



EFNS Guidelines on the Diagnosis and Management of European Lyme Neuroborreliosis  
European Journal of Neurology 2010; 17: 8–16.

---

## EFNS nuorodos apie Laimo neuroboreliozės gydymą Europoje

---

Å. Mygland  
U. Ljøstad  
V. Fingerle  
T. Rupprecht  
E. Schmutzhard  
I. Steiner

**Santrauka.** *Pagrindimas:* Laimo neuroboreliozė (LNB) – tai nervų sistemos infekcija, kurią sukelia *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bb).

*Tikslai:* Pateikti įrodymais pagrįstas ligos diagnozės ir gydymo rekomendacijas.

*Metodai:* Duomenys buvo analizuoti remiantis EFNS pasiūlyta įrodymų klasifikacija.

*Rekomendacijos:* Diagnozuojant tikrą LNB, būtini trys kriterijai, galimą LNB – du kriterijai: I) neurologiniai simptomai; II) pleocitozė smegenų skystyje (SS); III) Bb specifiniai antikūnai, pagaminti intratekaliai. PGR ir SS pasėlis gali padėti diagnozuojant, jei simptomai trunka < 6 savaites, kai antikūnų prieš Bb nenustatoma. Kitais atvejais PGR tyrimas nerekomenduojamas. Nėra pakankamai įrodytas šių tyrimų taikymas diagnostikai: mikroskopinis tyrimas, chemokinas CXCL13, antigenų nustatymas, imuniniai kompleksai, limfocitų transformacijos testas, cistų formavimasis, limfocitų žymenys. Suaugę asmenys, sergantys tikra ar galima ūmine LNB (simptomų trukmė – < 6 mėn.), turėtų būti gydomi vienkartinio 14 dienų antibiotikų kursu. Doksiciklino tabletės (200 mg dienai) ir ceftriaksonas į veną (2 g dienai) yra vienodai veiksmingi gydant pacientus su periferinės nervų sistemos pažeidimo simptomais, įskaitant meningitą (A lygis). Pacientai, kuriems pasireiškia CNS simptomų, turėtų būti 14 dienų gydomi ceftriaksonu į veną (2 g dienai), esant vėlyvajai LNB (simptomų trukmė > 6 mėn.) – 3 savaites (Geros praktikos nuoroda). Vaikai turėtų būti gydomi taip pat, kaip ir suaugę asmenys, tik doksiciklino nereikėtų skirti iki 8 m. amžiaus (kai kuriose valstybėse – iki 9 m.). Jei simptomai tęsiasi ilgiau nei 6 mėnesius po įprastinio gydymo, ši būklė dažnai vadinama persirgto Laimo ligos sindromu (PLLS). Antibiotikai neturi įtakos PLLS (A lygis).

**Raktažodžiai:** antibiotikų terapija, Bannwarth sindromas, Europa, infekcijos, Laimo neuroboreliozė.

Neurologijos seminarai 2010; 14(43): 55–61

---

### ĮVADAS

Laimo neuroboreliozė (LNB) – tai infekcinis nervų sistemos susirgimas, kurį sukelia erkių pernešamos spirochetos – *Borrelia burgdorferi* (Bb) *sensu lato* kompleksas. Klinikiniai LNB požymiai Europoje ir Amerikoje skiriasi, greičiausiai dėl skirtingų bakterijų rūšių.

*Iš anglų kalbos vertė Ieva Sereikė (VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)*

Laboratorinę LNB diagnozę apsunkina ribota smegenų skysčio (SS) pasėlio ir polimerazių grandinių reakcijos (PGR) vertė [1, 2]. Bb specifinių antikūnų nustatymas SS, įrodant intratekalinę jų produkciją, yra įprastinis auksinis diagnostikos standartas, bet jo jautrumas yra mažas ankstyvojoje ligos stadijoje [3–5]. Šių antikūnų išlieka ir po infekcijos išnaikinimo [6, 7]. Siekiant pagerinti ligos diagnostiką, kuriami kiti, iki šiol mažiau patvirtinti, laboratoriniai tyrimai.

Laimo neuroboreliozė turėtų būti gydoma antibiotikais, siekiant greitai išgydyti simptomus ir teoriškai iš-

vengti infekcijos plitimo bei persistavimo. Geriausio anti-biotiko pasirinkimas, skyrimo būdas ir gydymo trukmė dar diskutuojami. Šių nuorodų tikslas – pateikti įrodymais pagrįstas Europos LNB diagnozės ir gydymo rekomendacijas.

