



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika, Klinikinės medicinos institutas

Dawid Gudajtis, VI kursas, 6 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Laimo neuroboreliozės etiologija, patogenezė, klinikinis pasireiškimas,
diagnostika**

**Lyme Neuroborreliosis: Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation,
Diagnostics**

Darbo vadovė
Klinikos vadovė

Doc. Daiva Radzišauskienė
Prof. dr. Ligita Jančorienė

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas dawid.gudajtis@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1.	SANTRUMPOS.....	3
2.	SANTRAUKA.....	4
3.	SUMMARY	5
4.	ĮVADAS.....	6
5.	LITERATŪROS APŽVALGA.....	8
5.1	ETIOLOGIJA	8
5.1.1	Sukėlėjas	8
5.1.2	<i>Bbsl</i> vektoriai	9
5.1.3	Perdavimo mechanizmas	10
5.2	PATOGENEZĖ.....	10
5.2.1	Lipoproteinų svarba vengiant šeimininko imuninio atsako	11
5.2.2	Patekimas į CNS.....	11
5.2.3	Uždegimas ir kiti nervinės ląstelės pažeidimo mechanizmai.....	12
5.3	KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS	13
5.3.1	Ankstyvoji Laimo neuroboreliozė	14
5.3.2	Vėlyvoji Laimo neuroboreliozė.....	15
5.4	DIAGNOSTIKA	16
5.4.1	Bendrieji LB diagnostikos principai.....	16
5.4.2	LNB diagnostika.....	16
6.	TYRIMO METODAI.....	19
6.1	Tyrimo tipas	19
6.2	Imties sudarymas ir tiriamųjų įtraukimas	19
6.3	Tyrimo eiga	20
6.4	Statistinė analizė.....	20
7.	REZULTATAI	21
7.1	Pacientų demografiniai ir epidemiologiniai duomenys.....	21
7.2	Laimo boreliozės klinikinis pasireiškimas.....	22
7.3	Neuroboreliozė.....	22
7.4	Neuroboreliozės klinikinis pasireiškimas.....	24
7.5	Palyginimas tarp amžiaus grupių (< 60 m. ir ≥ 60 m) ir lyčių.....	26
7.6	Ankstyvąja LNB sergančiųjų laboratorinių tyrimų duomenys	29
7.7	Hospitalizacijos pradžia.....	30
7.8	Klinikiniai LB sindromai.....	31

8.	REZULTATŲ APTARIMAS	32
8.1	Sergančiųjų LNB demografiniai ir epidemiologiniai duomenys	32
8.2	LNB klinika	33
8.3	LNB diagnostika	34
8.4	LNB diagnostikos uždelsimas.....	36
8.5	LB klinikinių sindromų palyginimas.....	36
9.	IŠVADOS	37
10.	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	38
11.	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	38
12.	PRIEDAI.....	43

1. SANTRUMPOS

ACA – lėtinis atrofinis akrodermatitas (*acrodermatitis chronica atrophicans*)

AI – antikūnų indeksas

B. – *Borrelia*

B. burgdorferi ss – *Borrelia burgdorferi sensu stricto*

Bbsl – *Borrelia burgdorferi sensu lato*

CNS – centrinė nervų sistema

CRASP – *complement regulator– acquiring surface protein*

CRB – C reaktyvusis baltymas

CXCL – *C-X-C motif chemokine ligand*

EFNS - Europos neurologų draugijų federacija (*European Federation of Neurological Societies*)

EM – migruojančioji eritema (*erythema migrans*)

ENG – eritrocitų nusėdimo greitis

I. – *Ixodes*

IL – interleukinas

LA – Laimo artritas

LB – Laimo boreliozė

LNB – Laimo neuroboreliozė

n. facialis – veidinis nervas (*nervus facialis*)

Osp (OspA, OspB, OspC) – išorinio paviršiaus lipoproteinai (*outer surface proteins*)

PNS – periferinė nervų sistema

Th – T pagalbiniai limfocitai (*T helper cells*)

TNF- α – tumuro nekrozės faktorius alfa (*tumor necrosis factor alpha*)

Treg – T reguliaciniai limfocitai (*regulatory T cells*)

VlsE – *VMP-like sequence expressed*

2. SANTRAUKA

Darbo aktualumas ir pagrįstumas. Laimo boreliozė – tai daugiasisteminė infekcinė liga, kurią sukelia keletas *Borrelia burgdorferi sensu lato* kompleksui priskiriamų bakterijų rūšių. Atsižvelgiant į Europos šalių Laimo boreliozės epidemiologinius rodiklius, pastaraisiais metais stebimas ryškus sergamumo didėjimas. Viena iš boreliozės klinikinių formų – Laimo neuroboreliozė, kuri pasireiškia *Borrelia burgdorferi* pažeidus nervų sistemą. Kadangi liga dažnai palieka liekamuosius reiškinius, aktuali problema yra pavėluota diagnostika ir uždelsta gydymo pradžia. Todėl aktualu aktyviau diskutuoti apie įvairius Laimo neuroboreliozės klinikinius sindromus, epidemiologiją ir su diagnostika susijusius iššūkius. Be to, svarbu įsigilinti į ligos patogenezės mechanizmus ir *Borrelia burgdorferi* virulentiškumo veiksnius.

Darbo tikslas. Atlikti literatūros apžvalgą apie Laimo neuroboreliozės etiologiją, patogenezę, kliniką ir diagnostiką, bei įvertinti šios ligos epidemiologinius, klinikinius ir laboratorinius ypatumus tiriamojoje imtyje.

Tiriamieji ir metodai. Atliktas retrospektyvinis analitinis tyrimas, į kurį įtraukti 2010–2021 m. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Infekcinių ligų ir Neurologijos centruose hospitalizuoti pacientai dėl Laimo boreliozės. Tyrimo metu analizuoti pacientų demografiniai, klinikiniai, epidemiologiniai ir laboratoriniai tyrimų duomenys. Laimo neuroboreliozės diagnozė buvo nustatoma remiantis Europos neurologų draugijų federacijos (EFNS) parengtais diagnostiniais kriterijais. Pacientai, kuriems diagnozuota neuroboreliozė suskirstyti į amžiaus grupes (< 60 m. ir ≥ 60 m.) ir pagal lytį. Tarp šių grupių atliktas statistinis medicininių duomenų palyginimas.

Rezultatai. Į tyrimą įtraukti 170 pacientų, iš kurių 103/170 (60,6 %) diagnozuota Laimo neuroboreliozė. Šia liga sergančių asmenų amžiaus mediana buvo lygi 60 m. Ankstyvoji Laimo neuroboreliozė nustatyta 100/103 (97,1 %) pacientų, vėlyvoji – 3/103 (2,9 %). Dažniausiai stebėtas ankstyvosios neuroboreliozės klinikinis pasireiškimas buvo poliradikulitas (75/100 (75 %)), kiek rečiau – periferinė mimikos raumenų parėzė (53/100 (53 %)). Encefalitas ir mielitas diagnozuoti atitinkamai 9/100 (9 %) ir 2/100 (2 %) pacientų. Atlikus palyginimus tarp < 60 m. ir ≥ 60 m. amžiaus grupių, nustatyta, kad vyresniems pacientams statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė tik meningopoliradikulitas ($p = 0,013$), tuo tarpu jaunesniems – *n. facialis* neuropatija ($p = 0.044$).

Nustatyta, kad vyrams patikimai dažniau pasireiškė abipusė *n. facialis* neuropatija ($p = 0,006$), o moterims – tik meningopoliradikulitas ($p = 0,003$). Pacientai, kuriems pirmasis pasireiškė poliradikulitas, buvo hospitalizuojami statistiškai reikšmingai vėliau nei asmenys, kurių pirmoji LNB apraiška buvo periferinė mimikos raumenų parėzė ($p < 0.001$) arba encefalito/meningito požymiai ($p = 0.009$).

Išvados. Atlikto tyrimo rezultatai patvirtina, kad Laimo neuroboreliozė dažniausiai nustatoma vidutinio ir vyresnio amžiaus asmenims, o būdingiausias ligos klinikinis sindromas – meningopoliradikulitas. Neuroboreliozė sergančiųjų tarpe, moteris buvo vyresnės, dažniau sirgo gretutinėmis ligomis, dažniau joms nustatytas tik meningopoliradikulitas, vyrams – abipusė *n. facialis* neuropatija. Vyresni pacientai (≥ 60 m.) dažniau sirgo gretutinėmis ligomis, dažniau jiems nustatytas tik meningopoliradikulitas. Be to, vyresnio amžiaus pacientų grupėje nustatyta mažesnė pleocitozė bei ilgesnė hospitalizacijos trukmė. Jaunesniems asmenims (< 60 m.) dažniau pasireiškė *n. facialis* neuropatija. Nustatytas ryškus neuroboreliozės diagnostikos uždelsimas (20 d.).

Raktažodžiai: Laimo neuroboreliozė, *Borrelia burgdorferi*, patogenezė, klinika, diagnostika

3. SUMMARY

Relevance of the Thesis. Lyme disease is a multisystem infectious disease caused by several bacterial species belonging to the *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex. In recent years, epidemiological data from European countries have shown a noticeable increase in the incidence of Lyme disease. One clinical form of borreliosis is Lyme neuroborreliosis (LNB), which develops when *Borelia burgdorferi* affects the nervous system. Because the disease often leads to residual symptoms, delayed diagnosis and late initiation of treatment continue to pose important clinical challenges. For this reason, greater attention should be paid to the different clinical presentations of Lyme neuroborreliosis, its epidemiology, and the difficulties associated with accurate diagnosis. Furthermore, a better understanding of the pathogenic mechanisms of the disease and the virulence factors of *Borrelia burgdorferi* remains essential.

Objective. To conduct a literature review on the etiology, pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis of Lyme neuroborreliosis, and to evaluate the epidemiological, clinical, and laboratory characteristics of this disease in the study sample.

Subjects and Methods. A retrospective analytical study was conducted, including patients hospitalized with Lyme disease at the Center of Infectious diseases and the Center of Neurology of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos between 2010 and 2021. The study analyzed demographic, clinical, epidemiological, and laboratory data of patients. The diagnosis of Lyme neuroborreliosis was established according to the European Federation of Neurological Societies

(EFNS) diagnostic criteria. Patients diagnosed with neuroborreliosis were divided into two age groups (< 60 years and ≥ 60 years) and by sex. A statistical comparison of medical data was performed between these groups.

Results. 170 patients were included in the study, of whom 103/170 (60.6%) were diagnosed with Lyme neuroborreliosis. The median age of patients with this disease was 60 years. Early Lyme neuroborreliosis was diagnosed in 100/103 (97.1%) patients, and late Lyme neuroborreliosis in 3/103 (2.9%). The most common clinical manifestation of early neuroborreliosis was polyradiculitis (75/100 (75%)), followed by peripheral facial palsy (53/100 (53%)). Encephalitis was diagnosed in 9/100 (9%) cases, and myelitis in 2/100 (2%) cases. Comparison of the < 60 and ≥ 60 years age groups showed that meningopolyradiculitis alone was significantly more common in older patients ($p = 0.013$), whereas the facial nerve neuropathy was more common in younger patients ($p = 0.044$). It was found that bilateral facial neuropathy was significantly more common in men ($p = 0.006$), while women were more likely to present with meningopolyradiculitis alone ($p = 0.003$). Patients whose first manifestation of the disease was polyradiculitis, were admitted to the hospital significantly later than patients whose initial manifestation of LNB was peripheral facial palsy ($p < 0.001$) or signs of encephalitis/meningitis ($p = 0.009$).

Conclusions. The results of the study confirm that Lyme neuroborreliosis is most commonly diagnosed in middle-aged and older adults, and the most characteristic clinical syndrome of the disease is meningopolyradiculitis. Among patients with neuroborreliosis, women were older, had a higher prevalence of comorbidities, and were more frequently diagnosed with meningopolyradiculitis alone, while men were more often diagnosed with bilateral facial neuropathy. Older patients (≥ 60 years) were more likely to have comorbidities and were more frequently diagnosed with meningopolyradiculitis alone. In addition, lower pleocytosis and longer hospital stays were observed in the older patients group. Facial nerve neuropathy was more common in younger individuals (< 60 years). A significant delay (20 days) in diagnosing neuroborreliosis was observed.

Keywords: Lyme neuroborreliosis, *Borrelia burgdorferi*, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis

4. ĮVADAS

Laimo boreliozė (LB) tai dažniausia erkių platinama liga Europoje, kurią sukelia keletas *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*Bbsl*) kompleksui priskiriamų bakterijų rūšių (1). Užkratą žmogui perduoda infekuotos *Ixodes* genties erkės, plačiai paplitusios centrinėje Europoje, įskaitant Lietuvą (2,3). Tai daugiasisteminė infekcinė liga, skirstoma į tris stadijas. Pirmosios, ankstyvos lokalizuotos, stadijos būdingiausias klinikinis požymis, pasireiškiantis iki kelių savaičių po infekuotos erkės įsisiurbimo,

yra migruojančioji eritema. Tai dažniausia LB klinikinė forma, nustatoma apie 80 % sergančiųjų. Borelijoms išplitus organizme, ankstyvos diseminuotos stadijos metu galimi nervų sistemos, sąnarių bei širdies pažeidimai, kurie atitinkamai vadinami Laimo neuroborelioze, Laimo artritu bei Laimo karditu. Trečiajai, vėlyvajai stadijai, priskiriama vėlyvoji LNB, LA bei lėtinis atrofisinis akrodermatitas (ACA) (4,5).

Remiantis epidemiologiniais duomenimis Europoje kasmet registruojama vidutiniškai 132 000 LB atvejų. Nustatyta, kad 18-oje Europos šalių per paskutinius dvejus metus fiksuojamų LB atvejų skaičius vidutiniškai išaugo 36 %. Manoma, kad ateityje sergamumas šia liga dar labiau didės, kartu ir plečiantis rizikos grupėmis. Kaip viena iš priežasčių įvardijama sunkiai valdoma klimato kaita ir kylanti oro temperatūra, dėl ko erkės vis lengviau išgyvena naujose zonose, kuriose dar neseniai nebuvo aptinkamos (6). Dabar erkių keliamas pavojus tyko ne tik miškuose, laukuose, pievose, bet ir miestų žaliosiose zonose (3). Atsižvelgiant į didėjančią susirgimo riziką Lietuvoje, reikalingas tolimesnis visuomenės švietimas apie dažniausias LB klininkines formas.

Antra pagal dažnumą LB klinikinė forma Europoje (po EM) ir trečia JAV (po EM ir LA) yra LNB (5,7). Europoje LNB dažniausiai pasireiškia meningoradikulitu, kitaip dar vadinamu Bannwarth sindromu, kurio būdingiausias simptomas yra stiprus šaknelinio pobūdžio skausmas. Daliai pacientų išsivysto ir mimikos raumenų parėzė dėl *n. facialis* pažeidimo (8). Pažymėtina, kad JAV radikulitas nustatomas rečiau nei meningitas ar periferinė mimikos raumenų parėzė (7). Be minėtų simptomų, LNB gali pasireikšti įvairia neurologine simptomatika, o kai kuriais atvejais esant CNS pažeidimui sukelti sunkesnes būkles – encefalitą, mielitą ar smegenų vaskulitą.

Pažymėtina, kad Lietuvoje, endeminėje boreliozės zonoje, apie 18 % sveikų asmenų turi LB antikūnų (4). Tai apsunkina LB diagnostiką, bei didina hiperdiagnostikos riziką. LNB atveju, siekiant išvengti klaidingų diagnozių nustatymo ir perteklinio antibiotikų skyrimo, diagnozuojant ligą būtina remtis LNB diagnostiniais kriterijais (5). Esant klinikiniam LNB įtarimui, be serologinių tyrimų, reikalingas ir likvoro ištyrimas. Liga patvirtinama nustačius uždegiminius pokyčius smegenų skystyje bei įrodžius intratekalinę antikūnų gamybą (4,9).

Pastaraisiais metais vis daugėja tyrimų, kuriuose nagrinėjami LNB klinikiniai, epidemiologiniai ir diagnostiniai ypatumai. Tyrėjai akcentuoja diagnostikos ir gydymo uždelimo problemą, kuri išlieka reikšminga klinikinėje praktikoje. Tyrimų duomenimis laikas nuo pirmųjų neurologinių simptomų pasireiškimo iki galutinės diagnozės nustatymo neretai trunka net kelias savaites, o tai gali turėti įtakos ligos baigtims, įskaitant padidėjusią liekamųjų reiškinių riziką (10).

Darbo tikslas: Atlikti literatūros apžvalgą apie Laimo neuroboreliozės etiologiją, patogenezę, kliniką ir diagnostiką bei įvertinti šios ligos epidemiologinius, klinikinius ir laboratorinius ypatumus tiriamojoje imtyje.

Darbo uždaviniai:

1. Apžvelgti mokslinę literatūrą ir aprašyti Laimo neuroboreliozės etiologiją, patogenezę, klinikinį pasireiškimą ir diagnostiką.
2. Išnagrinėti 2010–2021 m. Santaros klinikų Infekcinių ligų ir Neurologijos centruose hospitalizuotų asmenų dėl LNB epidemiologinius, klinikinius bei laboratorinių tyrimų duomenis.
3. Nustatyti sergančiųjų Laimo neuroborelioze epidemiologinių, klinikinių bei laboratorinių tyrimų duomenų skirtumus tarp lyčių bei ≥ 60 m. ir < 60 m. amžiaus grupių.

