudia et al. (2016): Cardiac Tropism of *Borrelia burgdorferi*: An Autopsy Study of Sudden Cardiac Death Associated with Lyme Carditis. In *The American journal of pathology* 186 (5), pp. 1195–1205. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.12.027.
- Mulherin, Stephanie A.; Miller, William C. (2002): Spectrum bias or spectrum effect? Subgroup variation in diagnostic test evaluation. In *Annals of internal medicine* 137 (7), pp. 598–602. DOI: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00011.
- Murray, Thomas S.; Shapiro, Eugene D. (2010): Lyme disease. In *Clinics in laboratory medicine* 30 (1), pp. 311–328. DOI: 10.1016/j.cll.2010.01.003.
- Mygland, A.; Ljøstad, U.; Fingerle, V.; Rupprecht, T.; Schmutzhard, E.; Steiner, I. (2010): EFNS guidelines on the diagnosis and management

- of European Lyme neuroborreliosis. In *European journal of neurology* 17 (1), 8–16, e1–4. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x.
- Mygland, A.; Skarpaas, T.; Ljøstad, U. (2006): Chronic polyneuropathy and Lyme disease. In *European journal of neurology* 13 (11), pp. 1213–1215. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01395.x.
- Mygland, Åse (2017): Kan det være Lyme-nevrorreliose? In *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række* 137 (2), p. 86. DOI: 10.4045/tidsskr.16.1032.
- Nikolić, Aleksandra; Boljević, Darko; Bojić, Milovan; Veljković, Stefan; Vuković, Dragana; Paglietti, Bianca et al. (2020): Lyme Endocarditis as an Emerging Infectious Disease: A Review of the Literature. In *Frontiers in microbiology* 11, p. 278. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00278.
- Ogrinc, Katarina; Lusa, Lara; Lotrič-Furlan, Stanka; Bogovič, Petra; Stupica, Daša; Cerar, Tjaša et al. (2016): Course and Outcome of Early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): Clinical and Laboratory Findings. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 63 (3), pp. 346–353. DOI: 10.1093/cid/ciw299.
- Olsen, B.; Duffy, D. C.; Jaenson, T. G.; Gylfe, A.; Bonnedahl, J.; Bergström, S. (1995): Transhemispheric exchange of Lyme disease spirochetes by seabirds. In *Journal of clinical microbiology* 33 (12), pp. 3270–3274. DOI: 10.1128/JCM.33.12.3270-3274.1995.
- Pachner, Andrew R.; Steiner, Israel (2007): Lyme neuroborreliosis: infection, immunity, and inflammation. In *The Lancet Neurology* 6 (6), pp. 544–552. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70128-X.
- Paulauskas, Algimantas; Ambrasiene, Daiva; Radzijeuskaja, Jana; Rosef, Olav; Turcinaviciene, Jurga (2008): Diversity in prevalence and genospecies of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in *Ixodes ricinus* ticks and rodents in Lithuania and Norway. In *International Journal of Medical Microbiology* 298, pp. 180–187. DOI: 10.1016/j.ijmm.2008.04.003.
- Paulauskas, Algimantas; Radzijeuskaja, Jana; Mardosaitė-Busaitienė, Dalytė; Aleksandravičienė, Asta; Galdikas, Matas; Krikštolaitis, Ričardas (2015): New localities of *Dermacentor reticulatus* ticks in the Baltic countries. In *Ticks and tick-borne diseases* 6 (5), pp. 630–635. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2015.05.007.
- Peltomaa, Miikka; Pyykkö, Ilmari; Seppälä, Ilkka; Viljanen, Matti (2002): Lyme borreliosis and facial paralysis—a prospective analysis of risk factors and outcome. In *American journal of otolaryngology* 23 (3), pp. 125–132. DOI: 10.1053/ajot.2002.123434.