## ANALITINIS PROCESAS

Duomenys rinkti ieškant MEDLINE, EMBASE, Cochrane duomenų bazėse ir kitose įrodymais pagrįstose duomenų bazėse bei apžvalgose, įskaitant praktines nuorodas, kurias pasiūlė Amerikos neurologų akademija [8] ir Amerikos infekcinių ligų draugija [9]. Paieškos žodžiai: Laimo liga ir LNB kartu su encefalopatija, meningitas, periferinės nervų sistemos (PNS) liga, periferinis veidinio nervo paralyžius, laboratorinis tyrimas, diagnozė ir gydymas. Siekiant nustatyti įrodymų lygį, naudotasi EFNS nuorodomis [10]. Taip pat įtraukti apžvalginiai straipsniai ir knygų skyriai, jei buvo vertinta, kad juose pateikiama išsami informacija. Galutinis literatūros parinkimas buvo paremtas mūsų vertinimu. Du autoriai nepriklausomai vertino gydymo tyrimų kokybę. Rekomendacijos formuluotos visiems darbo grupės nariams pritarus pagal modifikuotą Delphi metodą bei remiantis mūsų klinikinio patyrimu ir žiniomis. Jei trūko įrodymų, bet sutarimas buvo akivaizdus, mūsų nuomonė buvo vertinama kaip Geros praktikos nuoroda (GPN).

## DIAGNOSTIKA

### Klinikiniai LNB požymiai

Neurologiniai simptomai pasireiškia po 1–12 (dažniausiai 4–6) savaičių po erkės įkandimo, dažniausiai nuo liepos iki gruodžio mėnesio. Tik 40–50% pacientų prisimena erkės įkandimą; 20–30% būna pastebėję vietinę odos reakciją (migruojančią eritemą) (I stadija) [11, 12]. Daugiau nei 95% atvejų gali būti priskiriama ankstyvai LNB (II stadija) pagal tai, kad simptomai ir požymiai trunka trumpiau nei 6 mėnesius. Mažiau nei 5% pasireiškia vėlyvoji LNB (III stadija), kai simptomai trunka nuo 6 mėnesių iki kele-

1 lentelė. Laimo neuroboreliozės (LNB) klasifikacija

<b>Ankstyvoji LNB</b>
Neurologiniai simptomai < 6 mėn.
Simptomai susiję su PNS pažeidimu (galviniai nervai, nugarinės šaknelės ar periferiniai nervai) (Bannwarth sindromas)
Su CNS simptomais
<b>Vėlyvoji LNB</b>
Neurologiniai simptomai > 6 mėn.
Su PNS simptomais
Su CNS simptomais

rių metų [12]. Natūrali ankstyvosios LNB eiga dažniausiai yra ribota [13], o vėlyvajai LNB būdinga lėtinė eiga, rodanti nuolatinę bakterijų persistenciją nerviniame audinyje.

### Ankstyvoji LNB (1 lentelė)

*PNS simptomai.* Dažniausias ankstyvosios LNB pasireiškimas Europoje yra skausmingas meningoradikulitas (Bannwarth sindromas). Klinikiniai Bannwarth sindromo požymiai yra šaknelinis skausmas (86% pacientų) ir parėzės (61%) [3]. Skausmas apibūdinamas kaip toks, kokio anksčiau niekada nejuto. Skausmo intensyvumas ir lokalizacija gali skirtis kasdien, dažniausiai sustiprėja naktį. Parėzė gali pasireikšti galvinių nervų įnervuojamuose (ypač veidinio nervo, rečiau atitraukiamojo ar akies judinamojo nervo), pilvo sienelės ar galūnių raumenyse. Galvą skauda 43% pacientų, bet ryškus galvos skausmas be šaknelinio skausmo ar parėzių yra retas suaugusiems asmenims. Šalia Bannwarth sindromo ir limfocitinio meningito, kiti periferiniai neurologiniai pasireiškimai (5–10% pacientų) yra rezginių neuritas ir dauginis mononeuritas.

*CNS simptomai.* CNS pažeidimas yra retas, bet pacientams gali pasireikšti mielitas ar encefalitas. Klinikiniai požymiai, susiję su Bb infekcija, buvo sumišimas, smegenėlių ataksija, opsoklonusas-mioklonija, akių plazdėjimas, apraksija, hemiparezės, į Parkinsono ligą panašūs simptomai [14], į poliomielitą panašūs sindromai [15] ir ūminis į insultą panašus sindromas, sukeltas smegenų vaskulito [16]. Šie požymiai yra reti, dokumentuoti tik pavienių atvejų aprašymuose.