5. LITERATŪROS APŽVALGA

Mokslinės literatūros paieška atlikta „PubMed“ ir „UpToDate“ medicinos duomenų bazėse. Naudoti šie raktažodžiai bei jų deriniai: „Lyme disease“, „neuroborreliosis“, „etiology“, „pathogenesis“, „clinical manifestation“, „diagnosis“. Dauguma atrinktų straipsnių publikuoti 2016–2026 metais. Taip pat remtasi Lietuvos infektologų draugijos 2024 m. parengtomis „Laimo boreliozės diagnostikos ir gydymo metodinėmis rekomendacijomis“.

Įtraukimo kriterijai: publikacijos parašytos anglų bei lietuvių kalbomis, originalūs tyrimai, apžvalginiai straipsniai, diagnostikos ir gydymo gairės.

Atmetimo kriterijai: pavieniai klinikiniai atvejai (išskyrus klinikinius atvejus su literatūros apžvalga), straipsniai parašyti kitomis kalbomis.

5.1 ETIOLOGIJA

5.1.1 Sukėlėjas

Bbsl kompleksui priskiriamos kelios žmogui patogeniškos bakterijų genorūšys: *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi ss*, *B. bavariensis*, *B. mayonii* ir *B. spielmanii* (1). Skirtinguose pasaulio regionuose jų paplitimas nevienodas, o už daugumą sukeltamų LB atvejų visame pasaulyje atsako trys pirmosios. Europoje plačiai paplitusios dvi iš jų - *B. garinii* ir *B. afzelii*, rečiau aptinkamos *B. burgdorferi ss.*, *B. bavariensis* ir *B. spielmanii*. Tuo tarpu didžiojoje Šiaurės Amerikos dalyje vienintelė LB sukelėja yra *B. burgdorferi ss*, išskyrus JAV Vidurio Vakarų regioną, kur aptinkama ir *B. mayonii* (11,12). Manoma, kad LB klinikinė įvairovė susijusi su skirtingu genorūšių organotropizmu. Pavyzdžiui JAV, kur dominuoja *B. burgdorferi ss*, esant negydytai EM, maždaug 60 % pacientų gali išsivystyti LA. Tuo tarpu Europoje, kur plačiai paplitusios *B. garinii* ir *B. afzelii*, o *B. burgdorferi ss* aptinkama žymiai rečiau (12,13), sąnarių pažeidimas nustatomas tik apie 5 % LB atvejų (14). Be to, Europoje

dažniausia ankstyvosios diseminuotos LB stadijos klinikinė išraiška yra LNB, kuri siejama su *B. garini*, nes būtent ši genorūšis dažniausiai išskiriama iš sergančiųjų likvoro ir odos mėginių (8). Literatūroje kaip viena iš LNB sukėlėjų įvardijama ir *B. bavariensis* (12). Europoje LNB kartais sukelia *B. burgdorferi* ss ir *B. afzelii*, kuri labiau linkusi sukelti odos infekcijas – EM, ACA ir limfocitomą (13).

B. burgdorferi ilgis svyruoja nuo 20 iki 30 μm , o plotis nuo 0.2 iki 0.3 μm (15). Tai gramneigiamos bakterijos, kurių išorinėje membranoje nėra lipopolisacharidų, tačiau vietoje jų aptinkami išorinio paviršiaus lipoproteinai (16). Borelijų ląstelės apvalkalas sudarytas iš išorinio bei vidinio (citoplazminės membranos) fosfolipidinių sluoksnių, ir periplazminėje erdveje, tarp dviejų lipidinių membranų, esančių žiuželių ir peptidoglikano sluoksnio. Peptidoglikano sluoksnis, citoplazminė membrana ir citoplazma sudaro protoplazminio cilindro kompleksą prie kurio abiejuose galuose (subterminaliai) prisitvirtina periplazminių žiuželių filamentai (15,17). Periplazminių žiuželių dėka borelija gali veiksmingai judėti, o jų struktūra panaši į kitų bakterijų žiuželius. Be to, protoplazminio cilindro ir vidinių periplazminių žiuželių tarpusavio sąveika nulemia spirališkai lenktą borelijos formą (18).

Borelijos genomą sudarytas iš vienos 1 Mb linjinės chromosomos ir keliolika mažesnių linjinių bei žiedinių plazmidžių (16). Linjinėje chromosomoje esantys genai daugiausiai koduoja baltymus atsakingus už pagrindines ląstelės gyvybinės ir metabolinės funkcijas, tuo tarpu plazmidėse aptinkami genai koduojantys lipoproteinus, kurie svarbūs bakterijos išgyvenimui erkėje ir šeimininko organizme (19).

Išorinio paviršiaus baltymus galima suskirstyti į dvi stambias grupes: išorinio paviršiaus lipoproteinus (angl. *outer surface proteins*) ir integralinius išorinės membranos baltymus (angl. *outer membrane proteins*). Plazmidžių koduojami išorinio paviršiaus lipoproteinai laikomi svarbiais virulentiškumo veiksniais, nes atsako už bakterijos adheziją prie šeimininko ląstelių ir gebėjimą išvengti imuninio atsako. Be to, borelija skirtingai ekspresuoja išorinio paviršiaus lipoproteinus, priklausomai nuo erkės enzootinio ciklo ar infekcijos etapo. Pavyzdžiui, OspA svarbus erkės kolonizacijos procese, OspC ekspresija didėja erkės maitinimosi metu ir išlieka pradinėse infekcijos stadijose, o dėl VlsE antigeninės variacijos bakterija išvengia šeimininko imuninio atsako (19–21).

5.1.2 *Bbsl* vektoriai

Borelijas platina *Ixodes ricinus* kompleksui priskiriamos erkės: *I. ricinus*, *I. persulcatus*, *I. pacificus* ir *I. scapularis*. Europos žemyne pagrindinis boreliozės vektorius yra *I. ricinus* erkė, tačiau kai kuriuose regionuose aptinkama ir *I. persulcatus*. JAV Vakarų pakrantėje boreliozės sukėlėjus perneša *I. pacificus*, o likusiose JAV teritorijose plačiai paplitusi *I. scapularis* (16). Paminėtina, kad Lietuvoje pagrindinis LB vektorius yra *I. ricinus* erkė (3).

Tyrimo duomenimis Europoje 1999-2022 m. *I. ricinus* nimfų užsikrėtimo dažnis *B. burgdorferi s.l.* komplekso bakterijomis siekė apie 11 %. Didžiausias NIP rodiklis (angl. *nyphal infection prevalence*) fiksuotas Rytų Europoje ir siekė daugiau nei 27 %, o dažniausiai aptinkami genotipai buvo *B. afzelii* (NIP 4,7 %) ir *B. garinii* (NIP 1,9 %) (2). Lietuvoje, ankstesnių tyrimų duomenimis, erkių infekuotumas *B. burgdorferi s.l.* siekė 7–13% (3).

B. burgdorferi plitimas yra glaudžiai susijęs su erkių gyvenimo ciklu, kuris susideda iš keturių vystymosi stadijų: kiaušinėlio, lervos, nimfos ir suaugusios erkės. Kiekvienoje stadijoje, išskyrus kiaušinėlį, erkė maitinasi vieną kartą gyvūno ar žmogaus krauju. *B. burgdorferi s.l.* tarpiniu šeimininku yra smulkūs žinduoliai (pelės, pelėnai, kirstukai) ir paukščiai, todėl iš kiaušinėlio išsiritusios neinfekuotos lervos, maitindamosi šių gyvūnų krauju, gali užsikrėsti borelijomis. Lerva, pasimaitinusi apsikrėtusio žinduolio krauju, virsta infekuota nimfa. Neapsikrėtusios nimfos borelijomis gali užsikrėsti pakartotinai, mintant gyvūno krauju (16,22). Paminėtina, kad žmogus, kuris yra atsitiktinis šeimininkas, dažniausiai užsikrečia borelijomis nuo nimfų, kurios dėl savo mažos formos yra sunkiai pastebimos, skirtingai nei suaugusios erkės (1).

5.1.3 Perdavimo mechanizmas

Borelijos patekusios į erkės kūną kolonizuoja jų žarnyną. Kolonizacijos ir adhezijos procesuose be galo svarbus *B. burgdorferi* išorinio paviršiaus lipoproteinas – OspA, kurio receptoriai TROSPA randamas ant erkės žarnyno epitelio ląstelių. Specifinė sąveika tarp šių dviejų baltymų leidžia spirochetai įsitvirtinti erkės žarnyne. Tačiau erkės maitinimosi metu, kai pakyla jos kūno temperatūra, borelija keičia savo paviršinių baltymų ekspresiją – OspA sintezė sumažėja, o padidėja OspC baltymo raiška, kuris reikšmingas borelijų migracijai į erkės seilių liaukas. Erkė kartu su seilėmis išskiria eilę baltymų, kurie palengvina spirochetų perdavimą (16,22). Kaip pavyzdys – Salp15 (*I. scapularis*) ir jo homologas Iricl (*I. ricinus*). Įrodyta, jog *in vitro* sąlygomis Salp15 tiesiogiai prisijungia prie OspC, esančio bakterijos paviršiuje ir apsaugo spirochetą nuo šeimininko antikūnų sukeltos eliminacijos. Kiti baltymai esantys erkės seilėse taip pat atsako už įvairius šeimininko imuniteto slopinimo mechanizmus (22,23). Paminėtina, kad kuo ilgiau erkė maitinasi krauju, tuo didesnė borelioze sukėlėjų perdavimo rizika žmogui (9).

5.2 PATOGENEZĖ

B. burgdorferi pasidauginus odoje, erkės įsiurbimo vietoje pasireiškia besiplečiantis, apvalios formos odos bėrimas, vadinamas migruojančia eritema (EM). Į patekusį patogeną sureaguoja šeimininko imuninės sistemos ląstelės, kurios atplūsta į pažeidimo vietą. Histologiškai EM vietoje stebimi T limfocitai, dendritinės ląstelės, makrofagai, rečiau neutrofilai, plazminės bei putliosios ląstelės. Iš erkės įkandimo vietos, borelija gali migruoti į kitus organus ar audinius (24).

5.2.1 Lipoproteinų svarba vengiant šeimininko imuninio atsako

Galima išskirti kelis esminius mechanizmus, kaip lipoproteinų pagalba bakterija sugeba išvengti tiek įgimto, tiek įgyto šeimininko imuninio atsako.

Visų pirma spirocheta sugeba slopinti šeimininko komplemento sistemą naudojant CRASP šeimai priskiriamus lipoproteinus, BBK32, OspC ir eilę kitų baltymų. Šie išorinio paviršiaus lipoproteinai skirtingais mechanizmais slopina šeimininko komplemento sistemą. Pavyzdžiui, CRASP baltymai, kurie prijungia komplemento sistemą slopinančius reguliatorius (H faktorių ir FHL–1) bakterijos paviršiuje, dėl ko *B. burgdorferi* apsisaugo nuo ankstyvos eliminacijos. Kitas iš galimų mechanizmų yra tiesioginis lipoproteino prisijungimas prie komplemento baltymų, tuo pačiu ribojant jų aktyvumą, pvz. BBK32 baltymo, esančio spirochetos paviršiuje sąveika su C1 kompleksu, slopina klasikinio kelio aktyvaciją (19,25).

Sekantis mechanizmas yra susijęs su bakterijos gebėjimu selektyviai ekspresuoti paviršinius lipoproteinus. Patekus į žinduolio organizmą, spirocheta prisitaiko prie naujos aplinkos, keisdama išorinių baltymų raišką. Dar erkės maitinimosi metu, *B. burgdorferi* esanti parazito žarnyne, padidina OspC baltymo raišką, kuris pradinėse infekcijos stadijose atlieka esminį vaidmenį adhezijos ir imunosupresijos procesuose (19,22). Vėliau jo ekspresija ryškiai sumažėja dėl prieš šį baltymą nukreiptų, greitai besiformuojančių antikūnų (19). Taip pat besivystant infekcijai nebeekspresuojamas OspA baltymas. Tyrimuose *in vitro* įrodyta, jog OspA baltymo ekspresija susijusi su neutrofilų aktyvacija ir uždegiminių citokinų sekrecija (26).

Vienas svarbiausių šeimininko humoralinio imuniteto vengimo mechanizmų yra susijęs su VlsE baltymo antigenine variacija. Šio lipoproteino raiška padidėja baigiantis pradinei infekcijos stadijai. Vykstant tęstiniam genų konversijos procesui *vls* lokuse, bakterijos išoriniame paviršiuje ekspresuojamas baltymas su nuolat kintančiomis epitopų sritimis. Dėl nuolatinės antigeninės kaitos, B limfocitų pagaminti specifiniai antikūnai nesugeba prisijungti prie VlsE baltymo, o tai nulemia tolimesnių bakterijos eliminacijos mechanizmų nuslopinimą (19,22,25).

Ne ką mažiau reikšmingi lipoproteinai, atsakingi už bakterijos adheziją prie šeimininko ląstelių ar ekstraląstelinės terpės komponentų, tokių kaip fibronektinas ar dekorinas. Būtent į ekstraląstelinę tarpę pasitraukusi bakterija išvengia susidūrimo su kraujyje cirkuliuojančiais leukocitais (26).

5.2.2 Patekimas į CNS

Daug LNB patogenezės aspektų nėra galutinai išaiškintų. Vienas jų – koku keliu *B. burgdorferi* iš erkės įkandimo vietos odoje pasiekia CNS. Tyrimuose nurodomi du galimi plitimo būdai: krauju ir periferinių nervų skaidulomis. Kaip ir daugelis kitų bakterijų, *B. burgdorferi* organus ar CNS tikėtinais pasiekia hematogeniniu keliu, tačiau vis dar nėra pilnai išaiškintas spirochetos praėjimo pro hemoencefalinį barjerą mechanizmas (26). Spirochetai suaktyvinus šeimininko proteazes, galimas

lokalus kraujo–smegenų barjero jungčių pažeidimas, todėl tikėtina, kad bakterija į CNS patenka pro tarpus tarp endotelio ląstelių (27). Naujame eksperimentiniame tyrime su 3D kraujo–smegenų barjero organoidais *in vitro* nustatyta, kad *B. burgdorferi* gali sukelti ir difuzinį endotelio ląstelių jungčių sutrikimą, dėl ko pažeidžiamas visas barjero struktūrinis vientisumas. Visgi šiame tyrime mechanizmai, lemiantys minėtus pokyčius, nebuvo ištirti, todėl neaišku kaip bakterija įveikė kraujo–smegenų barjerą (28). Kitų autorių teigimu galimas spirochetų judėjimas ir pro pačias endotelio ląsteles (26)

Manoma, kad borelijos į CNS gali patekti ir periferinių nervų skaidulomis. Ogrinc ir kt. tyrėjai pateikė esmines įžvalgas, kodėl toks plitimo kelias yra galimas. Į tyrimą buvo įtraukti 112 sergančiųjų Bannwarth sindromu (pirmoji grupė) ir daugiau nei 12 tūkstančių asmenų, kuriems pasireiškė EM be neurologinių simptomų (antroji grupė). Nustatyta, kad pirmoje pacientų grupėje EM statistiškai reikšmingai dažniau stebėta galvos/kaklo ir liemens srityse, kurios pasak autorių yra anatomicai arčiau CNS, lyginant su antrąja grupe, kuriai EM dažniau nustatyta apatinių galūnių srityse. Tyrėjų teigimu, erkės įkandimai liemens ir viršutinių kūno dalių srityse galimai yra susiję su didesne CNS pažeidimo tikimybe. Sekantis pastebėjimas – beveik 80 % pacientų sergančių Bannwarth sindromu, radikulito sukeltas skausmas atsirado toje pačioje dermatomoje, kur nustatyta EM. Autorių nuomone, toks sutapimas nėra atsitiktinis, o gali būti paaiškintas borelijų plitimu nervų skaidulomis iki nugaros smegenų, sukeliant šaknelių uždegimą ir skausmą. Atsižvelgiant į šiuos rezultatus, tyrėjai daro prielaidą, kad Bannwarth sindromo atveju borelijos galimai į CNS patenka plisdamos periferiniais nervais (29).

5.2.3 Uždegimas ir kiti nervinės ląstelės pažeidimo mechanizmai

Įgimto imuniteto ląstelės atpažįsta į CNS patekusį patogeną ir pradeda sekretuoti uždegiminius citokinus, tokius kaip IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF- α ir chemokinus, skatinančius kitų imuninių ląstelių migraciją į uždegimo vietą (26,30). T limfocitų pritraukimas reguliuojamas tokių chemokinų kaip CXCL9 ir CXCL10, tuo tarpu už B limfocitų judėjimą uždegiminio židinio link atsako CXCL12 ir CXCL13. Būtent šių chemokinų padidėjusios koncentracijos nustatytos pacientų, sergančių meningoradikulitu, smegenų skystyje (31). Imuninėse reakcijose dalyvauja pagrindinės CD4⁺ T ląstelių subpopuliacijos, įskaitant Th1, Th2, Th9, Th17 ir Treg. Infekcijos pradžioje CNS vyrauja Th1 tipo imuninis atsakas, tačiau su laiku gali išsivystyti ir Th2 tipo atsakas (30). Be minėtų T ląstelių, į CNS pritraukiami ir B limfocitai, kurie diferencijuojasi į plazmines ląsteles, gaminančias antikūnus (26). Pažymėtina, kad LNB sergančiųjų likvoro B limfocitų kiekiai būna didesni nei daugelio kitų CNS infekcijų atveju (30).

