

terapija

Gorana Veinović, Zorica Stojić Vukanić, Jelena Antić Stanković*

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za mikrobiologiju i imunologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

* Autor za korespondenciju: Jelena Antić Stanković
jelena@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Lajmska boreliozna je multisistemska bolest koju karakteriše širok spektar kliničkih manifestacija.

U Evropi je primarno prouzrokovana vrstama *B. afzelii*, *B. garinii* i *B. burgdorferi* sensu stricto, ali *Borrelia spielmanii*, *Borrelia valaisiana*, *Borrelia lusitaniae* and *Borrelia bissettii* se takođe navode kao retki ili potencijalni uzročnici oboljenja kod ljudi. U Severnoj Americi, kao jedini humani patogen, dokazana je vrsta *B. burgdorferi* sensu stricto. Najčešća klinička manifestacija lajmske borelioze je kožna lezija, *erythema migrans*, koja može da prođe spontano, bez terapije antibioticima. Međutim, patogen se može širiti do drugih delova kože i organa i tako prouzrokovati teže manifestacije kako na koži, tako i na nervnom sistemu, zglobovima i/ili srcu, pri čemu je terapija antibioticima neophodna. Najčešće korišćeni antibiotici u terapiji lajmske borelioze su: amoksisilin, ceftriakson, cefuroksim, doksiciklin i azitromicin.

Ključne reči: Lajmska boreliozna, epidemiologija, klinička slika, terapija

Lajmska borelijoza je prouzrokovana pokretljivom, spiralnom bakterijom iz kompleksa *Borrelia burgdorferi* sensu lato (sensu lato-u širokom smislu), koju na ljude prenose krpelji kompleksa *Ixodes* (1,2).

1. Antigenske karakteristike uzročnika lajmske borelioze

Borelije su tanke, pokretljive, spiralne bakterije koje poseduju 7-10 endoflagela smeštenih u periplazmatskom prostoru koji se nalazi između spoljašnje i citoplazmatske membrane. Dužina ćelija se kreće od 5 do 30 μm , širina od 0,2 do 0,5 μm a broj spiralnih navoja varira od 3 do 10 (1-3). Spoljašnja membrana borelija je veoma fluidna i sadrži transmembranske i spoljašnje površinske proteine (engl. Outer surface protein, Osp) koji su po hemijskoj prirodi lipoproteini. Poznato je 6 Osp proteina: OspA, OspB, OspC, OspD, OspE i OspF (3). OspA je prisutan kod većine izolata *B. burgdorferi* sensu lato. Do ekspresija gena *ospA* dolazi u crevu krpelja, a vrlo retko pri infekciji domaćina (4). Protein OspA poseduje adhezivne osobine čime je omogućeno vezivanje za epitelne ćelije creva (5). Dok krpelj egzistira na domaćinu i hrani se, dolazi do porasta temperature u crevu krpelja na 37 °C, što za posledicu ima smanjenje ekspresije gena *ospA* što omogućava borelijama odvajanje od epitelnih ćelija creva i prelazak u pljuvačne žlezde (4,6). Pojava antitela usmerenih protiv OspA, dešava se u kasnijoj fazi bolesti (7). OspB je često izražen pri hroničnoj infekciji kod ljudi i vrlo retko ga ispoljavaju borelije prisutne u krpeljima. Ovaj protein takođe poseduje adhezivne osobine kao i protein OspA. Do pojave imunog odgovora protiv OspB dolazi u kasnim fazama bolesti (8). OspC igra važnu ulogu u prelasku borelija iz creva krpelja u pljuvačne žlezde i dalje u prelasku u domaćina (9). U toku hranjenja krpelja dolazi do povećane ekspresije proteina OspC, dok se ekspresija OspA smanjuje. Ekspresija OspC je u korelaciji sa infektivnošću borelija (10) a kod čoveka dovodi do snažnog imunskog odgovora (6).

Infekcija borelijama dovodi do specifičnog imunskog odgovora. Borelije poseduju mnoge antigene koji stimulišu imunski sistem, a produkcija specifičnih antitela nastaje sporo. Flagelin je osnovni protein borelijskih flagela, snažan je antigen i odgovoran je za nastajanje prvih antitela u toku infekcije. Pošto su neki delovi flagelina slične ili identične strukture kao i kod drugih bakterija koje poseduju flagele (treponema, enterobakterije, bacili), ta antigenska sličnost može biti uzrok lažno negativnih reakcija prilikom izvođenja seroloških testova (11).

Za nastanak imunskog odgovora nije dovoljno samo prisustvo antigena, potrebno je i da antigeni budu prisutni u dovoljnoj količini i na raspolaganju imunokompetentnim ćelijama. Za lajmsku borelijozu karakterističan je relativno mali broj borelija u tkivima i „prikriivanje“ na mestima koja nisu najbolje dostupna imunokompetentnim ćelijama. Na taj način borelija sama „prikrije“ svoje antigene (npr. površinu prekrije sa sluzi ili antigene okrene unutar ćelije) tako da su prva antitela koja

se javljaju kod bolesnika, usmerena samo prema jednom ili dva borelijska antigena. Zato je za nastanak specifičnih antitela potrebno čekati više nedelja (za nastanak antitela IgM klase) ili meseci (za nastanak antitela IgG klase). Kada se imunski sistem jednom stimuliše borelijskim antigenima, stvaranje antitela postaje dinamičan proces a njihova količina u telesnim tečnostima se povećava (12).

2. Epidemiologija

Lajmska borelioza je najčešća bolest koju prenose krpelji na severnoj hemisferi (1). Bolest se javlja u celoj Evropi, u Severnoj Americi (od meksičke granice na jugu do južne kanadske provincije na severu), u delovima severne Afrike (Magreb) i severnoj Aziji (ruski Sibir i Daleki istok, Sahalin, Japan, Kina i Koreja). U Severnoj Americi lajmska borelioza do sada nije zabeležena samo u nekoliko saveznih država (Aljaska, Arizona, Montana, Nebraska, Novi Meksiko i Vajoming). Postojanje lajmske borelioze na južnoj hemisferi (Srednja i Južna Amerika, subsaharska Afrika, južna Azija, Australija) do danas nije pouzdano potvrđeno (13).