- Perret, J. L.; Guigoz, E.; Rais, O.; Gern, L. (2000): Influence of saturation deficit and temperature on *Ixodes ricinus* tick questing activity in a Lyme borreliosis-endemic area (Switzerland). In *Parasitology research* 86 (7), pp. 554–557. DOI: 10.1007/s004360000209.
- Petersen, Bo Bødker; Møller, Jens Kjølseth; Vilholm, Ole Jakob (2015): Season is an unreliable predictor of Lyme neuroborreliosis. In *Danish medical journal* 62 (6).
- Petrulionienė, Agnė; Radzišauskienė, Daiva; Ambrozaitis, Arvydas; Čaplinskas, Saulius; Paulauskas, Algimantas; Venalis, Algirdas (2020): Epidemiology of Lyme Disease in a Highly Endemic European Zone. In *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 56 (3). DOI: 10.3390/medicina56030115.
- Petrulionienė, Agnė; Radzišauskienė, Daiva; Paulauskas, Algimantas; Venalis, Algirdas (2021): Lyme Disease among Patients at an Ambulatory Unit in a Highly Endemic Country: Lithuania. In *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 57 (2). DOI: 10.3390/medicina57020184.
- Piesman, J.; Gern, L. (2004): Lyme borreliosis in Europe and North America. In *Parasitology* 129 Suppl, S191–220. DOI: 10.1017/s0031182003004694.
- Plotkin, Stanley A. (2005): Why certain vaccines have been delayed or not developed at all. In *Health affairs (Project Hope)* 24 (3), pp. 631–634. DOI: 10.1377/hlthaff.24.3.631.
- Poland, Gregory A.; Jacobson, Robert M. (2001): The prevention of Lyme disease with vaccine. In *Vaccine* 19 (17–19), pp. 2303–2308. DOI: 10.1016/s0264-410x(00)00520-x.
- Puéchal, Xavier; Sibilía, Jean (2009): What should be done in case of persistent symptoms after adequate antibiotic treatment for Lyme disease? In *Current problems in dermatology* 37, pp. 191–199. DOI: 10.1159/000213077.
- Puius, Yoram A.; Kalish, Robert A. (2008): Lyme arthritis: pathogenesis, clinical presentation, and management. In *Infectious disease clinics of North America* 22 (2), 289–300, vi-vii. DOI: 10.1016/j.idc.2007.12.014.
- Radolf, Justin D.; Strle, Klemen; Lemieux, Jacob E.; Strle, Franc (2021): Lyme Disease in Humans. In *Current issues in molecular biology* 42, pp. 333–384. DOI: 10.21775/cimb.042.333.
- Radzišauskienė, D.; Žagminas, K.; Ašoklienė, L.; Jasionis, A.; Mameniškienė, R.; Ambrozaitis, A. et al. (2018): Epidemiological patterns of tick-borne encephalitis in Lithuania and clinical features in adults in the light of the high incidence in recent years: a retrospective

- study. In *European journal of neurology* 25 (2), pp. 268–274. DOI: 10.1111/ene.13486.
- Randolph, S. E.; Rogers, D. J. (2000): Données satellites et maladies transmises par vecteurs: la création de cartes de prédiction du risque. In *Bulletin de la Societe de pathologie exotique (1990)* 93 (3), p. 207.
- Rauer, Sebastian; Kastenbauer, Stefan; Fingerle, Volker; Hunfeld, Klaus-Peter; Huppertz, Hans-Iko; Dersch, Rick (2018): Lyme Neuroborreliosis. In *Deutsches Arzteblatt international* 115 (45), pp. 751–756. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0751.
- Rauer, Sebastian; Kastenbauer, Stephan; Hofmann, Heideleore; Fingerle, Volker; Huppertz, Hans-Iko; Hunfeld, Klaus-Peter et al. (2020): Guidelines for diagnosis and treatment in neurology – Lyme neuroborreliosis. In *German medical science : GMS e-journal* 18, Doc03. DOI: 10.3205/000279.
- Rauter, Carolin; Hartung, Thomas (2005): Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies in *Ixodes ricinus* ticks in Europe: a metaanalysis. In *Applied and environmental microbiology* 71 (11), pp. 7203–7216. DOI: 10.1128/AEM.71.11.7203-7216.2005.
- Reiber, Hansotto; Peter, James B. (2001): Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. In *Journal of the Neurological Sciences* 184 (2), pp. 101–122. DOI: 10.1016/s0022-510x(00)00501-3.
- Richard, Stéphanie; Opliger, Anne (2015): Zoonotic occupational diseases in forestry workers – Lyme borreliosis, tularemia and leptospirosis in Europe. In *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM* 22 (1), pp. 43–50. DOI: 10.5604/12321966.1141368.
- Richardson, M.; Khouja, C.; Sutcliffe, K. (2019): Interventions to prevent Lyme disease in humans: A systematic review. In *Preventive medicine reports* 13, pp. 16–22. DOI: 10.1016/j.pmedr.2018.11.004.
- Rizzoli, A.; Hauffe, Hc; Carpi, G.; Vourc H, Gi; Neteler, M.; Rosa, R. (2011): Lyme borreliosis in Europe. In *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 16 (27).
- Robinson, Matthew L.; Kobayashi, Takaaki; Higgins, Yvonne; Calkins, Hugh; Melia, Michael T. (2015): Lyme carditis. In *Infectious disease clinics of North America* 29 (2), pp. 255–268. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.003.
- Sajanti, Eeva; Virtanen, Mikko; Helve, Otto; Kuusi, Markku; Lyytikäinen, Outi; Hytönen, Jukka; Sane, Jussi (2017): Lyme Borreliosis in Finland, 1995-2014. In *Emerging infectious diseases* 23 (8), pp. 1282–1288. DOI: 10.3201/eid2308.161273.