Į uždegiminį procesą įtraukiami specializuoti CNS makrofagai – mikroglijos ląstelės, atsakingos už fagocitozę ir antigeno prezentaciją. Jų vaidmuo LNB patogenezėje akcentuojamas pastarųjų metų

eksperimentiniuose tyrimuose. Pastebėta, kad suaktyvintos gyvūninės kilmės mikroglijos ląstelės padidina TLR receptorių (angl. *Toll-like receptors*) raišką ir uždegiminių mediatorių sekreciją. Be to, tyrime su pirminėmis žmogaus mikroglijos ląstelėmis stebėtas stiprus uždegiminis atsakas į negyvas *B. burgdorferi* bakterijas ir jų antigeninius komponentus. Autorių nuomone, net po gydymo antibiotikais išlikusios bakterijų liekanos gali prisidėti prie uždegimo palaikymo CNS (32). Inkubuojant rhesus beždžionės glijos ląstelių kultūras su *B. burgdorferi* bakterijomis parodyta, jog suaktyvinami ir astrocitai, kurie taip pat sekretuoja uždegiminius mediatorius. Kiek mažiau citokinų ir chemokinų išskiria ir oligodendrocitai (33).

Siekiant išsiaiškinti uždegiminio atsako vaidmenį LNB patogenezėje, Ramesh ir kt. atliko eksperimentinį tyrimą su rhesus beždžionėmis, kurioms intratekaliai suleista *B. burgdorferi* bakterijų. Vėliau dalis gyvūnų buvo gydoma deksametazonu arba meloksikamu, o dar kita dalis negavo jokių priešuždegiminių vaistų. Dviejose paskutinėse grupėse (gydyti meloksikamu ir negydyti jokių vaistų) stebėti histopatologiniai uždegiminiai pokyčiai nugaros šaknelių mazguose kartu su išreikšta nervinių ir satelitinių glijos ląstelių apoptoze. Minėti pokyčiai neaptikti gyvūnams gydytiems deksametazonu, nors gyvybingos borelijos išliko visose trijose grupėse. Tokie rezultatai leidžia manyti, kad šeimininko uždegiminė reakcija LNB patogenezėje yra be galo svarbus veiksnys, kuris galimai nulemia neuronų bei glijos ląstelių pažeidimą, o galiausiai ir jų apoptozę. Be to, uždegiminiai pokyčiai nustatyti kietajame ir minkštuosiuose smegenų dangaluose, nugaros smegenyse, galviniuose nervuose bei smegenų kamieno. Tokie rezultatai parodo, kad LNB metu pažeidžiamos įvairios centrinės ir periferinės nervų sistemos struktūros, o tai tiesiogiai siejasi su tuo, kokia klinicine simptomatika pasireikš liga (34).

Be uždegiminių mediatorių neurotoksinio poveikio, Rupprecht ir kt. siūlo kitus galimus nervinės ląstelės pažeidimo mechanizmus. Autorių teigimu, borelija gali tiesiogiai prikibti prie neuronų ar glijos ląstelių per OspA baltymą, kuris pakartotinai ekspresuojamas bakterijai patekus į smegenų skystį. Būtent šis lipoproteinas gali sukelti neuronų apoptozę. Be to, neuronų pažeidimas galimai įvyksta ir dėl molekulinės mimikrijos, kai dėl struktūrinių šeimininko nervinių ląstelių ir *B. burgdorferi* antigenų panašumo susidaro antikūnai, kurie kryžmiškai reaguoja su neuronų antigenais (26).

5.3 KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS

Neurologiniai simptomai įprastai pasireiškia per kelias savaites po *B. burgdorferi* patekimo į žmogaus organizmą. Ši liga pasireiškia įvairia neurologine simptomatika, nes *B. burgdorferi* gali pažeisti tiek centrinę, tiek periferinę nervų sistemas.

Atsižvelgiant į neurologinių simptomų trukmę, LNB skirstoma į ankstyvąją ir vėlyvąją. Daugiau nei 95 % LNB atvejų nustatoma ankstyvoje diseminuotoje stadijoje (35).

5.3.1 Ankstyvoji Laimo neuroboreliozė

Radikulitas kartu su limfocitine pleocitoze smegenų skystyje ir neretai galvinio nervo pareze apibūdinamas kaip Bannwarth sindromas (meningoradikulitas), kuris Europoje yra dažniausia ankstyvosios LNB išraiška suaugusiųjų tarpe. Būdingiausias sindromo simptomas – radikulito sukeltas skausmas, kurio greta apie 60 % atvejų pasireiškia ir galvinio nervo pažeidimas, dažniausiai *n. facialis* (8,9).

Radikulito sukeltas skausmas pasireiškia per kelias savaites po erkės įsisiurbimo, dažniausiai liemens srityje. Tai aštraus, duriančio, gręžiančio pobūdžio skausmas, galintis plisti į galūnes, nepraeinantis nuo analgetikų ir stiprėjantis nakties metu, dėl to pacientai labai dažnai skundžiasi sutrikusiu miegu. Tai patvirtina Naudion ir kt. atliktas tyrimas, kuriame 27 % pacientų, sergančių LNB, pasireiškė analgetikams atsparumas skausmas, o 22 % skundėsi nakties metu paūmėjančiu skausmu (36). Po kurio laiko skausmo paveiktoje vietoje gali išsivystyti neurologinės komplikacijos, įskaitant jutimų (pvz. hiperestezija, dizestezija) ar motorikos (asimetrinės parėzės) sutrikimus (5). Intensyvus, nenumalšinamas skausmas lydimas miego sutrikimų turėtų kelti klinikinį LNB įtarimą. Ogrinc ir kt. tyrimo duomenimis pacientams, kuriems buvo įtarta LNB remiantis naujai atsiradusiu radikulito sukeltu skausmu, nustatyta 6 kartus didesnė tikimybė diagnozuoti patvirtintą LNB, lyginant su asmenų grupe, kuriai pasireiškė tik galvinio nervo parėzė arba EM su kitais neurologiniais simptomais (37).

Daugiau nei trečdaliui pacientų, sergančių LNB, išryškėja periferinė mimikos raumenų parėzė dėl *n. facialis* pažeidimo (14). Iš galvinių nervų būtent jis pažeidžiamas dažniausiai (> 90 %), žymiai rečiau *n. abducens*, *n. oculomotorius*, *n. trigeminus* ir kt. (išskyrus *n. olfactorius*). Esant meningoradikulitui, periferinė mimikos raumenų parėzė dėl *n. facialis* pažeidimo įprastai pasireiškia po 1–4 sav. nuo šaknelinio skausmo pradžios (5). Be to, gali būti pažeistas daugiau nei vienas nervas, įskaitant abipusį *n. facialis* pažeidimą (38). Ogrinc ir kt. atliktame tyrime nustatyta, kad pacientams sergantiems Bannwarth sindromu, šis pažeidimas sudarė apie 11 % visų *n. facialis* pažeidimų atvejų (8).

Pacientai sergantys Bannwarth sindromu papildomai gali skųstis raumenų skausmu, jutimų pokyčiais, pablogėjusiu dėmesiu ir atmintimi, galvos skausmu, nuovargiu, rečiau pykinimu ir vėmimu. Penktadaliui pacientų stebimi meningito simptomai, tačiau febrilus karščiavimas (> 38°C) nebūdingas. Neurologinio ištyrimo metu nustatomi objektyvūs motorikos ir jutimų sutrikimai (8).

Daliai pacientų vienintelis LNB klinikinis požymis gali būti vienpusė/abipusė galvinio nervo neuropatija (dažniausiai *n. facialis*) derinyje su besimptominiu limfocitiniu meningitu. Dažniausi klinikiniai simptomai yra veido raumenų nusilpimas arba paralyžius, skonio jutimų sutrikimai, ausies bei akies skausmai, padidėjęs jautrumas garsui ir ašarojimas (5). Taip pat LNB metu gali išsivystyti tik limfocitinis meningitas, kuris Europoje dažniau aptinkamas vaikų populiacijoje (9,39). LNB

sukeltam meningitui būdingas lengvas galvos skausmas, įprastai be vėmimo, pykinimo ar karščiavimo (5). Be minėtų klinikinių LNB sindromų, kartais nustatomas mononeuritas ar pleksitas kartu su besimptomiu limfocitiniu meningitu (35).

Ankstyvoje stadijoje retais atvejais išsivysto CNS pažeidimas, kuris kliniškai pasireiškia encefalitu, mielitu arba šių sindromų deriniu. Išskirtinai retas smegenų vaskulitas.

Mielitas tai nugaros smegenų uždegimas, kuriam būdingi motorikos ir jutimų sutrikimai, lydimi sisteminių infekcijos požymių, tokių kaip karščiavimas, galvos skausmas ar mialgija. Kokia neurologinė simptomatika pasireiškė sindromas priklauso nuo to, kuriame lygyje įvyksta nugaros smegenų pažeidimas. Iš objektyvių motorikos sutrikimo požymių nustatomi sausgyslinių refleksų pokyčiai, ataksija, eisenos sutrikimai, progresuojantis galūnių silpnumas, sunkesniais atvejais paraparezė arba tetraparezė, dubens organų disfunkcija. Būdingos parastezijos, dizestezijos (40).

Encefalitas nustatomas apie 3 % sergančiųjų LNB. Hudasch ir kt. apžvelgė 7 LNB encefalito klinikinius atvejus. Kiekvienam pacientui encefalitas pasireiškė skirtingai: demencija, delyru, tremoru su judėjimo sutrikimais, traukuliais, parkinsonizmu ar frontalinės skilties sindromo požymiais. Šio tyrimo duomenys parodo, jog *B. burgdorferi* sukeltam encefalitui būdinga įvairi neurologinė simptomatika, nuo kognityvinių iki motorinių sutrikimų. Paminėtina ir tai, kad pasireiškus encefalito požymiams visais atvejais stebėti ir LNB būdingi simptomai, tokie kaip radikulitas ar periferinė mimikos raumenų parėzė (41). Kitame tyrime, tarp 45 pacientų, kuriems diagnozuotas LNB sukeltas encefalitas dažniausi simptomai buvo sumišimas, asmenybės pokyčiai, atminties sutrikimai, rečiau dizartrija, ataksija, traukuliai ir haliucinacijos (42).

5.3.2 Vėlyvoji Laimo neuroboreliozė

Lėtinio encefalomyelito metu pažeidžiama CNS. Šis retas LNB klinikinis sindromas gali pasireikšti nespecifine simptomatika: galvos skausmu, raumenų nykimu, parastezijomis, silpnumu. Iš objektyvių neurologinių požymių dažniausiai stebimi eisenos sutrikimai (ataksija), kurie nustatomi apie 3/4 pacientų. Vyrauja mielitui būdinga simptomatika: spazminės paraparezės ar tetraparezės kartu su dubens organų disfunkcija. Be to, apie pusę pacientų stebimi smegenų kamieno pažeidimo požymiai, tokie kaip diplopija ir dizartija. Kognityvinių funkcijų sutrikimai nustatomi trečdaliui pacientų (14,43).

Sekantis išskirtinai retas LNB klinikinis sindromas tai galvos smegenų vaskulitas, kuris kliniškai gali pasireikšti insultu ar trumpalaikiu išeminiu priepuoliu (TIA). Garkowski ir kt. apžvelgė 88 atvejus, kuriems LNB pasireiškė smegenų kraujotakos sutrikimais. Iš cerebrovaskulinių įvykių dažniausiai šiems pacientams išsivystė išeminis insultas (76 %), o antroje vietoje – TIA (11 %). Tyrėjai priėjo išvadą, kad 40 % atvejų cerebrovaskulinis įvykis buvo pirmasis klinikinis LNB pasireiškimas. Tai svarbi informacija klinikistams, kad LNB eiga gali būti netipinė, todėl autoriai akcentuoja, kad LNB

svarbu įtraukti į diferencinę diagnostiką, išsivysčius vaskulitui ir neaiškos kilmės daugybiniais išeminiais smegenų židiniams (44).

5.4 DIAGNOSTIKA

5.4.1 Bendrieji LB diagnostikos principai

LB diagnostika kelia nemažai iššūkių. Apie 20–30 % atvejų nepasireiškia migruojančioji eritema, o kai kada bėrimas gali išlikti nepastebėtas, tuo pačiu ir negydytas, todėl liga gali būti nediagnozuota arba nustatyta pavėluotai (45). Visgi 70–80 % atvejų ankstyvoje ligos stadijoje pasireiškia migruojančioji eritema, kurios nustatymas leidžia kliniškai diagnozuoti ankstyvąją lokalizuotą Laimo boreliozę. Tokiais atvejais serologiniai tyrimai nerekomenduojami, o diagnozė grindžiama diagnostiniais migruojančiosios eritemos kriterijais. Pasireiškus EM negalima pasikliauti serologiniais tyrimais, nes daugeliu atvejų specifinis imuninis atsakas būna dar neišsivystęs, dėl to rezultatai dažnai klaidingai neigiami (4,45). Šioje stadijoje serologinių tyrimų jautrumas itin mažas, siekiantis mažiau nei 40 % (45). Negydyta EM gali progresuoti į ankstyvąją diseminuotą ligos stadiją, kurios metu galimas nervų sistemos pažeidimas. Svarbu LB diagnozuoti ankstyvoje lokalizuotoje stadijoje ir paskirti antibakterinį gydymą, siekiant sustabdyti ligos progresavimą.

Visais kitais atvejais (išskyrus EM), kai pacientui pasireiškia būdingi LB klinikiniai požymiai, diagnozės patvirtinimui reikia atlikti serologinius tyrimus. Siekiant nustatyti IgM ir IgG antikūnus prieš *B. burgdorferi* antigenus kraujo serume, pirmiausiai atliekamas imunofermentinės analizės testas ELISA. Gavus abejotiną arba teigiamą tyrimo rezultatą, toliau atliekamas antro etapo tyrimas – *Western blot*, kurio teigiamas rezultatas patvirtina LB diagnozę, esant būdingai klinikinei simptomatikai. Paminėtina, kad imunobloto IgM tyrimas atliekamas tik tuo atveju, jei simptomai vargina iki 30 d., o jei ilgiau, atliekamas tik IgG. Pirmame etape gavus neigiamą atsakymą tolimesnė serologinė diagnostika nebeatliekama (4,45).

5.4.2 LNB diagnostika

Esant klinikiniam LNB įtarimui, įprastu atveju pirmiausiai atliekami serologiniai tyrimai. Tačiau labai svarbu tinkamai interpretuoti šio tyrimo rezultatus ir suprasti jo apribojimus. Visų pirma dėl riboto jautrumo ankstyvoje ligos stadijoje, galimi klaidingai neigiami serologinių tyrimų rezultatai. Literatūroje nurodoma, kad labai ankstyvoje LNB stadijoje, kai neurologiniai simptomai pasireiškia iki 6 sav. po erkės įkandimo, serologinių tyrimų jautrumas taikant ELISA metodą siekia apie 67–85 %, tuo tarpu, jei simptomai trunka nuo 6 sav. iki 6 mėn. jautrumas išauga iki 90–99 % (46). Tai reikštų, kad dalis LNB sergančių pacientų pirminės apžiūros metu gali būti seronegatyvūs, o remiantis vien neigiama serologija negalima patikimai atmesti ankstyvosios LNB. Tai parodo Naudion ir kt. atliktas tyrimas, kuriame serumo antikūnų neaptikta 8 % pacientų, tačiau atlikus juosmeninę punkciją

nustatyta smegenų skysčio citozė bei patologinis AI (36). Be to, serologiniai tyrimai turi ir kitų ribotumų. IgM ir/ar IgG antikūnai išlieka mėnesius ar metus net po sėkmingo gydymo, todėl serologiniai tyrimai negali būti naudojami LNB aktyvumui ar gydomajam efektui vertinti. Pavyzdžiui, A. Marit Solheim ir bendraautorių atliktame tyrime nustatyta, kad praėjus vieneriems metams po gydymo kurso, 35 % pacientų turėjo teigiamus IgM, o 74 % - teigiamus IgG antikūnus (47). Be to, specifiniai antikūnai gali būti nustatomi ne tik išgydytiems pacientams, tačiau ir praeityje užsikrėtusiems *B. burgdorferi*, kuriems boreliozės požymių nestebėta (besimptomė infekcija). Tokiems asmenims susirgus kita liga, pasireiškiančia neurologine simptomatika, ir kartu aptikus antikūnus, kyla rizika šį pasireiškimą klaidingai interpretuoti kaip LNB. (4). Apibendrinant, tokie duomenys parodo, kad remiantis vien serologiniais tyrimais neįmanoma patikimai atmesti arba nustatyti aktyvios LNB.

Europoje LNB patvirtinama remiantis Europos neurologų draugijų federacijos (EFNS) parengtais kriterijais (35):

- Patvirtinta LNB diagnozuojama, kai nustatomi visi 3 kriterijai: būdingi neurologiniai požymiai (kai paneigtos kitos priežastys), smegenų skysčio (likvoro) pleocitozė ir jame nustatyta *B. burgdorferi* antikūnų gamyba.
- Tikėtina LNB diagnozuojama, kai nustatomi 2 iš 3 anksčiau minėtų kriterijų.