Incidencija lajmske borelioze povezana je sa rasprostranjenošću glavnih vektora krpelja. U Evropi je glavni vektor *I. ricinus*, u SAD *I. scapularis*, a u Aziji *I. persulcatus* (13, 14). Vrste borelija i geografska rasprostranjenost krpelja prikazani su u Tabeli I.

Tabela I Vrste borelija i geografska rasprostranjenost krpelja (1, 14,15)**Table I** Borrelia species and geographical distribution of ticks (1, 14, 15)

Vrsta borelija	Krpelj (glavni vektor)	Lokacija
<i>B. afzelii</i> *	<i>I. ricinus, I. persulcatus</i>	Evropa, Azija
B. bavariensis *	<i>I. ricinus</i>	Evropa
<i>B. burgdorferi</i> sensu stricto*	I. ricinus, I. scapularis, I. pacificus	Evropa, SAD
<i>B. garinii</i> *	<i>I. ricinus, Ixodes persulcatus</i>	Evropa, Azija
B. spielmanii *	I. ricinus	Evropa
<i>B. Americana</i>	I. pacificus, I. minor	SAD
<i>B. andersonii</i>	I. dentatus	Istočni deo SAD
<i>B. bissetii</i>	<i>I. spinipalpis, I. pacificus</i>	Zapadni deo SAD
<i>B. californiensis</i>	I. pacificus, I. jellisonii, I. spinipalpis	SAD
<i>B. carolinensis</i>	I. minor	SAD
<i>B. finlandensis</i>	<i>I. ricinus</i>	Evropa
<i>B. kurtenbachii</i>	I. scapularis	Evropa, SAD
<i>B. lusitaniae</i>	<i>I. ricinus</i>	Evropa (uglavnom Portugal)
<i>B. japonica</i>	<i>I. ovatus</i>	Japan
<i>B. sinica</i>	<i>I. persulcatus</i>	Kina
<i>B. tanukii</i>	<i>I. tanukii</i>	Japan
<i>B. turdi</i>	<i>I. turdus</i>	Japan
<i>B. valaisiana</i>	<i>I. ricinus</i>	Centralna Evropa, Irska, Velika Britanija i Azija
<i>B. yangtze</i>	Haemaphysalis longicornis, I. granulatus	Kina

*poznati patogeni

U većini slučajeva najčešća klinička slika (*erythema migrans*) se javlja između juna i avgusta. Sezonska distribucija ekstrakutanih manifestacija je manje izražena usled varijabilnog vremenskog perioda od infekcije do pojave oboljenja, koji je obično duži nego za *erythema migrans* (16). Kliničke manifestacije su iste kod dece i kod odraslih, osim meningopoliradikuloneuritisa i *acrodermatitis chronica atrophicans* koji se ne javljaju kod dece (kod dece se češće javlja multipli *erythema migrans*); učestalost različitih kliničkih manifestacija je više varijabilna kod dece različitih starosnih grupa nego kod odraslih (17-19).

Na osnovu dostupnih nacionalnih podataka, procenjeno je da prosečan godišnji broj obolelih od lajmske borelioze u Evropi iznosi oko 85 000, dok se u SAD taj broj kreće od 15 000 do 20 000 (20,21). U Evropi je zabeležen porast učestalosti bolesti od zapada ka istoku, sa najvećem učestalošću u zemljama centralne Evrope (npr. Slovenija 155 slučajeva na 100 000 stanovnika) i najmanjom učestalošću u Velikoj Britaniji (0,7/100 000) i Irskoj (0,6/100 000). Smatra se da je realna učestalost ove bolesti mnogo veća. U nekim zemljama Evrope zabeleženo je smanjenje učestalosti bolesti: od juga ka severu (Skandinavija), i od severa prema jugu (Italija, Španija i Grčka) (21). Lajmska boreliozna se registruje i u svim okruzima Republike Srbije. U toku 2013. godine prijavljeno je ukupno 942 slučaja lajmske borelioze (incidenca 13,08/100.00), što je za oko 2% manji broj registrovanih nego u 2012. godini. Najviša incidencija zabeležena je u Kolubarskom (76,25/100.000) a najniža u Jablaničkom okrugu (0,46/100.000) (22). Prijavljivanje obolelih od lajmske borelioze obavezno je u samo nekoliko evropskih zemalja, pa je njenu učestalost u Evropi moguće proceniti samo približno (23).

U SAD incidenca se povećala na približno 30 000 slučajeva na 100 000 stanovnika u toku 2009. godine (32).

3. Klinička slika lajmske borelioze

Lajmska boreliozna se manifestuje različitim kliničkim znacima i simptomima. Tok bolesti se može podeliti u tri kliničke faze: rana infekcija se manifestuje kao kožna lezija (*erythema migrans*) koja se javlja na mestu uboda krpelja (faza 1), sledi rana diseminovana infekcija u toku koje mogu biti zahvaćeni nervni sistem, koža, zglobovi i/ili srce (faza 2) i kasna zahvaćenost nervnog sistema, zglobova i kože koja se javlja u toku nekoliko meseci ili godina (faza 3) (1,2). Poređenje lajmske borelioze u Severnoj Americi i Evropi prikazano je u Tabeli II.