- Sambri, V.; Marangoni, A.; Storni, E.; Cavrini, F.; Moroni, A.; Sparacino, M.; Cevenini, R. (2004): Infezioni zoonosiche trasmesse da zecche: aspetti clinici e diagnostici in medicina umana. In *Parassitologia* 46 (1–2), pp. 109–113.
- Scheffold, Norbert; Herkommer, Bernhard; Kandolf, Reinhard; May, Andreas E. (2015): Lyme carditis--diagnosis, treatment and prognosis. In *Deutsches Arzteblatt international* 112 (12), pp. 202–208. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0202.
- Schriefer, Martin E. (2015): Lyme Disease Diagnosis: Serology. In *Clinics in laboratory medicine* 35 (4), pp. 797–814. DOI: 10.1016/j.cll.2015.08.001.
- Schwenkenbecher, Philipp; Pul, Refik; Wurster, Ulrich; Conzen, Josef; Pars, Kaweh; Hartmann, Hans et al. (2017): Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization. In *BMC infectious diseases* 17 (1), p. 90. DOI: 10.1186/s12879-016-2112-z.
- Septfons, A.; Goronflot, T.; Jaulhac, B.; Roussel, V.; Martino, S. de; Guerreiro, S. et al. (2019): Epidemiology of Lyme borreliosis through two surveillance systems: the national Sentinelles GP network and the national hospital discharge database, France, 2005 to 2016. In *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 24 (11). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.11.1800134.
- Shapiro, Eugene D. (2014a): *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease). In *Pediatrics in review* 35 (12), pp. 500–509. DOI: 10.1542/pir.35-12-500.
- Shapiro, Eugene D. (2014b): Clinical practice. Lyme disease. In *The New England journal of medicine* 370 (18), pp. 1724–1731. DOI: 10.1056/NEJMcp1314325.
- Shen, Angela K.; Mead, Paul S.; Beard, Charles B. (2011): The Lyme disease vaccine--a public health perspective. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 52 Suppl 3, s247–52. DOI: 10.1093/cid/ciq115.
- Smith, Brian G.; Cruz, Aristides I.; Milewski, Matthew D.; Shapiro, Eugene D. (2011): Lyme disease and the orthopaedic implications of lyme arthritis. In *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 19 (2), pp. 91–100. DOI: 10.5435/00124635-201102000-00004.
- Sprong, Hein; Azagi, Tal; Hoornstra, Dieuwertje; Nijhof, Ard M.; Knorr, Sarah; Baarsma, M. Ewoud; Hovius, Joppe W. (2018): Control of Lyme

- borreliosis and other Ixodes ricinus-borne diseases. In *Parasites & vectors* 11 (1), p. 145. DOI: 10.1186/s13071-018-2744-5.
- Stafford, K. C. (1991): Effectiveness of carbaryl applications for the control of Ixodes dammini (Acari: Ixodidae) nymphs in an endemic residential area. In *me* 28 (1), pp. 32–36. DOI: 10.1093/jmedent/28.1.32.
- Stanek, G.; Fingerle, V.; Hunfeld, K-P; Jaulhac, B.; Kaiser, R.; Krause, A. et al. (2011): Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. In *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 17 (1), pp. 69–79. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x.
- Stanek, Gerold; Strle, Franc (2008): Lyme disease: European perspective. In *Infectious disease clinics of North America* 22 (2), 327–39, vii. DOI: 10.1016/j.idc.2008.01.001.
- Stanek, Gerold; Strle, Franc (2018): Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. In *FEMS microbiology reviews* 42 (3), pp. 233–258. DOI: 10.1093/femsre/fux047.
- Stanek, Gerold; Wormser, Gary P.; Gray, Jeremy; Strle, Franc (2012): Lyme borreliosis. In *The Lancet* 379 (9814), pp. 461–473. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60103-7.
- Steere, A. C. (2001): Lyme disease. In *The New England journal of medicine* 345 (2), pp. 115–125. DOI: 10.1056/NEJM200107123450207.
- Steere, A. C.; Malawista, S. E.; Snyderman, D. R.; Shope, R. E.; Andiman, W. A.; Ross, M. R.; Steele, F. M. (1977): Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. In *Arthritis and rheumatism* 20 (1), pp. 7–17. DOI: 10.1002/art.1780200102.
- Steere, A. C.; Sikand, V. K.; Meurice, F.; Parenti, D. L.; Fikrig, E.; Schoen, R. T. et al. (1998): Vaccination against Lyme disease with recombinant Borrelia burgdorferi outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. In *The New England journal of medicine* 339 (4), pp. 209–215. DOI: 10.1056/nejm199807233390401.
- Steere, Allen C.; Angelis, Sheryn M. (2006): Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. In *Arthritis and rheumatism* 54 (10), pp. 3079–3086. DOI: 10.1002/art.22131.
- Steere, Allen C.; Sikand, Vijay K.; Schoen, Robert T.; Nowakowski, John (2003): Asymptomatic infection with Borrelia burgdorferi. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 37 (4), pp. 528–532. DOI: 10.1086/376914.