Atsižvelgiant į pateiktus kriterijus, Europoje LNB diagnozei patvirtinti būtinas smegenų skysčio ištyrimas. Pleocitozė, vyraujant limfocitams, padidėjęs baltymo kiekis ir normali gliukozės koncentracija – tai tipiniai uždegiminiai smegenų skysčio pokyčiai nustatomi daugumai pacientų, sergančių LNB. Šiuos pokyčius iliustruoja C.L. Nordeberg ir bendraautorių atliktas tyrimas, kuriame išanalizavus pacientų sergančių LNB likvorą nustatyta vidutinė limfocitinė pleocitozė (mediana $145 \times 10^6/l$, $n = 193$), padidėjusi baltymo koncentracija (mediana 1.2 g/l, $n = 193$) ir normali gliukozės koncentracija (mediana 3.2 mmol/l, $n = 191$). Kartais fiksuojamas laktato padidėjimas virš 3.5 mmol/l, tačiau daugeliu atvejų šis rodiklis nesiekia šios ribos (48). Išskirtinai normalus, be uždegiminių pokyčių, smegenų skystis gali būti nustatomas labai ankstyvoje ligos stadijoje arba esant polineuropatijai, sergant lėtiniu atrofiniu akrodermatitu (vėlyva stadija) (9).

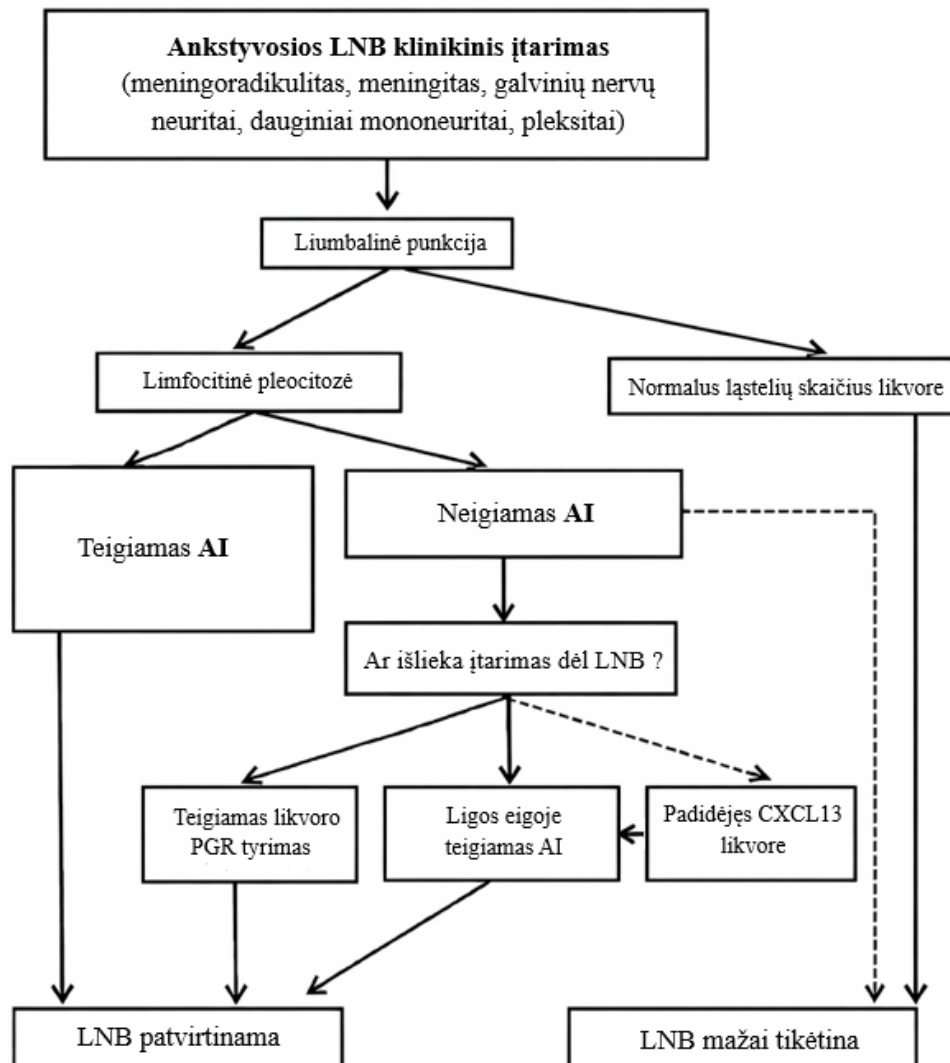
Tiriant smegenų skystį siekiama aptikti savituosius antikūnus, tačiau būtina įrodyti, kad jie pasigamina būtent likvoro, o ne patenka iš kraujo pasyvios difuzijos būdu. Tam tikslui reikia įvertinti imunoglobulinų kiekį ne tik smegenų skystyje, bet ir serume, ir apskaičiuoti antikūnų indeksą (AI). AI rezultatas > 1.5 patvirtina šį faktą ir parodo, jog antikūnų kiekis aptiktas smegenų skystyje yra proporcingai didesnis nei serume ir negali būti paaiškintas vien jų perėjimu iš kraujo į likvorą (4,7). Lyginant su antikūnų nustatymu tik smegenų skystyje arba serume, AI pasižymi didesniu

specifiškumu. Jautrumas labai ankstyvoje LNB stadijoje (t.y. kai simptomų trukmė < 6 sav.) siekia apie 80 %, tačiau ligai progresuojant išauga iki 100 % (49). Vidutinį AI jautrumą labai ankstyvoje LNB stadijoje parodo M. Djukic ir kt. atliktas tyrimas, kuriame 19 % pacientų su neurologiniais simptomais iki 6 sav. trukmės nenustatyta intratekalinė antikūnų sintezė ($AI < 1.5$), todėl diagnozuota tikėtina LNB remiantis klinika ir likvoro uždegiminiais pokyčiais (50). Be to, kaip ir serologinių tyrimų atveju AI negali būti naudojamas gydomajam atsakui vertinti, nes jis išlieka teigiamas ilgą laiką net po sėkmingo gydymo kurso, pilnai panaikinus ligos sukėlėją (47). Todėl remiantis vien pačiu AI negalima spręsti apie ligos aktyvumą, nes jis nebūtinai parodo esamą infekciją, o gali būti pakilęs dėl praeityje buvusios ligos. Siekiant patvirtinti aktyvią infekciją, reikia kartu įvertinti uždegiminius pokyčius smegenų skystyje (49).

Pastaraisiais metais atlikta nemažai tyrimų vertinant CXCL13 naudingumą LNB diagnostikoje. Šiuo metu yra žinomi keli esminiai faktai: šio žymens koncentracija smegenų skystyje ženkliai išauga LNB metu, jo pakilimas gali būti nustatomas anksčiau nei patologinis AI ir taikant antibakterinį gydymą jo koncentracija ryškiai sumažėja (51). CXCL13 koncentracijos išmatavimas gali būti diagnostškai reikšmingas ankstyvoje LNB stadijoje, kai vis dar nenustatoma intratekalinė antikūnų gamyba, tačiau pasireiškia tipinė neurologinė simptomatika ir likvoro pleocitozė (52). Be to, CXCL13 koncentracijos sumažėjimas kelių dienų laikotarpyje paskiriant atitinkamą antibakterinį gydymą parodo, kad šis žymuo galimai bus naudojamas LNB gydymo efektyvumo vertinimui. Tačiau paminėtina, kad jo padidėjimas nėra specifinis vien LNB. Padidėjusi CXCL13 koncentracija smegenų skystyje gali būti nustatoma sergant kitomis CNS infekcijomis, B ląstelių limfoma, ŽIV ar išsėtine skleroze (51). Be to, iki šiol nėra visuotinai priimtų ribinių verčių, o pats tyrimas nėra standartizuotas (9).

LNB diagnostikoje vaizdinių tyrimų diagnostinė vertė išlieka ribota. Nors daliai pacientų sergančių LNB MRT vaizduose gali būti stebimi tokie pokyčiai, kaip padidėjęs kontrastinės medžiagos kaupimas galviniuose nervuose, minkštuosiuose smegenų dangaluose ar nervų šaknelėse, tokie radiniai ne visada koreliuoja su klinikine simptomatika (53). Kita vertus, esant mielitui ar encefalitui MRT vaizduose kai kuriais atvejais stebimi CNS pažeidimo požymiai, tačiau reikia pabrėžti, kad jie yra nespecifiniai. Pavyzdžiui, tyrimuose aprašomi LNB mielito atvejai, kur MRT vaizduose stebėtas skersinis mielitas ar pavieniai/daugybiniai židiniai nugaros smegenų parenchimoje (39,54). Taip pat kai kuriais atvejais, esant LNB sukeltam encefalitui, stebėti hiperintensiniai židiniai smegenų kamiene ar didžiųjų smegenų pusrutuliuose (53,54). Tokie MRT radiniai gali padėti pagrįsti LNB diagnozę, tačiau jų neradus, LNB atmesti negalima (53). Kitų autorių teigimu, MRT tyrimas mažiau naudingas LNB diagnozės patvirtinimui, tačiau svarbus diferencinei diagnostikai, siekiant atmesti kitas ligas ir būkles sukeliančias panašius neurologinius simptomus (54).

Esant LNB įtarimui, smegenų skysčio ištirimas PGR metodu nėra pirmo pasirinkimo tyrimas. Pagrindinis šio testo apribojimas tiriant likvorą yra mažas jautrumas, kuris literatūros duomenimis siekia iki 40 % (49). Visgi kai kuriais atvejais jis gali būti naudingas siekiant pagrįsti LNB diagnozę, pavyzdžiui labai ankstyvoje LNB stadijoje, esant neigiamam AI (35).



1 pav. Ankstyvosios LNB diagnostikos algoritmas, adaptuota iš S. Rauer ir kt. (9)

6. TYRIMO METODAI

6.1 Tyrimo tipas

Atliktas retrospektyvinis analitinis tyrimas. Gautas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų leidimas analizuoti pilnai nuasmenintą medicininių duomenų rinkinį (žr. Priedą).

6.2 Imties sudarymas ir tiriamųjų įtraukimas

Į tyrimą įtraukti Santaros klinikų Infekcinių ligų ir Neurologijos centruose 2010–2021 m. hospitalizuoti pacientai dėl LB. Tyrimo metu buvo vertinami pacientų sergančių LB demografiniai, klinikiniai, epidemiologiniai ir laboratorinių tyrimų duomenys. Tiriamieji suskirstyti pagal klinikinę

LB formą, kuri buvo nustatoma, remiantis duomenų bazėje pateiktais klinikiniais, epidemiologiniais ir laboratoriniais duomenimis. Iš viso nustatyti keturi klinikiniai LB sindromai: Laimo neuroboreliozė, migruojančioji eritema, Laimo artritas ir lėtinis atrofines akrodermatitas.

Patvirtinta LNB buvo nustatyta pacientams, esant šiems kriterijams: būdinga neurologinė simptomatika (poliradikulitas; periferinė mimikos raumenų parėzė; meningito, encefalito, mielito simptomatika), smegenų skysčio pleocitozė ($\geq 10 \times 10^6/l$) bei intratekalinė *B. burgdorferi* antikūnų gamyba. **Tikėtina** LNB nustatyta esant 2 iš 3 minėtų kriterijų. Atsižvelgiant į neurologinių simptomų trukmę, t.y. laiką nuo neurologinių simptomų pasireiškimo iki hospitalizacijos, LNB suskirstyta į ankstyvąją (≤ 6 mėn) ir vėlyvąją (> 6 mėn) (35).

Kiti LB klinikiniai sindromai nustatyti esant šiems kriterijams: ankstyvoji lokalizuota LB forma (EM) – migruojančiosios eritemos bėrimas, LA – ištinęs vienas ar daugiau sąnarių kartu su IgG antikūnais prieš *B. burgdorferi* kraujo serume, ACA – atrofines odos pažeidimai galūnių tiesiamuosiuose paviršiuose kartu su IgG antikūnais prieš *B. burgdorferi* kraujo serume.

6.3 Tyrimo eiga

Tyrimo pradžioje peržiūrėti rinkinyje esantys pacientų medicininiai duomenys ir parengti analizei. Įvertinti demografiniai (lytis, amžius), epidemiologiniai (EM, erkės įsisiurbimas, laikas nuo erkės prisisiurbimo iki simptomų pasireiškimo, simptomų trukmė iki hospitalizacijos, hospitalizacijos trukmė), klinikiniai (simptomai ir klinikiniai sindromai) ir laboratoriniai tyrimų duomenys (smegenų skysčio uždegiminiai rodikliai, serumo ir likvoro antikūnai prieš *B. burgdorferi*). Pacientai, kuriems nustatyta LNB suskirstyti į amžiaus grupes (< 60 m. ir ≥ 60 m.) ir pagal lytį. Sudarytos lentelės, grafikai ir diagramos, parinkti bei pritaikyti atitinkami statistinės analizės testai.

6.4 Statistinė analizė

Duomenų analizei naudota Microsoft Office Excel ir Python programavimo kalba bei jos specializuotos bibliotekos: Pandas – duomenų tvarkymui, Matplotlib – duomenų vizualizacijai (diagramoms ir grafikams sudaryti), o SciPy – statistiniams testams atlikti. Kiekybiniai kintamieji pateikti absoliučiu skaičiumi ir (arba) santykinio dažniu (%), o jų skirtumams tarp grupių įvertinti taikyti Chi kvadrato (χ^2) arba Fišerio tikslusis testai. Kiekybinių duomenų pasiskirstymo normalumas vertintas Shapiro–Wilk testu. Kadangi tiek bendroje tiriamųjų imtyje, tiek atskirose pacientų grupėse (pagal lytį, amžių, pirmąjį neurologinį simptomą) dauguma kiekybinių kintamųjų nepasiskirstė pagal normalųjį dėsnį, jie pateikti kaip mediana su tarpkvartiliniu plociu (IQR), nurodant mažiausią ir didžiausią reikšmės; min-max. Kiekybinių kintamųjų skirtumams tarp grupių įvertinti taikyti neparametriniai metodai: dviejų nepriklausomų grupių palyginimui taikytas Mann-Whitney U testas, o trijų nepriklausomų grupių – Kruskal–Wallis testas. Nustačius statistiškai reikšmingą skirtumą

taikant Kruskal–Wallis testą, papildomai atlikti poriniai grupių palyginimai naudojant Mann–Whitney U testą. Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

7. REZULTATAI

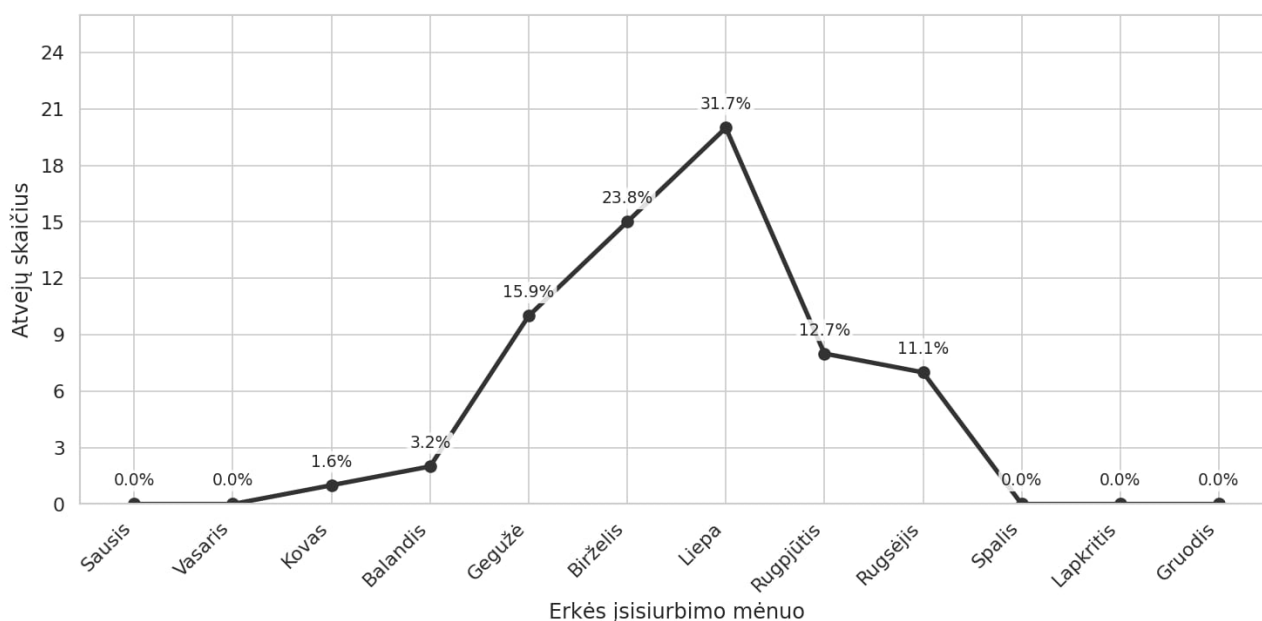
7.1 Pacientų demografiniai ir epidemiologiniai duomenys

Į tyrimą įtraukti 170 pacientų, kuriems nustatyta LB. Moterys sudarė didesnę sergančiųjų dalį – 96 atvejai (56,5%), vyrai – 74 (43,5%). Pasiskirstymas pagal lytį statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,092$).

1 lentelė. Demografiniai rodikliai.