Tabela II Poređenje lajmske borelioze u Severnoj Americi i Evropi (1,2)**Table II** Comparison of Lyme borreliosis in North America and Europe (1, 2)

Varijabla		Severna Amerika	Evropa
Koža	Akutna faza	<i>Erythema migrans</i> se brže širi, kraće traje, inflamacija je intenzivnija; veća mogućnost hematogene diseminacije	<i>Erythema migrans</i> se sporije širi, duže traje, inflamacija je manje izražena; manja mogućnost hematogene diseminacije
	Hronična faza	ACA* se retko javlja	ACA
Nervni sistem	Akutna faza	Meningitis, teška glavobolja, blaga ukočenost vrata, manje istaknut radikuloneuritis	Radikularni bol i pleocitoza; manje istaknuta glavobolja i ukočenost vrata
	Hronična faza	<i>Blaga senzorna polineuropatija bez ACA</i> <i>Blaga encefalopatija, kognitivni poremećaji, slaba intratekalna produkcija antitela</i>	Blaga senzorna polineuropatija u delovima zahvaćenim ACA Teški encefalomijelitis, <i>spasticitet, kognitivni poremećaji, značajna intratekalna produkcija antitela</i>
Srce	Akutna faza	AV* blok i miokarditis	AV blok i miokarditis
	Hronična faza	Nema podataka	Dilatirana kardiomiopatija
Artritis	Akutna faza	Oligoartritis se često javlja, intezivnija inflamacija zglobova	Oligoartritis se retko javlja, manje intezivna inflamacija zglobova
	Hronična faza	Oko 10% pacijenata sa artritisom je rezistentno na terapiju	Perzistentni artritis se retko javlja
Asimptomatska infekcija		Javlja se u oko 10% pacijenata	Javlja se u više od 10% pacijenata
Pojava antitela		Antitela usmerena na mnoge proteine	Antitela usmerena na nekoliko proteina

ACA= acrodermatitis chronica atrophicans; AV=atrioventrikularni

Od različitih objektivnih kliničkih prezentacija lajmske borelioze u Evropi, *erythema migrans* je najčešća (16,24). U ranijim studijama koje su sprovedene na pacijentima iz Evrope (25) pokazano je, da je 89% pacijenata imalo *erythema migrans*, 5% je imalo artritis, 3% je imalo rane neurološke manifestacije, 2% je imalo borelijski limfocitom, 1% je imalo *acrodermatitis chronica atrophicans*, a manje od 1% je imalo srčane manifestacije. Istraživanje pokazuje da nije bilo pacijenata sa znacima kasne neurološke borelioze. Slični podaci o učestalosti kliničkih manifestacija su pokazani i u studijama koje se sprovedene u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) (26-28) s tim da nisu zabeleženi pacijenti koji su imali borelijski limfocitom i *acrodermatitis chronica atrophicans*.

Infekcija *B. afzelii* je, uglavnom, povezana sa kožnim manifestacijama kao što su *erythema migrans* i *acrodermatitis chronica atrophicans*, dok je nalaz *B. garinii* u pozitivnoj korelaciji sa manifestacijama na nervnom sistemu (lajmska neuroborelioza). Klinička slika lajmskog artritisa je češća kada je uzročnik infekcije *B. burgdorferi* sensu stricto (1,2,29,30).

Manifestacije na koži

Erythema migrans je karakteristična kožna promena koja se odnosi na rani, lokalizovani oblik lajmske borelioze (1,2). U Evropi se kao uzročnici oboljenja kod ljudi navode *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* sensu stricto, i *B. spielmanii*, retko *B. bissettii* i *B. lusitaniae*, a najčešće izolovana vrsta je *B. afzelii* (24,29,31-35). Promena na koži kod lajmske borelioze javlja se posle nekoliko dana/nedelja na mestu uboda krpelja, a počinje kao mala crvena makula ili papula, koja se postepeno širi spolja i bleđi u sredini. Nelečene lezije mogu da se prošire i da perzistiraju više nedelja ili meseci i da dostignu veličinu od nekoliko do 100 cm (1,16).

Od propratnih simptoma mogu da se jave: blag svrab, pečenje i bol na mestu uboda, umor, malaksalost, glavobolja, bolovi u mišićima i zglobovima (36).

Ukoliko iz početnog eritema dođe do hematogene diseminacije borelija, može da nastane multipli *erythema migrans*. Ponekad, kliničku sliku rane lokalizovane infekcije, predstavlja borelijski limfocitom. Javlja se nekoliko nedelja nakon infekcije i može da perzistira više meseci. To je solitarna, crvenkasto-plava nodula, veličine do nekoliko centimetara, koja nastaje usled guste infiltracije limfocita u koži i potkožinom tkivu i najčešće se javlja na ušnoj školjci i bradavici (1,2,16).

Klinička slika kasnog oblika lajmske borelioze je *acrodermatitis chronica atrophicans*. Javlja se posle nekoliko meseci ili godina nakon primarne infekcije i za razliku od *erythema migrans* i borelijskog limfocitoma, ne može proći spontano (1,16).

To je dugotrajna, obično progresivna manifestacija lajmske borelioze, koja se u početku karakteriše crvenim ili crvenkasto-modrim promenama i otokom kože, obično

na ekstenzornim površinama ekstremiteta, a kasnije dolazi do atrofije kože i potkožnog tkiva, a moguća je i pojava fibroznih čvorova u koži (23).

Lajmska neuroborelijoza

Lajmska neuroborelijoza je bolest centralnog i/ili perifernog nervnog sistema prouzrokovana *B. burgdorferi* sensu lato, i može biti rana ili kasna (17).

U Severnoj Americi sve manifestacije lajmske borelijoze, uključujući i lajmsku neuroborelijozu prouzrokuje *B. burgdorferi* sensu stricto, dok u Evropi lajmsku neuroborelijozu najčešće prouzrokuje *B. garinii*, ređe *B. afzelii*, i retko *B. burgdorferi* sensu stricto (17,18,33,37).

Pacijenti sa kliničkom slikom borelijskog meningitisa obično imaju blage simptome a limfocitna pleocitoza je prisutna u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF) bolesnika (1,17).