- Steere, Allen C.; Strle, Franc; Wormser, Gary P.; Hu, Linden T.; Branda, John A.; Hovius, Joppe W. R. et al. (2016): Lyme borreliosis. In *Nature reviews. Disease primers* 2, p. 16090. DOI: 10.1038/nrdp.2016.90.
- Strle, F.; Pleterski-Rigler, D.; Stanek, G.; Pejovnik-Pustinek, A.; Ruzic, E.; Cimperman, J. (1992): Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. In *Infection* 20 (4), pp. 201–206. DOI: 10.1007/BF02033059.
- Strle, F.; Ruzić-Sabljić, E.; Cimperman, J.; Lotric-Furlan, S.; Maraspin, V. (2006): Comparison of findings for patients with *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* isolated from cerebrospinal fluid. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 43 (6), pp. 704–710. DOI: 10.1086/506936.
- Strle, Franc; Wormser, Gary P.; Mead, Paul; Dhaduvai, Kanthi; Longo, Michael V.; Adenikinju, Omosalewa et al. (2013): Gender disparity between cutaneous and non-cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. In *PloS one* 8 (5), e64110. DOI: 10.1371/journal.pone.0064110.
- Stübs, Gunthard; Fingerle, Volker; Wilske, Bettina; Göbel, Ulf B.; Zähringer, Ulrich; Schumann, Ralf R.; Schröder, Nicolas W. J. (2009): Acylated cholesteryl galactosides are specific antigens of borrelia causing lyme disease and frequently induce antibodies in late stages of disease. In *The Journal of biological chemistry* 284 (20), pp. 13326–13334. DOI: 10.1074/jbc.M809575200.
- Sykes, Robert A.; Makiello, Phoebe (2017): An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe†. In *Journal of public health (Oxford, England)* 39 (1), pp. 74–81. DOI: 10.1093/pubmed/fdw017.
- Tsao, Jean I. (2009): Reviewing molecular adaptations of Lyme borreliosis spirochetes in the context of reproductive fitness in natural transmission cycles. In *Veterinary research* 40 (2), p. 36. DOI: 10.1051/vetres/2009019.
- Tulloch, John S. P.; Decraene, Valerie; Christley, Rob M.; Radford, Alan D.; Warner, Jenny C.; Vivancos, Roberto (2019a): Characteristics and patient pathways of Lyme disease patients: a retrospective analysis of hospital episode data in England and Wales (1998-2015). In *BMC public health* 19 (1), p. 931. DOI: 10.1186/s12889-019-7245-8.
- Tulloch, John S. P.; Semper, Amanda E.; Brooks, Tim J. G.; Russell, Katherine; Halsby, Kate D.; Christley, Robert M. et al. (2019b): The demographics and geographic distribution of laboratory-confirmed Lyme disease cases in England and Wales (2013–2016): an ecological study. In *BMJ open* 9 (7), e028064. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028064.