Charakteristika	Reikšmė
Pacientų skaičius	170
Vyrai	74 (43,5 %)
Moterys	96 (56,5 %)
Amžius (m.)	57 (42–67); 18–90

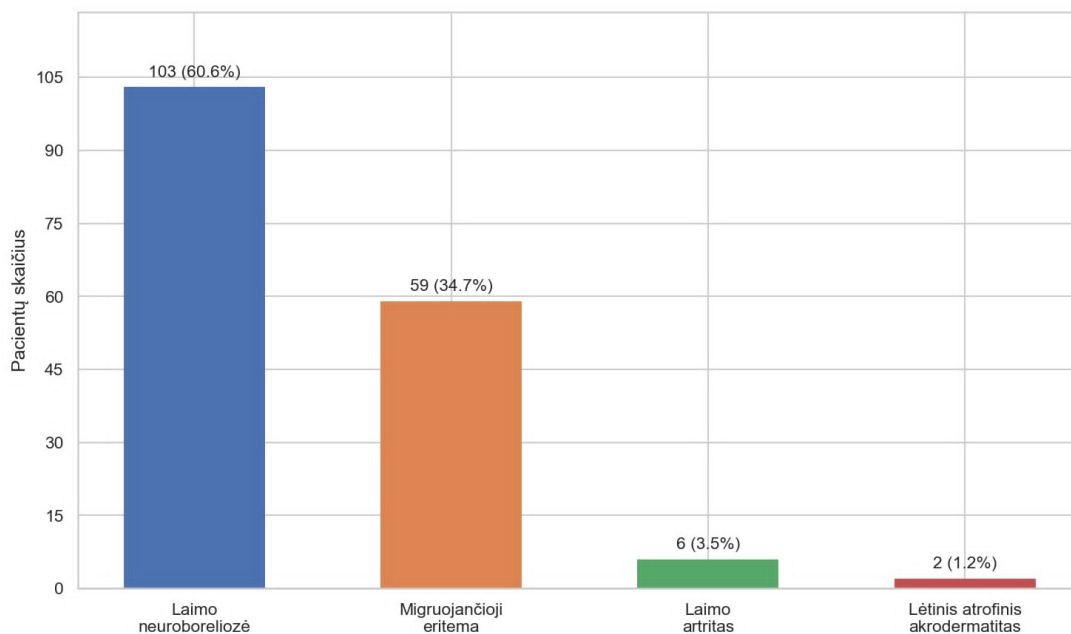
Erkių įsisiurbimai registruoti nuo kovo iki rugsėjo mėn., stebėtas ryškus sezoniškumas. Gegužės–rugsėjo mėnesiais fiksuota 95,2 % visų įsisiurbimų. Pikas registruotas liepos mėn. (31,7 %). Iš viso įsisiurbusias erkes aptiko 78 pacientai (45,9 %).



2 pav. Erkių įsisiurbimo dažnis (mėnesiais), $n = 63$.

7.2 Laimo boreliozės klinikinis pasireiškimas

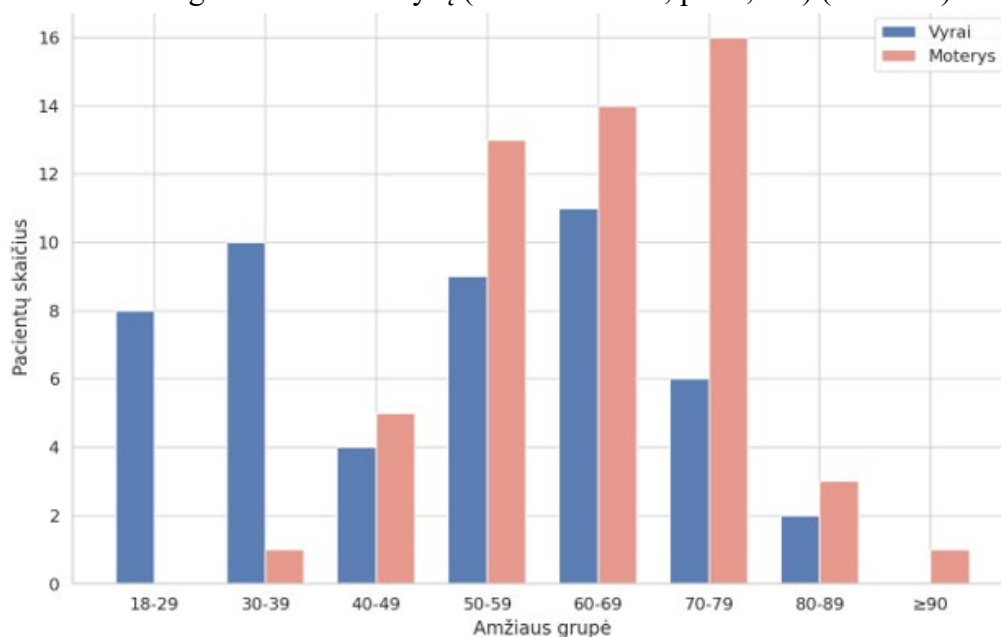
Tyrimo metu nustatyti šie Laimo boreliozės klinikiniai sindromai: Laimo neuroboreliozė (LNB) $n = 103$, migruojančioji eritema (EM) $n = 59$, Laimo artritas (LA) $n = 6$ ir lėtinis atrofinis akrodermatitas (ACA) $n = 2$.



3 pav. LB klinikinių sindromų pasireiškimo dažniai, $n = 170$.

7.3 Neuroboreliozė

103/170 (60,6 %) hospitalizuotų asmenų nustatyta LNB. Neuroboreliozę sergančių pacientų amžiaus mediana – 60 m. ((46–70); min = 18; max = 90). Didžiausią imties dalį (46 %) sudarė 50–69 metų amžiaus asmenų grupė. 18–29 metų amžiaus grupėje išskirtinai buvo tik vyrai, tačiau moterys sudarė apie 71 % pacientų, kurių amžius didesnis nei 70 m. (moterys, $n = 20$ vs vyrai, $n = 8$). Moterų amžius buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei vyrų (62 m. vs 52 m., $p < 0,001$) (7 lentelė).



4 pav. Pacientų sergančių LNB amžiaus pasiskirstymas pagal lytį, $n = 103$.

40/103 (38,8 %) asmenų pastebėjo prisisiurbusias erkės, tačiau tik 14/40 (35 %) nurodė tikslią erkės prisisiurbimo vietą: po keturis įkandimus krūtinės, viršutinių ir apatinių galūnių srityse bei po vieną įkandimą pilvo ir galvos srityse. Likusiais 26 atvejais (65 %) nebuvo nurodyta tiksli įkandimo lokalizacija.

2 lentelė. Erkės įkandimo lokalizacija.

Erkės įsisiurbimo vieta	Pacientų skaičius (n = 40)
Galva	1 (2,5 %)
Krūtinė	4 (10 %)
Viršutinės galūnės	4 (10 %)
Pilvas	1 (2,5 %)
Apatinės galūnės	4 (10 %)
Nežinoma sritis	26 (65 %)

Migruojanti eritema pasireiškė 34/103 (33 %) pacientų. Pati dažniausia EM lokalizacija, kuri sudarė lygiai 50 % visų bėrimų, buvo apatinių galūnių sritis, n = 17. Dviems asmenims nustatyti dauginės eritemos bėrimai.

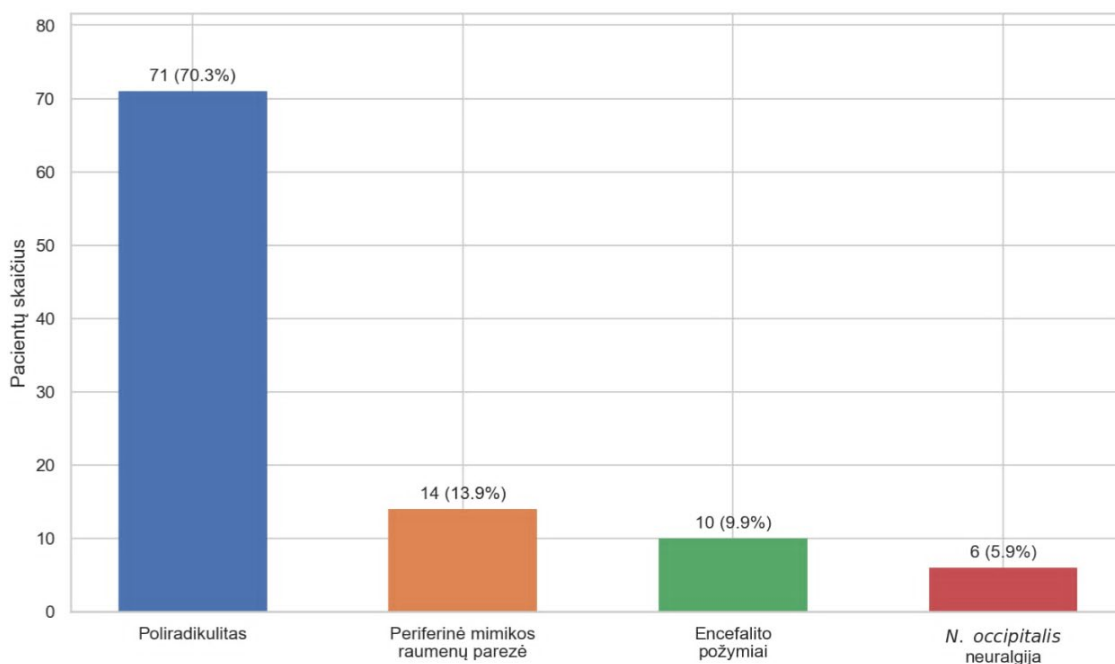
10 iš 14 (71,4 %) pacientų, kuriems buvo nustatyta EM ir tiksli erkės įsisiurbimo vieta, sutapo bėrimo ir erkės įkandimo lokalizacija.

3 lentelė. Migruojančiosios eritemos lokalizacija.

EM vieta	Pacientų skaičius (n = 34)
Galva	1 (2,9 %)
Krūtinė	4 (11,8 %)
Viršutinės galūnės	5 (14,7 %)
Pilvas	5 (14,7 %)
Apatinės galūnės	17 (50 %)
Nežinoma sritis	2 (5,9 %)

7.4 Neuroboreliozės klinikinis pasireiškimas

Pats dažniausias pirmasis LNB simptomas buvo poliradikulitas, nustatytas 71/101 atvejų (70,3 %). Šių pacientų amžiaus mediana buvo lygi 62 m. ((52,5–70); min = 22; max = 90; n = 71). Tuo tarpu asmenų, kurių pirmoji LNB apraiška buvo periferinė mimikos raumenų parėzė, amžiaus mediana – 46,5 m. ((35,8–72); min = 20; max = 89; n = 14). Amžiaus pasiskirstymas tarp šių grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,215$). Trūko dviejų pacientų duomenų apie pirmąjį neurologinį simptomą.



5 pav. Pirmųjų neurologinių simptomų/požymių pasireiškimo dažniai sergant LNB, n = 101.

100/103 (97,1 %) pacientų diagnozuota ankstyvoji LNB, o 3/103 (2,9 %) – vėlyvoji LNB.

a) Ankstyvoji LNB

Ankstyvąja LNB sergančiųjų tarpe pats dažniausiai stebėtas simptomas buvo poliradikulitas (75 %). Periferinė veido raumenų parėzė pasireiškė daugiau nei pusei sergančiųjų (53 %), o minėtų simptomų derinys nustatytas 36 % pacientų. Tik poliradikulitas, be kitų lydinčių nervų sistemos pažeidimo požymių pasireiškė 30 % sergančiųjų. Devyniems pacientams (9 %) pasireiškė encefalito požymiai, o dviems diagnozuotas (2 %) mielitas.

4 lentelė. Ankstyvosios LNB klinikinis pasireiškimas.

	%, n = 100
Poliradikulitas	75 %
- Tik poliradikulitas	30 %
- Poliradikulitas ir periferinė veido raumenų parėzė	36 %
Galvinio nervo neuropatija	55 %
- Periferinė veido raumenų parėzė (dėl <i>n. facialis</i> pažeidimo)	53 %
■ Vienpusė	37 %
■ Dvipusė	16 %
■ Tik periferinė veido raumenų parėzė	12 %
- Kitų galvinių nervų neuropatijos	4 %
Encefalitas + poliradikulitas/periferinė veido raumenų parėzė	5 %
Encefalitas be poliradikulito/periferinės veido raumenų parėzės	4 %
Ataksija	6 %
Nistagmas	4 %
Sąmonės sutrikimas	3 %
Mielitas	2 %
Dubens organų funkcijos sutrikimas	4 %
Vangi rankos ar kojos parėzė	7 %
Vangi rankų ar kojų paraparėzė	5 %
Vangi tetraparėzė	2 %
Pleksitai	4 %
Tik limfocitinis meningitas	4 %
Karščiavimas	24 %
Galvos skausmas	12 %

5 Vėlyvoji LNB

5 lentelė. Vėlyvosios LNB klinikinis pasireiškimas.

Kintamasis	Pacientas 1	Pacientas 2	Pacientas 3
Amžius (m.)	71 m.	66 m.	42 m.
Pirmasis LNB simptomas	Encefalito požymiai, tremoras, klausos sutrikimai	Periferinė veido raumenų parėzė	Dvejinimasis
Klinikinis sindromas	Encefalomyelitas	Encefalitas	Encefalitas
Ataksija	Taip	Taip	Taip
Nistagmas	Taip	Ne	Ne
Karščiavimas	Taip	Ne	Ne
Liekamieji reiškiniai	Taip	Taip	Taip

7.5 Palyginimas tarp amžiaus grupių (< 60 m. ir ≥ 60 m) ir lyčių

Atlikus palyginimus tarp < 60 m. ir ≥ 60 m. amžiaus grupių nustatyta, kad pirmoje amžiaus grupėje daugumą sudarė vyrai, tuo tarpu antroje grupėje – moterys. Šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,005$). Pacientai, kurių amžius ≥ 60 m., dažniau sirgo gretutinėmis ligomis ($p = 0,022$). Šioje amžiaus grupėje statistiškai reikšmingai dažniau nustatytas tik meningopoliradikulitas ($p = 0,013$), tuo tarpu asmenims iki 60 metų amžiaus dažniau nustatyta *n. facialis* neuropatija, tačiau apskaičiuotas rezultatas artimas statistinio reikšmingumo ribai ($p = 0,044$). Vyresnių pacientų grupėje nustatyta statistiškai reikšmingai ilgesnė hospitalizacijos trukmė (15 d. vs 13 d., $p = 0,025$).

6 lentelė. Ankstyvosios LNB palyginimas tarp < 60 m. ir ≥ 60 m. amžiaus grupių.

Kintamasis	Visi pacientai (n = 100)	< 60 m. (n = 49)	≥ 60 m. (n = 51)	p
Lytis, vyras	49	31 (63,3 %)	18 (35,3 %)	0.005
Migruojančioji eritema (EM)	34	18 (36,7 %)	16 (31,4 %)	0,571
Pastebėtas erkės įsisiurbimas	40	17 (34,7 %)	23 (45,1 %)	0.288

6 lentelė. Ankstyvosios LNB palyginimas tarp < 60 m. ir ≥ 60 m. amžiaus grupių (tęsinys).

Laikas nuo erkės prisisiurbimo iki simptomų pasireiškimo (d.)	36,5 (28,3–79,3); 10–113; n = 26	32,5 (26,3–68,0); 17–105; n = 12	42 (30,0–79,3); 10–113; n = 14	0,643
Simptomų trukmė iki hospitalizacijos (d.)	20 (8–31); 0–63; n = 93	18 (7–31); 0–58; n = 48	21 (9–31); 0–63; n = 45	0,491
Hospitalizacijos trukmė (d.)	14,5 (10–19); 1–63; n = 100	13 (8–17); 1–31; n = 49	15 (12–20) 7–63; n = 51	0,025
<u>Gretutinės ligos</u>	55	17 (34,7 %)	38 (74,5 %)	0,022
-Hipertenzija	41	9 (18,4 %)	32 (62,8 %)	<0,001
Poliradikulitas	75	34 (69,4 %)	41 (80,4 %)	0,204
- Tik meningopoliradikulitas	30	9 (18,4 %)	21 (41,2 %)	0,013
<u><i>N. facialis</i> neuropatija</u>	53	31 (63,3 %)	22 (43,1 %)	0,044
- Vienpusė <i>n. facialis</i> neuropatija	37	20 (40,8 %)	17 (33,3 %)	0,438
- Abipusė <i>n. facialis</i> neuropatija	16	11 (22,5 %)	5 (9,8 %)	0,106
- Tik <i>n. facialis</i> neuropatija	12	8 (16,3 %)	4 (7,8 %)	0,230
Karščiavimas	24	15 (30,6 %)	9 (17,7 %)	0,143
Liekamieji reiškiniai	73	38 (77,6 %)	35 (68,6 %)	0,315

Atlikus palyginimus pagal lytį, nustatyta, kad moterys buvo statistiškai reikšmingai vyresnės nei vyrai (62 m. vs 52 m., $p < 0,001$). Be to, moterys dažniau sirgo gretutinėmis ligomis ($p < 0,001$). Vyrams statistiškai reikšmingai dažniau nustatyta abipusė *n. facialis* neuropatija ($p = 0,006$), tuo tarpu moterims – tik meningopoliradikulitas ($p = 0,003$). Kitų statistiškai reikšmingų skirtumų tarp lyčių nenustatyta.

7 lentelė. Ankstyvosios LNB palyginimas tarp lyčių.