U toku rane lajmske neuroborelijoze mogu biti zahvaćeni motorni nervi, što za posledicu ima pareze koje su obično asimetrične. Najčešće su zahvaćeni facijalni nervi - nastaje unilateralna ili bilateralna periferna facijalna paraliza. Kod pacijenata je prisutna limfocitna pleocitoza, čak i onda kada nema kliničkih simptoma meningitisa (1,17,38,39).

Periferna neuropatija, kao posebna klinička manifestacija lajmske neuroborelijoze javlja se veoma retko, mnogo češće se sreće kod pacijenata sa acrodermatitis chronica atrophicans.

Drugi ređi oblici rane lajmske neuroborelijoze su encefalitis i mijelitis, a veoma retko se sreće cerebralni vaskulitis (23).

Lajmski karditis

Najčešća manifestacija infekcije na srcu su atrioventrikularni poremećaji sprovođenja (AV blokovi različitog stepena) (3,40). Kod pacijenata koji su primili antibiotsku terapiju (pa čak i kod onih koji nisu) simptomi vezani za srčane poremećaje i elektrokardiografske abnormalnosti obično prolaze nakon 3-6 nedelja (3,40).

Lajmski artritis

Lajmski artritis predstavlja povremenu inflamaciju jednog ili više zglobova. Nastaje kao rezultat diseminacije borelija i javlja se češće kod pacijenata u SAD i kod 70% pacijenata sa nelečenom manifestacijom *erythema migrans*. Zahvaćenost zglobova je obično asimetrična. Početak artritisa je akutan a prvenstveno su zahvaćeni koleno, lakat i skočni zglob, a ponekad i rame i kuk. Zglobovi su bolni a inflamacija traje od

nekoliko dana do nekoliko nedelja, a ponekad i do nekoliko meseci. Tok bolesti je veoma varijabilan, obično rekurentan i može trajati i po nekoliko godina (1,2,17).

Oftalmološke manifestacije kod lajmske borelioze

Podaci o infekciji očiju su ograničeni. Infekcija očiju se javlja veoma retko i često je povezana sa drugim manifestacijama lajmske borelioze, kao što su *eritema migrans*, lajmska neuroboreliozna i lajmski artritis, ali takođe može biti i posebna manifestacija bolesti. Infekcija očiju se primarno manifestuje kao keratitis, konjuktivitis i retinalni vaskulitis ili sekundarno kao rezultat ekstraokularnih manifestacija lajmske borelioze kao što je pareza kranijalnih nerava (III, IV, VI i VII kranijalni nervi). Ukoliko dođe do pogrešne dijagnoze i infekcija traje duži vremenski period može rezultirati potpunim gubitkom vida (17).

4. Mikrobiološka dijagnoza lajmske borelioze

Mikrobiološka dijagnoza lajmske borelioze je potrebna za sve kliničke manifestacije bolesti, osim za kožnu leziju (*erythema migrans*), koja je karakteristična i najčešća klinička manifestacija rane lajmske borelioze (3,17). Postoje direktne i indirektno metode za dokazivanje lajmske borelioze.

Direktno dokazivanje *B. burgdorferi* sensu lato

Za direktno dokazivanje uzročnika lajmske borelioze, primenjuju se dva različita pristupa: izolacija borelija i dokazivanje DNK borelija (12).

Izolacija borelija

Borelije se mogu izolovati iz različitog kliničkog materijala kao što su koža, krv, CST, sinovijalna tečnost itd. u toku rane, kao i hronične faze lajmske borelioze (12).

Izolacija borelija je najuspešnija sa kože bolesnika u ranoj fazi lajmske borelioze (kod bolesnika sa kliničkom slikom *erythema migrans*). U Evropi, prosečna uspešnost izolacije borelija iz *erythema migrans* je $\geq 40\%$ (12,41,42), u SAD je veća od 50%, dok je prosečna uspešnost izolacije borelija u Evropi iz *acrodermatitis chronica atrophicans* $\geq 22\%$ (12).

Izolacija borelija iz krvi nelečenih pacijenata u Evropi je manja od 5%. U većini studija, u postupku izolacije borelija korišćen je mali uzorak krvi odnosno plazme volumena ≤ 1 mL. Uspešnost izolacije iz krvi je niska usled retke diseminacije borelija ili usled nedovoljne količine uzete krvi (12). *B. afzelii* je najčešće izolovana vrsta iz primarne kožne promene *erythema migrans* u Evropi ali je njena hematogena diseminacija retka (12,43).

Uspešnost izolacije borelija iz krvi (iz volumena plazme ≥ 9 mL) bolesnika u SAD je veća od 40%. Prosečana uspešnost izolacije borelija iz cerebrospinalne tečnosti (CST) bolesnika sa neuroboreliozom iznosi 10%. (12).

Identifikacija DNK borelija

DNK borelija se dokazuje pomoću reakcije lančane polimerizacije (engl. polymerase chain reaction, PCR). U odnosu na kultivaciju, koja traje više od 9 nedelja, PCR je mnogo brža metoda koja daje rezultate u toku samo nekoliko dana, ali njen nedostatak je što nije standardizovana (12).

Pomoću PCR metode mogu se analizirati uzorci biopsije kože bolesnika, krv, CST i sinovijalna tečnost bolesnika s različitim kliničkim slikama borelijske infekcije.

U Evropi, osetljivost PCR metode za detekciju DNK *B. burgdorferi* sensu lato u uzorku kože kreće se u rasponu 36-88% za *erythema migrans*, i u rasponu 54-100% za *acrodermatitis chronica atrophicans*, dok je u SAD taj raspon 59-67% za *erythema migrans*. Osetljivost PCR metode za detekciju DNK *B. burgdorferi* sensu lato u uzorku krvi i CST pacijenata sa lajmskom boreliozom je daleko niža, i u slučaju uzorka krvi iznosi 10% a 23% za uzorak CST (12).

Indirektno dokazivanje *B. burgdorferi* sensu lato

Indirektno dokazivanje borelijske infekcije obuhvataju serološke testove pomoću kojih se dokazuju antitela specifična za borelije u serumu, likvoru ili sinovijalnoj tečnosti.