- Turčinavičienė, J.; Ambrasienė, D.; Paulauskas, A.; Radzijeuskaja, J.; Rosef, O.; Žygutienė, M. (2006): The prevalence and distribution of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in host seeking *Ixodes ricinus* ticks in Lithuania. *Biologija* (1), pp. 64–68.
- Vázquez-López, María Esther; Pego-Reigosa, Robustiano; Díez-Morrondo, Carolina; Castro-Gago, Manuel; Díaz, Pablo; Fernández, Gonzalo; Morrondo, Patrocinio (2015): Epidemiología de la enfermedad de Lyme en un área sanitaria del noroeste de España. In *Gaceta sanitaria* 29 (3), pp. 213–216. DOI: 10.1016/j.gaceta.2015.01.008.
- Vigfusson, Hannes Bjarki; Hardarson, Hordur Snaevær; Ludvíksson, Björn Runar; Gudlaugsson, Ólafur (2019): Lyme disease in Iceland - Epidemiology from 2011 to 2015. In *Laeknabladid* 105 (2), pp. 63–70. DOI: 10.17992/lbl.2019.02.215.
- Wilhelmsson, Peter; Fryland, Linda; Lindblom, Pontus; Sjöwall, Johanna; Ahlm, Clas; Berglund, Johan et al. (2016): A prospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008–2009). In *Ticks and tick-borne diseases* 7 (1), pp. 71–79. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2015.08.009.
- Wilking, Hendrik; Fingerle, Volker; Klier, Christiane; Thamm, Michael; Stark, Klaus (2015): Antibodies against *Borrelia burgdorferi sensu lato* among Adults, Germany, 2008–2011. In *Emerging infectious diseases* 21 (1), pp. 107–110. DOI: 10.3201/eid2101.140009.
- Wilking, Hendrik; Stark, Klaus (2014): Trends in surveillance data of human Lyme borreliosis from six federal states in eastern Germany, 2009–2012. In *Ticks and tick-borne diseases* 5 (3), pp. 219–224. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2013.10.010.
- Wilske, Bettina; Fingerle, Volker; Schulte-Spechtel, Ulrike (2007): Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. In *FEMS immunology and medical microbiology* 49 (1), pp. 13–21. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2006.00139.x.
- Wormser, Gary P.; Brady, Kathryn C.; Cho, Michelle S.; Scavarda, Carol A.; McKenna, Donna (2019): Efficacy of a 14-day course of amoxicillin for patients with erythema migrans. In *Diagnostic microbiology and infectious disease* 94 (2), pp. 192–194. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.01.003.
- Wormser, Gary P.; Dattwyler, Raymond J.; Shapiro, Eugene D.; Halperin, John J.; Steere, Allen C.; Klempner, Mark S. et al. (2006): The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. In *Clinical infectious*

- diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 43 (9), pp. 1089–1134. DOI: 10.1086/508667.
- Wormser, Gary P.; McKenna, Donna; Carlin, Jennafer; Nadelman, Robert B.; Cavaliere, L. Frank; Holmgren, Diane et al. (2005): Brief communication: hematogenous dissemination in early Lyme disease. In *Annals of internal medicine* 142 (9), pp. 751–755. DOI: 10.7326/0003-4819-142-9-200505030-00011.
- Yeung, Cynthia; Baranchuk, Adrian (2018): Systematic Approach to the Diagnosis and Treatment of Lyme Carditis and High-Degree Atrioventricular Block. In *Healthcare (Basel, Switzerland)* 6 (4). DOI: 10.3390/healthcare6040119.
- Yeung, Cynthia; Baranchuk, Adrian (2019): Diagnosis and Treatment of Lyme Carditis: JACC Review Topic of the Week. In *Journal of the American College of Cardiology* 73 (6), pp. 717–726. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.035.
- Younger, David S. (2016): Epidemiology of Lyme Neuroborreliosis. In *Neurologic clinics* 34 (4), pp. 875–886. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.05.005.
- Zajkowska, Joanna; Czupryna, Piotr; Kuśmierczyk, Justyna; Ciemerych, Aleksandra; Ciemerych, Mariusz; Kondrusik, Maciej et al. (2007): Analiza postaci klinicznych neuroboreliozy wśród pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku w latach 2000–2005. In *Przegląd epidemiologiczny* 61 (1), pp. 59–65.
- Zajkowska, Joanna; Czupryna, Piotr; Pancewicz, Sławomir A.; Kondrusik, Maciej; Moniuszko, Anna (2011): Acrodermatitis chronica atrophicans. In *The Lancet Infectious Diseases* 11 (10), p. 800. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70121-3.
- Zandian, Anthony; Osiro, Stephen; Hudson, Ryan; Ali, Irfan M.; Matusz, Petru; Tubbs, Shane R.; Loukas, Marios (2014): The neurologist's dilemma: a comprehensive clinical review of Bell's palsy, with emphasis on current management trends. In *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 20, pp. 83–90. DOI: 10.12659/MSM.889876.
- Zanzani, Sergio A.; Rimoldi, Sara G.; Manfredi, MariaTeresa; Grande, Romualdo; Gazzonis, Alessia L.; Merli, Stefania et al. (2019): Lyme borreliosis incidence in Lombardy, Italy (2000-2015): Spatiotemporal analysis and environmental risk factors. In *Ticks and tick-borne diseases* 10 (6), p. 101257. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2019.07.001.

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p.: info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
Tiražas 20 egz.