Kintamasis	Vyrai (n = 49)	Moterys (n = 51)	p
Amžius (m.)	52 (37–66); 18–88	62 (55–73,5); 34–90	<0,001
Migruojančioji eritema (EM)	15 (30,6 %)	19 (37,3 %)	0,483
Pastebėtas erkės įsisiurbimas	18 (36,7 %)	22 (43,1 %)	0,514
Laikas nuo erkės prisisiurbimo iki simptomų pasireiškimo (d.)	32,5 (22,5–49,3); 17–102; n = 10	53,5 (29,8–81,3); 10–113 n = 16	0,280
Simptomų trukmė iki hospitalizacijos (d.)	16 (6–31); 0–63 n = 45	23 (14–32); 0–61 n = 48	0,083
Hospitalizacijos trukmė (d.)	15 (12–20); 4–36 n = 49	14 (10–18,5); 1–63 n = 51	0,398
<u>Gretutinės ligos</u>	20 (40,8 %)	35 (68,6 %)	<0,001
-Hipertenzija	16 (32,7 %)	25 (49,0 %)	0,060
<u>Poliradikulitas</u>	33 (67,4 %)	42 (82,4 %)	0,083
- Tik meningopoliradikulitas	8 (16,3 %)	22 (43,1 %)	0,003
<u>N. facialis neuropatija</u>	31 (63,3 %)	22 (43,1 %)	0,044
-Vienpusė n. facialis neuropatija	18 (36,8 %)	19 (37,3 %)	0,957
-Abipusė n. facialis neuropatija	13 (26,6 %)	3 (5,89 %)	0,006
-Tik n. facialis neuropatija	8 (16,3 %)	4 (7,8 %)	0,230
Karščiavimas	15 (30,6 %)	9 (17,7 %)	0,114
Liekamieji reiškiniai	37 (75,5 %)	36 (70,6 %)	0,579

Lyginant likvoro uždegiminius pokyčius tarp amžiaus grupių (< 60 m. ir ≥ 60 m.), statistiškai reikšmingai didesnė pleocitozė nustatyta asmenims iki 60 m. amžiaus ($165 \times 10^6/l$ vs $87 \times 10^6/l$, $p = 0.037$). Kitų statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių neaptikta. Pažymėtina, kad visiems pacientams, sergantiems ankstyvąja LNB, nustatytas padidėjęs ląstelių skaičius smegenų skystyje.

8 lentelė. Likvoro uždegiminių rodiklių palyginimas tarp < 60 m. ir ≥ 60 m.

Smegenų skysčio rodikliai	Visi pacientai su ankstyvąja LNB (n = 100)	< 60 m. (n = 49)	≥ 60 m. (n = 51)	p
Pleocitozė (ląstelių skaičius $\times 10^6/l$)	112 (59,3–224,8); 12–867 n = 100	165 (88–320); 12–867; n = 49	87 (48–196,5); 15–613 n = 51	0,037
Limfocitai (%)	97,5 (92,3–100); 10–100; n = 98	98 (95–100); 10–100; n = 48	97 (90,3–100); 65–100; n = 50	0,181
Albuminas (mg/l)	673 (387,8–858,3); 16–5110; n = 50	742,83 (439,3–1013); 244–5110; n = 24	649,5 (387,8–815,8); 168–1700; n = 26	0,240
Baltymas (g/l)	1,1 (0,7–1,6); 0,3–6,1; n = 99	1,2 (0,8–1,2); 0,4–6,1; n = 48	1,0 (0,6–1,4); 0,3–5,8; n = 51	0,239
Gliukozė (mmol/l)	3,0 (2,6–3,4); 0,4–5,5; n = 99	3,0 (2,6–3,4); 0,4–5,5; n = 48	3,1 (2,8–3,5); 1,6–5,5; n = 51	0,090

7.6 Ankstyvąja LNB sergančiųjų laboratorinių tyrimų duomenys

9 lentelė. Antikūnai kraujo serume.

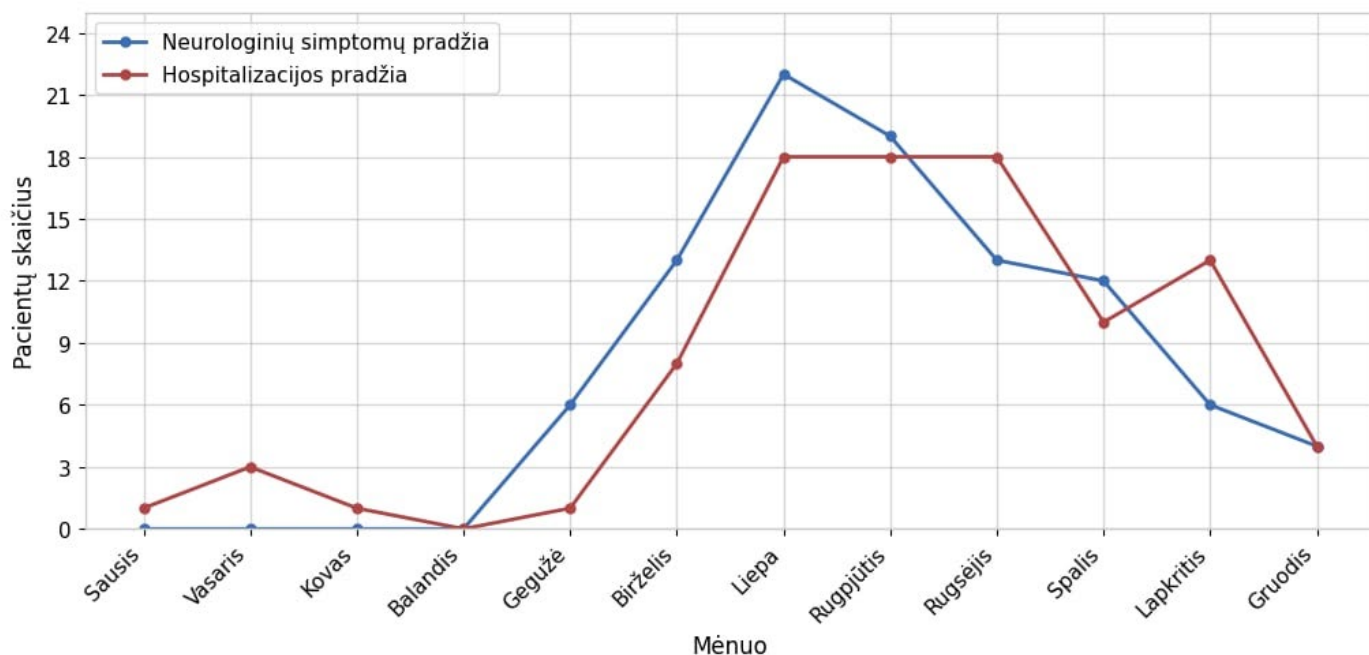
n (%)	Antikūnai kraujo serume
IgM	79/100 (79 %)
IgG	86/100 (86 %)
Tik IgM	9/100 (9 %)
Tik IgG	16/100 (16 %)
Abu teigiami	70/100 (70 %)
Abu neigiami	4/100 (4 %)

10 lentelė. Intratekalinė antikūnų sintezė.

n (%)	Intratekalinė antikūnų sintezė
IgM	60/95 (63 %)
IgG	79/98 (81 %)
IgM arba IgG, arba abu	92/100 (92 %)*
IgM Indeksas	2,2 (1,4–5,1); 0,31–25,9; n = 43
IgG Indeksas	3,5 (2,1–7,4); 0,4–39; n = 45

* - 8 pacientams nenustatyta intratekalinė antikūnų sintezė (juos simptomai vargino < 6 sav.)

7.7 Hospitalizacijos pradžia



6 pav. Laikotarpis nuo pirmųjų neurologinių simptomų pasireiškimo iki hospitalizacijos, n = 95.

Laiko mediana nuo pirmųjų neurologinių simptomų pasireiškimo iki hospitalizacijos buvo lygi 20 d. ((8,5–31); min = 0; max = 257; n = 95). Nustatyta, kad pacientai, kuriems pirmasis pasireiškė poliradikulitas buvo hospitalizuojami statistiškai reikšmingai vėliau nei pacientai, kurių pirmoji LNB apraiška buvo periferinė mimikos raumenų parėzė dėl *n. facialis* pažeidimo ($p < 0,001$) arba encefalito/meningito požymiai ($p = 0,009$). Tarp pastarųjų grupių statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p = 1,000$).

11 lentelė. Laiko medianos nuo pirmųjų neurologinių simptomų pasireiškimo iki hospitalizacijos.

Poliradikulitas (n = 65), d.	Periferinė mimikos raumenų parėzė (n = 12), d.	Encefalito/meningito požymiai (n = 10), d.	Kruskal- Wallis testas	p1	p2	p3
25 (17–32); 3–61	5,5 (2–7); 0–14	3 (2–5,5); 1–257	< 0,001	< 0,001	0,009	1,000

p1: poliradikulitas vs periferinė mimikos raumenų parėzė

p2: poliradikulitas vs encefalito/meningito požymiai

p3: periferinė mimikos raumenų parėzė vs encefalito/meningito požymiai

7.8 Klinikiniai LB sindromai

Tarp ankstyvosios LNB ir EM grupių nustatyti reikšmingi epidemiologinių ir laboratorinių duomenų skirtumai. Ankstyvosios LNB ir EM grupėse statistiškai reikšmingai skyrėsi pacientų amžius (60 m. vs 54 m., $p = 0,011$), laiko trukmė nuo erkės įsisiurbimo iki simptomų pasireiškimo (36,5 d. vs 15,5 d., $p < 0,001$), simptomų trukmė iki hospitalizacijos (20 d. vs 6 d., $p = 0,010$), hospitalizacijos trukmė (14,5 d. vs 5 d., $p < 0,001$) bei leukocitų kiekis kraujyje ($8,1 \times 10^9/l$ vs $6,6 \times 10^9/l$, $p < 0,001$).

12 lentelė. Klinikinių LB sindromų palyginimas.

	Ankstyvoji LNB (n = 100)	EM (n = 59)	Vėlyvoji LNB (n = 3)	LA (n = 6)	p*
Amžius (m.)	60 (48,3–70); 18–90	54 (38–62); 18–76	66; 42–71	52,5 (46,5–60,8); 36–70	0.011
Laiko tarpas nuo erkės prisisiurbimo iki simptomų pasireiškimo (d.)	36,5 (28,3– 79,3);10–113; n = 26	15,5 (10,8–21); 7–62; n = 22	-	67;131	<0.001
Simptomų trukmė iki hospitalizacijos (d.)	20 (8–31); 0–63; n = 93	6 (3–27,3); 1–202; n = 38	196;257	31 (28,8–34); 21–124; n = 6	0.010
Hospitalizacijos trukmė (d.)	14,5 (10–19); 1–63 n = 100	5 (4–8,5); 2–31 n = 59	19; 15–30 n = 3	9 (5–10,8); 2–12; n = 6	<0.001
CRB (mg/l)	3,7 (1,4–5,7) 0–26,4; n = 94	3,2 (0,9–6); 0–47,9; n = 50	2,5; 2–3 n = 3	2 (0,5–7,9); 0,1–21; n = 6	0.594
ENG (mm/h)	9,5 (6–16,8); 1–88; n = 54	10,5 (7–23); 1–37; n = 36	25; 7–25 n = 3	5,5 (2,3–30,5); 2–39; n = 6	0.205
Leukocitai ($\times 10^9/l$)	8,1 (6,4–9,6); 2,9–16; n = 99	6,6 (5,4–8,2); 2,9–15, n = 56	5,9; 4,1–10,6; n = 3	5,4 (4,8–6,6); 3,3–6,9; n = 6	<0.001

p* – dėl riboto tiriamųjų skaičiaus vėlyvosios LNB ir LA grupėse, statistinis duomenų palyginimas atliktas tik tarp ankstyvosios LNB ir EM grupių.

8. REZULTATŲ APTARIMAS

8.1 Sergančiųjų LNB demografiniai ir epidemiologiniai duomenys

13 lentelė. Sergančiųjų LNB demografiniai ir epidemiologiniai duomenys (skirtingi tyrimai).

	Atliktas tyrimas	<i>Nordberg ir kt. 2020</i> duomenys (48)	<i>Solheim ir kt. 2024</i> duomenys (47)	<i>Nieminen ir kt.</i> <i>2026</i> duomenys (55)
Imties dydis	103	191	105	161
Tikėtina/Patvirtinta LNB	8/95 (8 %/92 %)	31/163 (16 %/84 %)	19/86 (18 %/82 %)	13/148 (8 %/92 %)
Vyriška lytis	50 (49 %)	105 (55 %)	60 (57 %)	93 (58 %)
Amžiaus mediana	60 (46–70);18–90	59	56	58,3
Pastebėtas erkės įsisiurbimas	40 (39 %)	75 (39 %)	55 (52 %)	98 (53 %)
EM	34 (33 %)	49 (25 %)	21 (20 %)	37 (23 %)

Į tyrimą įtraukti 103 pacientai hospitalizuoti dėl LNB. Atliktame tyrime didžiąją imties dalį sudarė patvirtinti LNB atvejai, tuo tarpu tikėtinų LNB atvejų buvo tik 8. Apžvelgiant demografinius bei epidemiologinius pacientų duomenis, palyginimui pasirinktos publikacijos, labiausiai atitinkančios atliktame tyrime stebėta pacientų pasiskirstymą pagal tikėtiną ir patvirtintą LNB.

Tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį buvo tolygus, o amžiaus mediana buvo lygi 60 metų. Tai atitinka kitų autorių tyrimų duomenis su neryškiais skirtumais. Apie 72 % pacientų sergančių LNB buvo bent 50 metų amžiaus, o tai sutampa su kitų tyrėjų publikuotais duomenimis (8,48). Tokią tendenciją galima bandyti paaiškinti tuo, kad vyresni pacientai galimai patiria stipresnį šaknelinį skausmą, o tai lemia dažnesnę hospitalizaciją (48).

Atliktame tyrime stebėtas amžiaus skirtumas tarp lyčių – moterų amžiaus mediana buvo 10 metų didesnė nei vyrų, tačiau ši tendencija kitose publikacijose nebuvo aptikta. Tokio amžiaus pasiskirstymo priežastys galėtų būti daugiaveiksnės. Prie vyrų pažeidžiamumo jaunesniame amžiuje galėjo prisidėti tyrimo metu neįvertinti faktoriai pvz. gyvenimo būdas, žalingi įpročiai ar nediagnozuotos ligos.

Nors vis daugiau kalbama apie erkių keliamą pavojų, erkės įsisiurbimą pastebėjo tik 39 % pacientų, o tai sutampa su Nordberg ir kt. tyrimo duomenimis (48). Likusiose publikacijose nurodyta, jog ši

faktą pastebėjo apie pusę LNB sergančių asmenų. Prisisiurbusios erkės galėjo išlikti nepastebėtos dėl įvairių priežasčių. Erkė gali prisisiurbti plaukuotoje galvos dalyje, pažastyse ar kirkšnyse, t.y. srityse, kurias apžiūrėti dažnai pamirštama arba apžiūrima netiksliai, todėl erkė galėjo būti neaptikta. Taip pat nimfos, kurios būtent dažniausiai perduoda užkratą žmogui, pasižymi smulkiu dydžiu, todėl įsisiurbusios odoje yra sunkiai pastebimos. Be to, kai kurie ligoniai galėjo pamiršti erkės prisisiurbimą ir gydytojui paklausus šį faktą paneigti.

Migruojančioji eritema nustatyta 33 % hospitalizuotų asmenų dėl LNB. Palyginimui, tarp skirtingų tyrimų EM pasireiškimo dažnis svyravo nuo 20 % iki 25 %. Atliktame tyrime dažniausia EM pasireiškimo sritis – apatinės galūnės. Tokius pačius rezultatus pateikė ir *Nordberg* kartu su bendraautoriais (48), kur beveik pusę EM bėrimų nustatyta apatinių galūnių srityse (24/49). Šį faktą galima paaiškinti tuo, jog erkės įprastai aptinkamos ant augalų, kurie yra žmogaus kojų lygyje, todėl didžiausia tikimybė erkei prisisiurbti yra būtent apatinių galūnių srityje. Kaip pastebėjo *Petrulionienė* ir kt., būtent toje vietoje, kur prisisiurbia erkė, dažniausiai vėliau atsiranda migruojančiosios eritemos bėrimas (56).

8.2 LNB klinika

Europoje su Bannwarth sindromu siejamas skausmingas poliradikulitas pasireiškė trims ketvirtadaliams pacientų ir buvo dažniausias ankstyvosios LNB simptomas. Labai artimi rezultatai pateikti ir kitose publikacijose, kuriose radikulitas nustatytas atitinkamai 70 % (48) ir 79 % (47) sergančiųjų. Pažymėtina, kad poliradikulitas gali pasireikšti derinyje su kitais neurologiniais simptomais pvz. periferine mimikos raumenų pareze, bet ir atskirai, t.y. be kitų lydinčių nervų sistemos pažeidimo požymių. Būtent 30 % tiriamų pacientų nustatytas tik meningopoliradikulitas. Panašius rezultatus pateikė *Hansen* ir kt. (25 %) (57), kiek mažiau vokiečių tyrėjai (20 %) (39). Nors mūsų tiriamoje imtyje bendras poliradikulito dažnis tarp amžiaus grupių ir lyčių statistiškai patikimai nesiskyrė, nustatyta, kad šis simptomas be kitų nervų sistemos pažeidimo požymių dažniau pasireiškė vyresniųjų pacientų (≥ 60 m.) ir moterų tarpe. Apibendrinant, tokie rezultatai parodo, kad poliradikulitas išlieka vienu svarbiausių klinikinių požymių, leidžiančių įtartį ankstyvąją LNB.