IgM i IgG antitela mogu se odrediti testovima indirektno imunofluorescencije (IFT), enzimskim imunotestovima (ELISA), imunoblot testom (Western blot), ili testovima hemaglutinacije. Nedostaci seroloških testova su da nisu standardizovani, kao i razlike u specifičnosti i osetljivosti pojedinih testova (12).

5. Terapija lajmske borelioze

Kod većine pacijenata terapija lajmske borelioze je uspešna uz primenu preporučenih antibiotika (16,44-46). U lečenju lajmske borelioze se koriste antibiotici koji su se prethodno pokazali efikasnim protiv borelija u *in vitro* studijama. Mnoga *in vitro* istraživanja su pokazala da su borelije koje uzrokuju lajmsku boreliozu osetljive na širok spektar antimikrobnih agenasa uključujući amoksicilin, azitromicin, ceftriakson, cefuroksim, doksiciklin, penicilin G, itd. (47-52). *In vitro* testiranje osetljivosti *B. burgdorferi* sensu lato na antibiotike uvek je bilo ograničeno usled: malog broja izolata na raspolaganju u pojedinim studijama, retkog izvođenja testa na sojevima neposredno izolovanih od pacijenata koji su rezistentni na terapiju i/ili zbog toga što sama

metodologija nije standardizovana. Neke *in vitro* studije navode postojanje razlike između pojedinih vrsta borelija u osetljivosti na antibiotike (49,50,52,53) kao i postojanje različitog efekta antibiotika na različite sojeve unutar iste vrste (54), dok neke druge studije negiraju postojanje razlika između vrsta (55).

Iako u većini slučajeva *erythema migrans* spontano nestaje, oralna antibiotska terapija se preporučuje kako bi se sprečila diseminacija i razvoj kasnijih komplikacija (Tabela 3). Doksiciklin, amoksicilin, fenoksimetilpenicilin i cefuroksim acetil su visoko efikasni antibiotici i koriste se kao prva linija lekova u terapiji različitih kliničkih manifestacija lajmske borelioze. Makrolidi, kao što je azitromicin, manje su efikasni nego oralni antibiotici prve linije i primenjuju se kao druga linija lekova u terapiji lajmske borelioze (16,45). Parenteralna antibiotska terapija je preporučena za lečenje kasne lajmske neuroborelioze. Antibiotik izbora je ceftriakson jer prolazi krvno-moždanu barijeru i ima dugo poluvreme eliminacije, usled čega je moguća njegova primena jednom dnevno. Alternativni izbor za parenteralnu terapiju su cefotaksim i intravenski penicilin (16).

Uprkos antibiotskoj terapiji, kod nekih pacijenata se razvija hronična infekcija usled sposobnosti borelija da perzistiraju u latentnom stanju, a perzistencija borelija može se potvrditi njihovom izolacijom iz kliničkog materijala nakon antibiotske terapije (56), dok je kod nekih drugih pacijenata terapija uspešna tek nakon ponovljenog ili produženog davanja antibiotika (2,16).

Primena antibiotika je korisna u svim fazama lajmske borelioze i za sve kliničke manifestacije iako je najefikasnija u toku rane faze bolesti. Najefektivniji antibiotik i optimalna doza, kao i najoptimalnije trajanje terapije još uvek nisu precizno utvrđeni za mnoge kliničke manifestacije bolesti (46). Preporučena terapija za sve faze lajmske borelioze (rana lokalizovana, rana diseminovana i kasna faza lajmske borelioze) prikazana je u Tabeli 3.

Tabela III Preporučena terapija kod pacijenata sa lajmskom boreliozom (16)**Table III** Recommended treatment for patients with Lyme borreliosis (16)

		Aplikacija	Trajanje	Komentar
Rana lokalizovana i rana diseminovana lajmska borelioz	Erythema migrans	Oralna†‡	14 dana	10-dnevna terapija sa doksiciklinom je efikasna u SAD ali ne i sa drugim antibioticima.
	Meningitis/radikulopatija	Parenteralna§/ doksiciklin‡	14 dana	Evropske studije pokazuju da je oralna terapija doksiciklinom efikasna kao i parenteralna.
	Zahvaćenost kranijalnih nerava	Oralna†‡	14 dana	Ograničeni dokazi o efikasnosti oralnih antibiotika u terapiji kranijalne neuropatije.
	Srčana oboljenja	Oralna†‡/ parenteralna§	14 dana	Ograničeni dokazi o terapiji.
	Borelijski limfocitom	Oralna†‡	14 dana	Malo je dostupnih informacija o terapiji. Koristi se isti pristup kao i u terapiji erythema migrans. Nije zabeležen u Severnoj Americi.
Kasna lajmska borelioz	Artritis bez neuroloških oboljenja	Oralna	28 dana	Kod pacijenata se istovremeno primenjuju i NSAIL.
	Rekurentni artritis posle jedne doze oralne terapije	Oralna/ parenteralna§	28 dana oralno ili 14-28 dana parenteralno	Parenteralna terapija kada pacijenti ne reaguju na oralnu.
	Antibiotik-refraktorni artritis	Simptomatska terapija¶	Po potrebi	Antibiotik-refraktorni lajmski artritis je definisan kao perzistentni sinovitis najmanje 2 meseca nakon završetka intravenske terapije sa ceftriaksonom
	Oboljenje centralnog/perifernog nervnog sistema	Parenteralna§	14-28 dana	Nema studija koje porede 14-dnevnu i 28-dnevnu terapiju.
	Acrodermatitis chronica atrophicans	Oralna	21-28 dana	Nema studija koje porede 21-dnevnu i 28-dnevnu terapiju. Retko se javlja u Severnoj Americi.

†Preferirana oralna terapija: doksiciklin (odrasli-100 mg dva puta dnevno; deca ≥ 8 godina starosti -4 mg/kg na dan podeljeno u dve doze dnevno [maksimalna doza=100 mg dva puta dnevno]); amoksicilin (odrasli-500 mg tri puta dnevno; deca-50 mg/kg na dan podeljeno u tri doze dnevno [maksimalna doza=500 mg tri puta dnevno]); fenoksimetilpenicilin (odrasli-500–1000 mg tri puta dnevno; deca-100 mg/kg na dan podeljeno u tri doze dnevno [maksimalna doza =1000 mg tri puta dnevno]); cefuroksim aksetil (odrasli-500 mg dva puta dnevno; deca-30 mg/kg na dan podeljeno u dve doze dnevno [maksimalna doza 500 mg dva puta dnevno]). Alternativna oralna terapija (za pacijente kod kojih se ne mogu primeniti doksiciklin, amoksicilin, fenoksimetilpenicilin, i cefuroksim acetil); azitromicin (odrasli-500 mg jednom dnevno; deca-10 mg/kg na dan [maksimalna doza =500 mg dnevno])-lek ima dugo

poluvreme eliminacije iz organizma usled čega terapija traje kraće. ‡Primena doksiciklina je kontraindikovana kod dece mlađe od 8 godina, u trudnoći i tokom dojenja. §Preferirana parenteralna terapija: cefriakson (odrasli-2 g intravenski jednom dnevno; deca-50-70 mg/kg na dan intravenski [maksimalna doza=2 g intravenski na dan]). Alternativa parenteralna terapija kod pacijenata sa normalnom renalnom funkcijom: cefotaksim (odrasli 2g svakih 8 sati intravenski); deca-150-200 mg/kg dnevno podeljeno u tri-četiri doze na dan intravenski [maksimalna doza=6 g na dan]); penicillin G (odrasli-18-24 miliona jedinica intravenski na dan podeljeno u šest dnevnih doza; deca-250 000-400 000 U/kg na dan podeljeno u šest dnevnih doza intravenski [maksimalna doza=18-24 miliona jedinica na dan]). ¶Simptomatska terapija podrazumeva primenu nesteroidnih antiinflamatornih lekova.

6. Prevencija lajmske borelioze

Najbolja mera prevencije lajmske borelioze je sprečavanje uboda krpelja. Kako bi se eventualno sprečio ubod krpelja potrebno je tokom boravka u prirodi izbegavati područija sa visokom travom i opalim lišćem. Takođe je potrebno nositi odeću svetlijih boja ukoliko dođe do kontakta sa krpeljom da se lakše primeti i odeću koja prekriva što veću površinu tela kako bi se izbegao kontakt, a nakon boravka u prirodi treba detaljno pregledati telo i odeću. Takođe su dostupni i repelenti čije dejstvo traje i do nekoliko sati. Ukoliko dođe do uboda krpelja, potrebno je upotrebiti dezinfikovanu pincetu kojom će se krpelj lako obuhvatiti neposredno uz površinu kože, bez stiskanja njegovog tela i laganim povlačenjem, izvući ga. Prilikom uklanjanja krpelja ne treba premazivati alkoholom i uljem, gnječiti ili izlagati plamenu. U prva 3 do 30 dana, preporučuje se posmatranje kože na mestu uboda krpelja. Crvenilo koje se pojavi tokom prvog dana na mestu uboda krpelja i traje nekoliko sati do nekoliko dana, posledica je toksične ili alergijske reakcije i nije znak rane borelijske infekcije.

Zaključak

Izolacija kao i kultivacija borelija iz kliničkog materijala je dugotrajna, zahtevna i skupa metoda. Ovaj postupak se ipak smatra „zlatnim standardom“ za potvrđivanje infekcije uzrokovane borelijama, naročito u toku prvih nedelja, kada su serološki testovi neosetljivi.

U Republici Srbiji borelije se ne izoluju ih humanog materijala. Nemogućnost ovog vida mikrobiološke potvrde borelijske infekcije smatra se jednim nedostatkom. S druge strane, lajmska boreliozna je multisistemska bolest, neležena može prouzrokovati brojne komplikacije, usled čega je neophodno poraditi na edukaciji stanovništva o prevenciji uboda krpelja, njegovog pravilnog odstranjivanja i posledicama koje borelije mogu da prouzrokuju ukoliko dođe do njihove diseminacije u organizmu. Prijavljivanje obolelih od lajmske borelioze je teško pratiti jer je ono obavezno u samo nekoliko zemalja Evrope. Ukoliko dođe do infekcije borelijama, neophodno je pravilno postaviti dijagnozu i odgovarajuću terapiju. Problem sa terapijom je i dalje aktuelan kako kod nas

tako i u svetu. Odgovarajući spektar antibiotika na koje su borelije osetljive je utvrđen *in vitro*, ali i dalje nije potpuno razjašnjeno da li različite vrste borelija pokazuju istu osetljivost na antibiotike i da li su različiti sojevi unutar istih vrsta različito osetljivi. Takođe se javlja i problem perzistentne borelijske infekcije i pitanje kako tretirati rezistentne sojeve? Pošto su borelije biološki raznolike bakterije, pre davanja antibiotika pacijentu, korisno bi bilo uraditi antibiogram test kako bi se s preciznošću utvrdila osetljivost posebnog soja na odgovarajući antibiotik. S druge strane, problem je što sama metodologija *in vitro* ispitivanja borelija na antibiotike nije standardizovana, pa je neophodno staviti akcenat pre svega na standardizaciju ovog postupka.