Galvinių nervų pažeidimas nustatytas 55 % (55/100) pacientų, sirgusių ankstyvąja LNB. Beveik visais atvejais (53/55, 96 %) buvo paveiktas *n. facialis*, o toks radinys patvirtina teiginį, jog būtent šis galvinis nervas pažeidžiamas dažniausiai (9). Kitose studijose fiksuoti panašūs rezultatai – periferinė mimikos raumenų parėzė pasireiškė 49 % (47), 43 % (48) ir 38 % (58) pacientų. Pažymėtina, kad 68 % (36/53) pacientų su periferine veido raumenų pareze nustatytas ir poliradikulitas. Panašūs rezultatai fiksuoti danų atliktame tyrime (62 %) (58), per pus mažiau *Schwenkenbecher* ir kt. studijoje (28 %) (39). Užsienio tyrimų duomenimis, stebima tendencija, kad *B. burgdorferi* sukelta periferinė mimikos raumenų parėzė dėl *n. facialis* pažeidimo derinyje su

besimptominiu meningitu dažniau stebima jaunesniame amžiuje, apytiksliai iki 50 m. (37,50). Be to, Ogrinc ir kt. nustatė, kad pacientai, kuriems LNB pasireiškė tik galvinių nervų neuritu, buvo jaunesni nei asmenys sergantys Bannwarth sindromu (amžiaus mediana: 47 m. vs 59 m., $p < 0.001$) (37). Nors mūsų imtyje nestebėta statistiškai reikšmingo skirtumo tik *n. facialis* neuropatijos pasireiškimo dažnyje tarp tiriamųjų amžiaus grupių (tikėtina dėl mažo paciento skaičiaus, $n = 12$), tačiau nustatyta, kad bendrai *n. facialis* neuropatija, įskaitant izoliuotus bei derinyje su kitais neurologiniais simptomais atvejus, dažniau pasireiškė asmenims iki 60 m. amžiaus. Visgi rezultatas artimas statistinio reikšmingumo ribai, todėl reikėtų jį vertinti atsargiai ($p = 0.044$). Priežastys dėl kurių *n. facialis* neuropatija dažniau stebėta jaunesniųjų tarpe nėra aiškos. Literatūroje nurodoma, kad vienas iš galimų faktorių didinančių *n. facialis* pažeidimo riziką yra veidinio kanalo susiaurėjimas, tačiau šis veiksnys nėra susijęs su amžiumi, todėl nepaaiškintų stebėto skirtumo tarp tiriamųjų grupių (59). Be to, mimikos raumenų paralyžius statistiškai reikšmingai dažniau nustatytas vyrams, o šį skirtumą lėmė didesnis abipusio *n. facialis* pažeidimo dažnis vyrų tarpe. Tokia tendencija pastebėta A.Marques ir kt. atliktame tyrime - 77 % pacientų, kuriems pasireiškė abipusė mimikos raumenų paralyžis, sudarė vyrai (60).

CNS pažeidimas ankstyvoje LNB stadijoje yra retas reiškinys ir įprastai pasireiškia mielitais arba encefalitu. Tyrimų duomenimis encefalito pasireiškimo dažnis skirtingose pacientų imtyse, sergančių neuroborelioze, svyruoja nuo 4 % iki 12 %. Palyginimui, mūsų tyrime šis sindromas ankstyvoje LNB stadijoje nustatytas 9 % (9/100) asmenų. Kaip teigia Hudach ir kt. autoriai, jų atliktame tyrime encefalito požymiai visais atvejais buvo lydimi LNB būdingų simptomų, tokių kaip meningopoliradikulitas ar periferinė mimikos raumenų paralyžis (41). Tai iš dalies nesutampa su mūsų tyrimo rezultatais, kadangi 4 pacientams encefalito požymiai pasireiškė be minėtų simptomų. Remiantis šiais duomenimis galima teigti, kad endeminėse boreliozės vietovėse, esant neaiškios kilmės encefalitui, svarbu į diferencinę diagnostiką įtraukti ir LNB, net ir nesant jai būdingų neurologinių simptomų.

Dėl ilgiau nei 6 mėn. užsitęsusios neurologinės simptomatikos trims pacientams diagnozuota vėlyvoji LNB. Šiems pacientams liga pasireiškė vėlyvajai LNB būdingais klinikiniais sindromais: vienam pacientui nustatytas encefalomielitas, dviem – encefalitas. Iš viso lėtinė LNB diagnozuota 3 % hospitalizuotų asmenų, o tai sutampa su Solheim ir kt. tyrimo duomenimis (47). Kiek daugiau atvejų nustatyta Nordeberg ir kt. studijoje – 7 % (48).

8.3 LNB diagnostika

B. burgdorferi IgM ir/arba IgG antikūnai aptikti 95 % pacientų, o tai atitinka literatūroje aprašytų tyrimų duomenis, kur skirtingose LNB sergančiųjų imtyse teigiamus serumo IgM ir/ar IgG turėjo 84-97 % pacientų (8,48,61).

Europoje LNB diagnozei patvirtinti būtinas smegenų skysčio ištyrimas, o mėginys iš stuburo kanalo yra paimamas atlikus juosmeninę punkciją. Smegenų skystis yra tiriamas siekiant nustatyti intratekalinę antikūnų sintezę ir uždegiminius likvoro pokyčius (4). Beveik visiems pacientams sergantiems ankstyvąja LNB nustatyta vidutinė limfocitinė pleocitozė. Tik 20 % sergančiųjų nustatyta likvoro citozė viršijo $314 \times 10^6/l$ ribą. Taip pat aptikti ir kiti smegenų skysčio pokyčiai, atspindintys hematoencefalinio barjero disfunkciją – padidėję baltymo ir albumino kiekiai. Gliukozės kiekis daugeliu atvejų išliko normos ribose, kas yra įprastas radinys sergant LNB (8,48). Normali gliukozės koncentracija padeda atskirti LNB nuo pūlingo meningito, kuriam būdingas sumažėjęs gliukozės kiekis. Mūsų rezultatai labai artimi kitų autorių publikuotiems duomenims. Kaip pavyzdys, Solheim ir kt. atliktas tyrimas, kuriame 105 pacientų likvoro pleocitozės mediana buvo lygi 113 (7–752), o baltymo koncentracijos mediana – 1 (0.3–5.3) (47). Šios studijos imties dydis bei likvoro uždegiminių rodiklių rezultatai labai artimi mūsų tyrimo duomenimis.

Siekiant išsiaiškinti smegenų skysčio uždegiminių pokyčių skirtumus tarp < 60 m. ir ≥ 60 m. amžiaus grupių, atlikti palyginimai. Vyresnio amžiaus grupėje (≥ 60 m.) nustatyta statistiškai reikšmingai mažesnė pleocitozė, lyginant su jaunesniųjų asmenų grupe (< 60 m.) ($87 \times 10^6/l$ vs $165 \times 10^6/l$, $p = 0.037$). Tai galimai susiję su palaipsniui su amžiumi silpnėjančia imuninės sistemos funkcija. Šio proceso metu silpnėja tiek įgimtas, tiek įgytas imunitetas, kartu mažėja gebėjimas sukelti veiksmingą ląstelinį ir humoralinį atsaką į ūminę infekciją, dėl to uždegimas būna mažiau išreikštas (62).

Patvirtinta LNB negali būti diagnozuojama be įrodymo, jog CNS vyksta specifinių antikūnų sintezė prieš *B. burgdorferi*. IgM ir IgG nustatyta atitinkamai 63 % (60/95) ir 81 % (79/98) pacientų, kas atitinka ankstesnių tyrimų duomenis, jog intratekalinė IgG gamyba nustatoma dažniau (8,48). Aštuoniems pacientams nenustatyta intratekalinė antikūnų sintezė, todėl remiantis likvoro uždegiminiais pokyčiais ir neurologine simptomatika jiems diagnozuota tikėtina LNB. Paminėtina, kad simptomai juos vargino mažiau nei 6 sav. Šie duomenys patvirtinta faktą, jog labai ankstyvoje LNB stadijoje neigiamas AI nustatomas 10–20 % atvejų (50). Galimai šiems pacientams nebuvo dar susiformavęs specifinis imuninis atsakas, dėl pakankamai trumpo laiko tarpo nuo neurologinių simptomų pradžios iki hospitalizacijos.

Nors *B. burgdorferi* sukelta *n. facialis* neuropatija dažniausiai stebima kartu su radikulitu ar meningito simptomatika, kartais LNB metu išsivysto tik mimikos raumenų parėzė. Toks ligos pasireiškimas apsunkina LNB diagnostiką, kadangi vienpusio veido raumenų silpnumo arba paralyžiaus be lydinčių neurologinių simptomų kliniškai neįmanoma atskirti nuo Bello paralyžiaus (39). Pacientų, kuriems pasireiškė tik periferinė veido raumenų parėzė kartu su besimptominiu limfocitiniu meningitu, buvo 12. Tokiais atvejais atlikus liumbalinę punkciją galima patvirtinti aktyvią LNB arba ją atmesti ir toliau ieškoti kitų galimų *n. facialis* pažeidimo priežasčių. Jei mimikos

raumenų paralyžių sukėlė *B. burgdorferi*, likvire būna pleocitozė kartu su teigiamu AI, tačiau kai kuriais atvejais, ypač ankstyvose ligos stadijose, AI gali būti neigiamas, bet bus pleocitozė ir padidėjusi baltymo koncentracija.

8.4 LNB diagnostikos uždelsimas

Skirtingų tyrimų rezultatai parodo, jog LNB diagnozė yra nustatoma pavėluotai, o laiko mediana nuo simptomų pasireiškimo dienos iki galutinės diagnozės nustatymo siekia 20–21 d. (10,48,58). Mūsų tyrimo rezultatai patvirtina ankstesnių tyrimų duomenis, kadangi laiko mediana nuo pirmųjų neurologinių simptomų pasireiškimo iki hospitalizacijos buvo lygi 20 d. Viena iš galimų priežasčių uždelstos hospitalizacijos ar diagnozės nustatymo yra tai, jog dažniausiai pirmoji LNB klinikinė apraiška būna poliradikulitas. Pacientai, kuriems pirmasis pasireiškė poliradikulitas buvo hospitalizuojami statistiškai reikšmingai vėliau nei pacientai, kurių pirmasis neurologinis simptomas buvo periferinė mimikos raumenų parėzė ($p < 0,001$) ar encefalito požymiai ($p = 0,009$). Pacientai varginami ilgalaikio skausmo į gydymo įstaigas kreipiasi, kai skausmas tampa nebepakenčiamas, o nuo jo pasireiškimo dienos būna praėję jau kelios savaitės (63). Be to, ir gydytojai ne visada šį simptomą sieja su LNB. Toks nespecifinis radikulito sukeltas skausmas gali būti klaidingai priskirtas kitos kilmės radikulopatijoms, pvz. tarpslankstelinio disko išvaržai (39), o tai dar labiau prailgina laiką iki teisingos diagnozės nustatymo. Knudtzen ir kt. duomenimis, pacientams, kuriems gydymas buvo uždelstas daugiau nei vienerius metus nuo simptomų pradžios, 16 iš 20 (80 %) nustatytas radikulitas (10). Svarbu akcentuoti, kad aštrus ir nepraeinantis nuo analgetikų radikulito sukeltas skausmas dažniausiai yra pirminė, o kartais ir vienintelė LNB klinikinė apraiška. Kita vertus, asmenys pastebėję staigius pokyčius savo veido srityje ar susirgę encefalitu linkę greičiau kreiptis pagalbos, o tai patvirtina atlikto tyrimo rezultatai. Tokiais atvejais liumbalinė punkcija yra atliekama nedelsiant, todėl sutrumpėja laikas iki galutinės LNB diagnozės nustatymo.

8.5 LB klinikinių sindromų palyginimas

Be LNB, kuri šioje pacientų imtyje diagnozuota dažniausiai (60,6 %), buvo nustatytos ir kitos LB klinikinės formos – EM (34,7 %), LA (3,5 %) ir ACA (1,2 %). Nustatyta, kad LNB sergantys pacientai buvo statistiškai reikšmingai vyresni nei asmenys, kuriems liga diagnozuota lokalizuotoje stadijoje (EM) (60 m. vs 54 m., $p = 0,011$). Galbūt vyresni pacientai rečiau pastebi migruojančiosios eritemos bėrimą, ypač jei jis yra netipiškas, todėl infekcija gali likti nedidinozuota ankstyvoje lokalizuotoje stadijoje. Tai leidžia *B. burgdorferi* išplisti ir pažeisti nervų sistemą. Tuo tarpu jaunesni pacientai galbūt dažniau atpažįsta ar pastebi migruojančiosios eritemos bėrimą ir kreipiasi pas gydytoją dar esant ankstyvajai lokalizuotai ligos stadijai. Be to, ankstyvąją LNB sergantys pacientai praleido daugiau laiko ligoninėje lyginant su asmenis, kuriems pasireiškė tik EM (14,5 d. vs 5 d., $p < 0,001$). Tai galima paaiškinti žymiai sunkesne LNB eiga bei didesne komplikacijų rizika.

Tyrimo privalumai:

- Nagrinėta pakankamai didelė pacientų imtis, kurioje tiriamieji buvo pasiskirstę tolygiai pagal lytį ir amžių (< 60 ir ≥ 60). Tai leido atlikti statistiškai pagrįstą minėtų grupių palyginimą, nustatyti skirtumus bei juos interpretuoti.
- Įvertinti įvairūs pacientų demografiniai, epidemiologiniai, klinikiniai ir laboratoriniai tyrimų duomenys.

Tyrimo trūkumai:

- Dėl mažo sergančiųjų vėlyvąja LNB asmenų skaičiaus, statistinės duomenų analizės atlikimas šioje pacientų grupėje nebuvo galimas.
- Dėl kiekybinių duomenų trūkumo kai kurie palyginimai atlikti su mažesnėmis imtimis.

9. IŠVADOS

1. LNB patogenezė tai kompleksinis procesas, o vienas svarbiausių veiksnių lemiančių nervinio audinio pažeidimą ir neurologinių simptomų atsiradimą yra šeimininko uždegiminis atsakas į *Borrelia burgdorferi* centrinėje ir periferinėje nervų sistemose.
2. Neuroboreliozei būdinga įvairialypė neurologinė simptomatika – nuo dažniausiai Europoje pasireiškiančio meningoradikulito iki rečiau nustatomo encefalito ar mielito.
3. LNB diagnostika remiasi būdinga neurologine simptomatika, serologiniais tyrimais ir smegenų skysčio ištyrimu. Sergančiųjų smegenų skystyje nustatoma limfocitinė pleocitozė, ir lygiagrečiai vertinant serumo ir smegenų skysčio mėginius – intratekalinė antikūnų gamyba.
4. Tiriamojoje imtyje pacientai dažniausiai buvo hospitalizuoti dėl neuroboreliozės (60,6 %). Šia liga dažniausiai sirgo vidutinio ir vyresnio amžiaus asmenys (50–69 m.), o amžiaus mediana buvo lygi 60 m.
5. Atlikto tyrimo rezultatai patvirtina, kad Europoje suaugusiųjų tarpe neuroboreliozė dažniausiai pasireiškia meningopoliradikulitu (75 %), dažnu atveju derinyje su mimikos raumenų pareze dėl *n. facialis* pažeidimo (36 %) arba be kitų neurologinių simptomų (30 %).
6. *Borrelia burgdorferi* sukeltas encefalitas gali pasireikšti ir be LNB būdingų klinikinių simptomų.
7. Trukmės nuo pirmųjų neurologinių simptomų pasireiškimo iki hospitalizacijos pradžios mediana buvo lygi 20 d., o tokie rezultatai parodo ryškų LNB diagnostikos uždelimą.
8. LNB sergančiųjų tarpe, moterys buvo vyresnės, dažniau sirgo gretutinėmis ligomis, dažniau joms nustatytas tik meningoradikulitas. Vyrams dažniau stebėta abipusė *n. facialis* neuropatija.

9. LNB sergančiųjų tarpe, vyresni pacientai (≥ 60 m.) buvo ilgiau gydomi stacionare, dažniau sirgo gretutinėmis ligomis, dažniau jiems nustatytas tik meningopoliradikulitas. Be to, vyresnio amžiaus pacientų grupėje nustatyta mažesnė pleocitozė. Tuo tarpu jaunesniems asmenims (< 60 m.) dažniau pasireiškė *n. facialis* neuropatija.

10. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Pasireiškus poliradikulito sindromui kartu ar be periferinės veido raumenų parėzės, rekomenduojamas ištyrimas dėl Laimo neuroboreliozės.
2. Atsižvelgiant į nustatytą ryškų ligos diagnostikos uždelsimą ir siekiant tai pakeisti, svarbu didinti gydytojų budrumą, kad įvairių specialybių klinicianai galėtų laiku įtarti Laimo neuroboreliozę. Taip pat reikalingas tolimesnis visuomenės švietimas apie dažniausius neuroboreliozės simptomus.

11. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Steinbrink A, Brugger K, Margos G, Kraiczy P, Klimpel S. The evolving story of *Borrelia burgdorferi sensu lato* transmission in Europe. *Parasitol Res.* 2022 Mar;121(3):781–803. doi:10.1007/s00436-022-07445-3
2. Kelly PH, Davis J, Tan Y, Marick HM, Davidson A, Estrada-Peña A, et al. Occurrence and prevalence of host-seeking *Ixodes ricinus* nymphs infected with *Borrelia burgdorferi* (*sensu lato*) genospecies in Europe (1999–2022). *Curr Res Parasitol Vector Borne Dis.* 2025;8:100297. doi:10.1016/j.crpvbd.2025.100297
3. Snegiriovaitė J, Lipatova I, Razgūnaitė M, Paulauskas A, Radzijeuskaja J. Prevalence and diversity of *Borrelia* spp. in questing ticks from urban green spaces in Lithuania. *Ticks Tick Borne Dis.* 2025 Jul;16(4):102512. doi:10.1016/j.ttbdis.2025.102512
4. Lietuvos infektologų draugija. Laimo boreliozės diagnostika ir gydymo metodinės rekomendacijos [Internet]. [cited 2026 May 3]. Available from: https://nvsc.lrv.lt/public/canonical/1728637618/5025/Laimo%20borelioz%C4%97s%20diagnostikos%20ir%20gydymo%20metodin%C4%97s%20rekomendacijos_papildytos.pdf
5. Ogrinc K, Maraspin V. Nervous System Involvement in Lyme Borreliosis. *Open Neurol J.* 2016 Mar 28;10(1):44–54. doi:10.2174/1874372201610010044
6. Davidson A, Davis J, Brestrich G, Moisi JC, Jodar L, Stark JH. Lyme Borreliosis Incidence Across Europe, 2015–2023: A Surveillance-Based Review and Analysis. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2025 Oct;25(10):569–579. doi:10.1177/15303667251363125
7. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. In: UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc.; [cited 2025 Dec 29]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/nervous-system-lyme-disease>

8. Ogrinc K, Lusa L, Lotrič-Furlan S, Bogovič P, Stupica D, Cerar T, et al. Course and Outcome of Early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): Clinical and Laboratory Findings. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 1;63(3):346–353. doi:10.1093/cid/ciw299
9. Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, Fingerle V, Huppertz HI, Hunfeld KP, et al. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology – Lyme neuroborreliosis. *Ger Med Sci*. 2020 Feb 27;18:Doc03. doi:10.3205/000279
10. Knudtzen FC, Andersen NS, Jensen TG, Skarphéðinsson S. Characteristics and Clinical Outcome of Lyme Neuroborreliosis in a High Endemic Area, 1995–2014: A Retrospective Cohort Study in Denmark. *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 16;65(9):1489–1495. doi:10.1093/cid/cix568
11. Hu L. Microbiology of Lyme disease. In: UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc.; [cited 2025 Dec 24]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/microbiology-of-lyme-disease>
12. Marques AR, Strle F, Wormser GP. Comparison of Lyme Disease in the United States and Europe. *Emerg Infect Dis*. 2021 Aug;27(8):2017–2024. doi:10.3201/eid2708.204763
13. Strnad M, Rudenko N, Rego ROM. Pathogenicity and virulence of *Borrelia burgdorferi*. Virulence. 2023 Dec 31;14(1):2265015. doi:10.1080/21505594.2023.2265015
14. Baux E, Hansmann Y, Tranchant C, Roblot F, Arias P, Jaulhac B, et al. Guidelines for Lyme borreliosis: clinical manifestations. *Infect Dis Now*. 2025 Dec;55(8):105202. doi:10.1016/j.idnow.2025.105202
15. Barbour AG, Hayes SF. Biology of *Borrelia* species. *Microbiol Rev*. 1986;50(4):381–400. doi:10.1128/mr.50.4.381-400.1986
16. Kurokawa C, Lynn GE, Pedra JHF, Pal U, Narasimhan S, Fikrig E. Interactions between *Borrelia burgdorferi* and ticks. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(10):587–600. doi:10.1038/s41579-020-0400-5
17. Charon NW, Cockburn A, Li C, Liu J, Miller KA, Miller MR, et al. The Unique Paradigm of Spirochete Motility and Chemotaxis. *Annu Rev Microbiol*. 2012 Oct 13;66(1):349–70. doi:10.1146/annurev-micro-092611-150145
18. Motaleb MA, Corum L, Bono JL, Elias AF, Rosa P, Samuels DS, et al. *Borrelia burgdorferi* periplasmic flagella have both skeletal and motility functions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000 Sep 26;97(20):10899–904. doi:10.1073/pnas.200221797
19. Trezel P, Guérin M, Da Ponte H, Maffucci I, Octave S, Avelle B, et al. *Borrelia* surface proteins: new horizons in Lyme disease diagnosis. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2025 Jul 1;109(1):156. doi:10.1007/s00253-025-13490-6
20. Kenedy MR, Lenhart TR, Akins DR. The role of *Borrelia burgdorferi* outer surface proteins. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012 Oct;66(1):1–19. doi:10.1111/j.1574-695X.2012.00980.x
21. Tilly K, Bestor A, Rosa PA. Lipoprotein succession in *Borrelia burgdorferi*: similar but distinct roles for OSPC and VLSE at different stages of mammalian infection. *Mol Microbiol*. 2013 Jul;89(2):216–227. doi:10.1111/mmi.12271

22. Strnad M, Rudenko N, Rego ROM. Pathogenicity and virulence of *Borrelia burgdorferi*. Virulence. 2023 Dec 31;14(1):2265015. doi:10.1080/21505594.2023.2265015
23. Schuijt TJ, Hovius JWR, Van Burgel ND, Ramamoorthi N, Fikrig E, Van Dam AP. The Tick Salivary Protein Salp15 Inhibits the Killing of Serum-Sensitive *Borrelia burgdorferi* Senu Lato Isolates. Infect Immun. 2008 Jul;76(7):2888–94. doi:10.1128/IAI.00232-08
24. Snik ME, Stouthamer NEIM, Hovius JW, Van Gool MMJ. Bridging the gap: Insights in the immunopathology of Lyme borreliosis. Eur J Immunol. 2024 Dec;54(12):2451063. doi:10.1002/eji.202451063
25. Coburn J, Garcia B, Hu LT, Jewett MW, Kraiczy P, Norris SJ, et al. Lyme Disease Pathogenesis. Curr Issues in Mol Biol. 2022;473–518. doi:10.21775/cimb.042.473
26. Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. The Pathogenesis of Lyme Neuroborreliosis: From Infection to Inflammation. Mol Med. 2008 Mar;14(3–4):205–212. doi:10.2119/2007-00091.Rupprecht
27. Grab DJ, Perides G, Dumler JS, Kim KJ, Park J, Kim YV, Nikolskaia O, Choi KS, Stins MF, Kim KS. *Borrelia burgdorferi*, host-derived proteases, and the blood-brain barrier. Infect Immun. 2005;73(2):1014–22. doi:10.1128/IAI.73.2.1014-1022.2005
28. Adams Y, Clausen AS, Jensen PØ, Lager M, Wilhelmsson P, Henningson AJ, et al. 3D blood-brain barrier-organoids as a model for Lyme neuroborreliosis highlighting genospecies dependent organotropism. iScience. 2023 Jan;26(1):105838. doi:10.1016/j.isci.2022.105838
29. Ogrinc K, Kastrin A, Lotrič-Furlan S, Bogovič P, Rojko T, Maraspin V, et al. Colocalization of Radicular Pain and Erythema Migrans in Patients With Bannwarth Syndrome Suggests a Direct Spread of *Borrelia* Into the Central Nervous System. Clin Infect Dis. 2022 Aug 24;75(1):81–87. doi:10.1093/cid/ciab867
30. Pietikäinen A, Maksimow M, Kauko T, Hurme S, Salmi M, Hytönen J. Cerebrospinal fluid cytokines in Lyme neuroborreliosis. J Neuroinflammation. 2016 Dec;13(1):273. doi:10.1186/s12974-016-0745-x
31. Ogrinc K, Hernández SA, Korva M, et al. Unique clinical, immune, and genetic signature in patients with borrelial meningoradiculoneuritis. Emerg Infect Dis. 2022;28(4):766–776. doi:10.3201/eid2804.211831
32. Greenmyer JR, Gaultney RA, Brissette CA, Watt JA. Primary Human Microglia Are Phagocytically Active and Respond to *Borrelia burgdorferi* With Upregulation of Chemokines and Cytokines. Front Microbiol. 2018 Apr 25;9:811. doi:10.3389/fmicb.2018.00811
33. Ramesh G, Martinez AN, Martin DS, Philipp MT. Effects of dexamethasone and meloxicam on *Borrelia burgdorferi*-induced inflammation in glial and neuronal cells of the central nervous system. J Neuroinflammation. 2017 Dec;14(1):28. doi:10.1186/s12974-017-0806-9
34. Ramesh G, Didier PJ, England JD, Santana-Gould L, Doyle-Meyers LA, Martin DS, et al. Inflammation in the Pathogenesis of Lyme Neuroborreliosis. AM J Pathol. 2015 May;185(5):1344–1360. doi:10.1016/j.ajpath.2015.01.024

35. Mygland Å, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol*. 2010 Jan;17(1):8. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x
36. Naudion P, Raffetin A, Zayet S, Klopfenstein T, Baux E, Martinot M, et al. Positive intrathecal anti-Borrelia antibody synthesis: what are the implications for clinical practice? Clinical features and outcomes of 138 patients in a French multicenter cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023 Apr;42(4):441–452. doi:10.1007/s10096-023-04574-0
37. Ogrinc K, Bogovič P, Rojko T, Maraspin V, Ružić-Sabljić E, Kastrin A, et al. Proportion of confirmed Lyme neuroborreliosis cases among adult patients with suspected early European Lyme neuroborreliosis. *Infection*. 2025 Aug;53(4):1403–12. doi:10.1007/s15010-024-02461-0
38. Lindland ES, Solheim AM, Dareez MN, Eikeland R, Ljøstad U, Mygland Å, et al. Enhancement of cranial nerves in Lyme neuroborreliosis: incidence and correlation with clinical symptoms and prognosis. *Neuroradiology*. 2022 Dec;64(12):2323–33. doi:10.1007/s00234-022-02957-2
39. Schwenkenbecher P, Pul R, Wurster U, Conzen J, Pars K, Hartmann H, et al. Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization. *BMC Infect Dis*. 2017 Dec;17(1):90. doi:10.1186/s12879-016-2112-z
40. Kaiser EA, George DK, Rubenstein MN, Berger JR. Lyme myelopathy: Case report and literature review of a rare but treatable disorder. *Mult Scler and Relat Disord*. 2019 Apr;29:1–6. doi:10.1016/j.msard.2018.12.034
41. Hudach D, Konen FF, Möhn N, Grote-Levi L, Wurster U, Welte G, et al. Neuroborreliosis with encephalitis: a broad spectrum of clinical manifestations. *BMC Infect Dis*. 2025 Feb 7;25(1):182. doi:10.1186/s12879-025-10588-0
42. Knudtzen FC, Eikeland R, Bremell D, Quist-Paulsen E, Johansen IS, Solheim AM, et al. Lyme neuroborreliosis with encephalitis; a systematic literature review and a Scandinavian cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2022 May;28(5):649–656. doi:10.1016/j.cmi.2021.11.001
43. Bakalakou E, Etxeberria-Izal A, Onofrij V, El Sankari S, Guilmot A. Late Lyme neuroborreliosis encephalomyelitis with distinct MRI features—a case report and systematic literature review. *J Neurol*. 2025 Nov;272(11):729. doi:10.1007/s00415-025-13475-5
44. Garkowski A, Zajkowska J, Zajkowska A, Kułakowska A, Zajkowska O, Kubas B, et al. Cerebrovascular Manifestations of Lyme Neuroborreliosis—A Systematic Review of Published Cases. *Front Neurol*. 2017 Apr 20;8:146. doi:10.3389/fneur.2017.00146
45. Kobayashi T, Auwaerter PG. Diagnostic Testing for Lyme Disease. *Infect Dis Clin of North Am*. 2022 Sep;36(3):605–620. doi:10.1016/j.idc.2022.04.001
46. Jaulhac B, Saunier A, Caumes E, Bouiller K, Gehanno JF, Rabaud C, et al. 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. *Méd Mal Infect*. 2019 Aug;49(5):335–346. doi:10.1016/j.medmal.2019.05.001

47. Solheim AM, Skarstein I, Quarsten H, Lorentzen ÅR, Berg-Hansen P, Eikeland R, Reiso H, Myglund Å, Ljøstad U. Clinical and laboratory characteristics during a 1-year follow-up in European Lyme neuroborreliosis: a prospective cohort study. *Eur J Neurol.* 2024;31(12):e16487. doi:10.1111/ene.16487
48. Nordberg CL, Bodilsen J, Knudtzen FC, Storgaard M, Brandt C, Wiese L, et al. Lyme neuroborreliosis in adults: A nationwide prospective cohort study. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020 Jul;11(4):101411. doi:10.1016/j.ttbdis.2020.101411
49. Dessau RB, Van Dam AP, Fingerle V, Gray J, Hovius JW, Hunfeld KP, et al. 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. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Feb;24(2):118–124. doi:10.1016/j.cmi.2017.08.025
50. Djukic M, Schmidt-Samoa C, Lange P, Spreer A, Neubieser K, Eiffert H, et al. Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol.* 2012 Apr;259(4):630–636. doi:10.1007/s00415-011-6221-8
51. Erhart DK, Klose V, Schäper T, Tumani H, Senel M. CXCL13 in Cerebrospinal Fluid: Clinical Value in a Large Cross-Sectional Study. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 28;25(1):425. doi:10.3390/ijms25010425
52. Lintner H, Hochgatterer-Rechberger P, Pischinger B, Seier J, Vollmann P, Haushofer A, et al. Sensitivity and specificity of cerebrospinal fluid CXCL13 for diagnosing Lyme neuroborreliosis - a study on 1410 patients and review of the literature. *J Neurol Sci.* 2020 Jul;414:116843. doi:10.1016/j.jns.2020.116843
53. Ørbæk M, Shekhrjka N, Gynthersen RMM, Bodilsen J, Larsen L, Storgaard M, et al. Findings on Magnetic Resonance Imaging in Neuroborreliosis—A Nationwide Cohort Study. *Euro J of Neurology.* 2026 Feb;33(2):e70500. doi:10.1111/ene.70500
54. Volk T, Urbach H, Fingerle V, Bardutzky J, Rauer S, Dersch R. Spectrum of MRI findings in central nervous system affection in Lyme neuroborreliosis. *Sci Rep.* 2024 May 31;14(1):12486. doi:10.1038/s41598-024-63006-x
55. Nieminen A, Söderqvist S, Jero J, Oksi J. A retrospective study on differences in neuroborreliosis symptoms, signs and findings between adults and children. *BMC Infect Dis.* 2026 Jan 19;26(1):338. doi:10.1186/s12879-026-12597-z
56. Petrulionienė A, Radzišauskienė D, Paulauskas A, Venalis A. Lyme Disease among Patients at an Ambulatory Unit in a Highly Endemic Country: Lithuania. *Medicina.* 2021 Feb 21;57(2):184. doi:10.3390/medicina57020184
57. Hensen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985–1990: a prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain.* 1992;115(2):399–423. doi:10.1093/brain/115.2.399
58. Dos AH, Sørensen NV, Sagar MV, Lebech A, Hougaard A, Stenør C. Clinical Characteristics in Danish Children and Adults Diagnosed With Neuroborreliosis: A Retrospective Study From January 2016 to January 2024. *Eur J of Neurol.* 2025 Jul;32(7):e70250. doi:10.1111/ene.70250

59. Vianna M, Adams M, Schachern P, Lazarini PR, Paparella MM, Cureoglu S. Differences in the Diameter of Facial Nerve and Facial Canal in Bell's Palsy—A 3-Dimensional Temporal Bone Study. *Otol Neurotol*. 2014 Mar;35(3):514–518. doi:10.1097/MAO.0000000000000240
60. Marques A, Okpali G, Liepshutz K, Ortega-Villa AM. Characteristics and outcome of facial nerve palsy from Lyme neuroborreliosis in the United States. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022 Jan;9(1):41–49. doi:10.1002/acn3.51488
61. Stupica D, Bajrović FF, Blagus R, Cerar Kišek T, Collinet-Adler S, Lah A, et al. Clinical manifestations and long-term outcome of early Lyme neuroborreliosis according to the European Federation of Neurological Societies diagnostic criteria (definite versus possible) in central Europe. A retrospective cohort study. *Eur J Neurol*. 2021 Sep;28(9):3155–3166. doi:10.1111/ene.14962
62. Santoro A, Bientinesi E, Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res Rev*. 2021 Nov;71:101422. doi:10.1016/j.arr.2021.101422
63. Nymark A, Huniche L, Skarphedinsson S, Christensen HM. Initial symptoms and late complication in Lyme neuroborreliosis from the perspective of patients and relatives: a qualitative study. *BMC Prim Care*. 2024 Oct 23;25(1):379. doi:10.1186/s12875-024-02624-w

12. PRIEDAI



Vilniaus universiteto ligoninė
SANTAROS KLINIKOS



Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2025-09-15 Nr. SR-5911
[2025-09-15 Nr. GR-8741

Kopija
Dawid Gadajtis
El. paštu: dawid.gadajtis@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso medicinos studijų programos studentas **Dawid Gudajtis** rengdamas mokslinį darbą „Laimo neuroborreliozės etiologija, patogenezė, klinikinis pasireiškimas, diagnostika“ atliktų nuasmenintą medicinos duomenų rinkinio analizę. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė D. Radžišauskienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas. Tyrimo rezultatai skelbiami tik apibendrinti.

Direktorė valdymui

Jolita Jakutienė