Literatura

1. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2003;362:1639-1647.
2. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001;345:115-125.
3. Gray JS, Kahl O, Lane RS, Stanek G. Lyme borreliosis: biology, epidemiology and control. CABI Publishing, New York; 2002. 368 p.
4. Pal U, de Silva AM, Montgomery RR, Fish D, Anguita J, Anderson JF, Lobet Y, Fikring E. Attachment of *Borrelia burgdorferi* within *Ixodes scapularis* mediated by outer surface protein A. *J Clin Invest*. 2000;106:561-569.
5. Fingerle V, Laux H, Munderloh UG, Schulte-Spechtel U, Wilske B. Differential expression of outer surface proteins A and C by individual *Borrelia burgdorferi* in different genospecies. *Med Microbiol Immunol*. 2000;189:59-66.
6. Pal U, Fikrig E. Adaptation of *Borrelia burgdorferi* in vector and vertebrate host. *Microbes Infect*. 2003;5:659-666.
7. Wilske B, Busch U, Fingerle V, Jauris-Heipke S, Preac-Mursic V, Rössler D, Will G. Immunological and molecular variability of OspA and OspC. Implications for *Borrelia* vaccine development. *Infection*. 1996;24:208-212.
8. Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis*. 1993;167:392-400.
9. Fingerle V, Hauser U, Liegl G, Petko B, Preac-Mursic V, Wilske B. Expression of outer surface proteins A and C of *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes ricinus*. *J Clin Microbiol*. 1995;33:1867-1869.
10. Masuzawa T, Kurita T, Kawabata H, Yanagihara Y. Relationship between infectivity and OspC expression in Lyme disease *Borrelia*. *FEMS Microbiol Lett*. 1994;123:319-324.
11. Robinson JM, Pilot-Matias TJ, Pratt SD, Patel CB, Bevirt TS, Hunt JC. Analysis of the humoral response to the flagelin protein of *Borrelia burgdorferi*: cloning of regions capable of differentiating Lyme disease from syphilis. *J Clin Microbiol*. 1993;31:629-635.

12. Aguero-Rosenfeld M.E., Wang G., Schwartz I., Wormser G.P: Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 2005, 18: 484-509.
13. Hubálek Z. Epidemiology of Lyme borreliosis. *Curr Probl Dermatol.* 2009;37:31-50.
14. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest.* 2004;113:1093-1101.
15. Rudenko N, Golovchenko M, Grubhoffer L, Oliver JH Jr. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health. *Ticks Tick Borne Dis.* 2011;2:123-128.
16. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet.* 2012;379:461-473.
17. Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis. *Curr Probl Dermatol.* 2009;37:51-110.
18. Ryffel K, Péter O, Rutti B, Suard A, Dayer E. Scored antibody reactivity determined by immunoblotting shows an association between clinical manifestations and presence of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii*, *B. afzelii*, and *B. valaisiana* in humans. *J Clin Microbiol.* 1999;37:4086-4092.
19. Bacon RM, Kugeler KJ, Mead PS. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for Lyme disease-United States, 1992–2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:1-9.
20. <http://www.cdc.gov/lyme/stats/index.html> (15.05.2015)
21. Menne B, Ebi KL. Climate change and adaptation strategies for human health. Steinkopff, Darmstadt; 2006. 449 p.
22. <http://www.batut.org.rs/index.php?content=1168> (15.05.2015)
23. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, Kristoferitsch W, O'Connell S, Ornstein K, Strle F, Gray J. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:69-79.
24. Strle F. Lyme borreliosis in Slovenia. *Zentralbl Bakteriol.* 1999;289:643-652.
25. Huppertz HI, Bohme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:697-703.
26. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, Parenti DL, Fikrig E, Schoen RT, Nowakowski J, Schmid CH, Laukamp S, Buscarino C, Krause DS. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:209–215.
27. Sigal LH, Zahradnik JM, Lavin P, Patella SJ, Bryant G, Haselby R, Hilton E, Kunkel M, Adler-Klein D, Doherty T, Evans J, Molloy PJ, Seidner AL, Sabetta JR, Simon HJ, Klempner MS, Mays J, Marks D, Malawista SE. A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A to prevent Lyme disease. Recombinant Outer-Surface Protein A Lyme Disease Vaccine Study Consortium. *N Engl J Med.* 1998;339:21–22.
28. Aucott J, Morrison C, Munoz B, Rowe PC, Schwarzwald A, West SK. Diagnostic challenges of early Lyme disease: lessons from a community case series. *BMC Infect Dis.* 2009;9:79-85.

29. Rijpkema SG, Tazelaar DJ, Molkenboer MJ, Noordhoek GT, Plantinga G, Schouls LM, Schellekens JF. Detection of *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* and group VS116 by PCR in skin biopsies of patients with erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans. *Clin Microbiol Infect.* 1997;3:109-116.
30. van Dam AP, Kuiper H, Vos K, Widjojokusumo A, de Jongh BM, Spanjaard L, Ramselaar AC, Kramer MD, Jankert J. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestation of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis.* 1993;17:708-717.
31. Wang G, van Dam AP, Schwartz I, Dankert J. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: taxonomic, epidemiological, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12:633-653.
32. Collares-Pereira M, Couceiro S, Franca I, Kurtenbach K, Schäfer SM, Vitorino L, Gonçalves L, Baptista S, Vieira ML, Cunha C. First isolation of *Borrelia lusitaniae* from a human patient. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1316-1318.
33. Fingerle V, Schulte-Spechtel UC, Ružić-Sabljić E, Leonhard S, Hofmann H, Weber K, Pfister K, Strle F, Wilske B. Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmanii* sp. nov. *Int J Med Microbiol.* 2008;298:279-290.
34. Ružić-Sabljić E, Maraspin V, Lotrič-Furlan S, Jurca T, Logar M, Pikelj-Pečnik A, Strle F. Characterization of *Borrelia burgdorferi* sensu lato strains isolated from human material in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114:544-550.
35. Maraspin V, Ružić-Sabljić E, Strle F. Lyme borreliosis caused by *Borrelia spielmanii*. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1177-1183.
36. Strle F, Nelson JA, Ružić-Sabljić E, Cimperman J, Maraspin V, Lotrič-Furlan S, Cheng Y, Picken MM, Trenholme GM, Picken RN. European Lyme borreliosis: 231 culture-confirmed cases involving patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis.* 1996;23:61-65.
37. Strle F, Ružić-Sabljić E, Cimperman J, Lotrič-Furlan S, Maraspin V. Comparison of findings for patients with *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* isolated from cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis.* 2006;43:704-710.
38. Lotrič-Furlan S, Cimperman J, Maraspin V, Ružić-Sabljić E, Logar M, Jurca T, Strle F. Lyme borreliosis and peripheral facial palsy. *Wien Klin Wochenschr.* 1999;111:970-975.
39. Kristoferitsch W. Neurological manifestations of Lyme borreliosis: clinical definition and differential diagnosis. *Scand J Infect Dis.* 1991;77:64-73.
40. Scheffold N, Herkommer B, Kandolf R, May AE. Lyme carditis-diagnosis, treatment and prognosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2015; 112(12):20220-2028.
41. Ružić-Sabljić E, Lotrič-Furlan S, Maraspin V, Cimperman J, Logar M, Jurca T, Strle F. Comparison of isolation rate of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in MKP and BSK-II medium. *Int J Med Microbiol.* 2006;296:267-273.
42. Carlsson SA, Granlund H, Jansson C, Nyman D, Wahlberg P. Characteristics of erythema migrans in *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* infections. *Scand J Infect Dis.* 2003;35:31-33.

43. Strle F, Nadelman RB, Cimperman J, Nowakowski J, Picken RN, Schwartz I, Maraspin V, Aguero-Rosenfeld ME, Varde S, Lotrič-Furlan S, Wormser GP. Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi* sensu stricto in New York State and by *Borrelia afzelii* in Slovenia. *Ann Intern Med.* 1999;130:32-36.
44. Girschick HJ, Morbach H, Tappe D. Treatment of Lyme borreliosis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:258-265.
45. Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, Dennis DZ, Shapiro ED, Stere AC, Rish TJ, Rahn DW, Coyle PK, Persing DH, Fish D, Luft BJ. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2000;31:S1-14.
46. Strle F. Principles of the diagnosis and antibiotic treatment of Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr.* 1999;111:911-915.
47. Ates L, Hanssen-Hübner C, Norris DE, Richter D, Kraiczy P, Hunfeld KP. Comparison of in vitro activities of tigecycline, doxycycline, and tetracycline against the spirochete *Borrelia burgdorferi*. 2010. *Ticks Tick Borne Dis.* 1(1):30-34.
48. Ružić-Sabljić E, Podreka T, Maraspin V, Strle F. Susceptibility of *Borrelia afzelii* strains to antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;25:474-478.
49. Sicklinger M, Wienecke R, Neubert U. In vitro susceptibility testing of four antibiotics against *Borrelia burgdorferi*: a comparison of results for the three genospecies *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, and *Borrelia burgdorferi* sensu stricto. *J Clin Microbiol.* 2003;41:1791-1793.
50. Hunfeld KP, Kraiczy P, Wichelhaus TA, Schäfer V, Brade V. Colorimetric in vitro susceptibility testing penicillins, cephalosporins, macrolides, streptogramins, tetracyclines, and aminoglycosides against *Borrelia burgdorferi* isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;15:11-17.
51. Veinović G, Cerar T, Strle F, Lotrič-Furlan S, Maraspin V, Cimperman J, Ružić-Sabljić E. In vitro susceptibility of European human *Borrelia burgdorferi* sensu stricto strains to antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 41:288-291.
52. Hunfeld KP, Kraiczy P, Wichelhaus TA, Schäfer V, Brade V. New colorimetric microdilution method for in vitro susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* against antimicrobial substances. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:27-32.
53. Morgenstern K, Baljer G, Norris DE, Kraiczy P, Hanssen-Hübner C, Hunfeld KP. In vitro susceptibility of *Borrelia spielmanii* to antimicrobial agents commonly used for treatment of Lyme disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1281-1284.
54. Preac-Mursic V, Marget W, Busch U, Pleterski-Riegler D, Hagel S. Kill kinetics of *Borrelia burgdorferi* and bacterial findings in relation to the treatment of Lyme borreliosis. *Infection.* 1996;24:9-16.
55. Baradaran-Dilmaghani R, Stanek G. In vitro susceptibility of thirty *Borrelia* strains from various sources against eight antimicrobial chemotherapeutics. *Infection.* 1996;24:60-63.
56. Maraspin V, Ružić-Sabljić E, Strle F, Cimperman J, Jereb M, Preac-Mursic V. Persistence of *Borrelia burgdorferi* after treatment with antibiotics. *Alpe Adria Microbiol J.* 1995;3:211-216.

Lyme borreliosis- epidemiology, clinical manifestations and treatment

Gorana Veinović, Zorica Stojić Vukanić, Jelena Antić Stanković*

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Microbiology and Immunology, 450 Vojvode Stepe, 11221 Belgrade, Serbia

*Corresponding author: Jelena Antić Stanković
jelena@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Lyme borreliosis is a multisystem disorder characterized by a wide spectrum of clinical manifestations. In Europe, the main aetiological agents are *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* and *B. burgdorferi* sensu stricto, but *Borrelia spielmanii*, *Borrelia valaisiana*, *Borrelia lusitaniae* and *Borrelia bissetii* have also been reported as rare or potential causes of human disease. In North America, *B. burgdorferi* sensu stricto is the only human pathogen. The most common clinical manifestation of Lyme borreliosis is a skin lesion, *erythema migrans*, which may resolve spontaneously without antibiotic treatment. **However**, the pathogen **can spread to other** tissues and **organs**, causing more **severe manifestations** that **can** involve a **skin, nervous system, joints**, and/or **heart**, requiring antibiotic therapy. The most commonly used antibiotics in the treatment of Lyme borreliosis are: amoxicillin, ceftriaxone, cefuroxime, doxycycline and azithromycin.

Keywords: Lyme borreliosis, **epidemiology, clinical manifestations, treatment**