### Vėlyvoji LNB (1 lentelė)

Vėlyvieji neurologiniai simptomai taip pat vadinami „lėtinė neuroboreliozė“.

*PNS simptomai.* Tai gali būti mononeuropatija, radikulopatija ir polineuropatija [17, 18]. Europoje vėlyvoji polineuropatija buvo stebėta tik kartu su lėtiniu atrofiniu akrodermatitu (LAA) [19] – būdingiausia odos komplikacija vėlyvojoje III stadijoje. Izoliuota distalinė simetrinė polineuropatija po borelijų infekcijos stebėta Amerikos gyventojams [20]. Priežastinis ryšys tarp polineuropatijos ir borelijos infekcijos negali būti paremtas tik Bb specifinių antikūnų nustatymu pacientams su polineuropatija, kadangi šie antikūnai gali būti nustatomi 5–25% sveikų asmenų [21].

*CNS simptomai.* Jiems priklauso: I) smegenų vaskulitas ir II) lėtinis progresuojantis Laimo encefalitas ar encefalomyelitas su tetraspazminiu sindromu, spastine-ataksine eiseną ir sutrikusiu šlapinimusi [18].

### Europos ir Amerikos LNB skirtumai

Skirtingai nei Europoje, Šiaurės Amerikoje Laimo liga pasireiškia migruojančia eritema, artritu ir meningitu. Dažniausiai nebūna skausmingų šaknelinių simptomų, kitų galvinių, išskyrus veidinio, nervų pažeidimų ir LAA.

### Vaikų LNB

Dažniausias vaikų LNB pasireiškimas Europoje yra ūminis veidinio nervo paralyžius (55%), kitų galvinių nervų paralyžiai ir limfocitinis meningitas (27%) [22, 23]. Ma-

žiems vaikams gali pasireikšti nespecifinių simptomų, pvz., apetito sumažėjimas ir nuovargis. CNS simptomai reti, bet vaikams su ankstyva LNB gali pasireikšti ūminis mielitas [24], ūminė hemiparezė [25], opsoklonusas-mioklonija [26] ar ataksija [27]. Pranešama apie pavienius vėlyvosios LNB atvejus su lėtine hemipareze [25].

## LABORATORINIAI TYRIMAI

### Smegenų skystis – uždegiminiai pokyčiai

Europoje LNB yra susijusi su padidėjusiu ląstelių skaičiumi smegenų skystyje, dažniausiai 10–1000 leukocitų/mm<sup>3</sup> [12] – daugiausia limfocitų ir plazminių ląstelių. Didelei daliai pacientų smegenų skystyje randama baltymo ir oligokloninių IgG juostų [12]. Pacientų, sergančių su LAA susijusia polineuropatija, SS dažniausiai yra normalus. Normalus ląstelių skaičius nustatomas retai, tačiau gali būti [5], ypač labai ankstyvose ligos stadijose, imunosupresiniams individams ir retais atvejais, kai LNB sukėlė *Borrelia afzelii* [5, 28]. Šiais atvejais patvirtinant klinikinę diagnozę, bakterinis sukėlėjas turi būti identifikuotas pasėlyje ar PGR metodu.

### Mikroskopiniai tyrimai

Bb gali būti matoma organizmo skysčiuose, pvz., smegenų skystyje, taikant tamsaus lauko mikroskopiją, arba po dažymo histologiniuose pjūviuose [29–31] (IV klasė), bet jautrumas ir specifiskumas yra mažas [31]. Fokusinė mikroskopija vertinta kaip jautrus Bb nustatymo metodas odos biopsijos metu [32] (IV klasė).

*Rekomendacijos.* Nėra pakankamai duomenų dėl kurio nors mikroskopinio tyrimo taikymo rekomendacijų.

### PGR

Yra daug PGR tyrimo protokolų siekiant rasti Bb DNR klinikiniuose mėginiuose [1, 33, 34]. Nesant auksinio standarto metodo ir didelių palyginamųjų tyrimų, šiuo metu neįmanoma rekomenduoti specifinio PGR protokolo. Diagnostinis PGR metodo jautrumas, esant ankstyvai LNB, yra 10–30% (vidutiniškai). Kraujyje jis dar mažesnis [35], šlapimo PGR tyrimų rezultatai yra priešaringi [1, 33, 36–38]. Vėlyvojoje LNB stadijoje PGR jautrumas yra ypač mažas.

PGR analitinis specifiskumas (galimybė išskirti Bb DNR, o ne panašią DNR) yra 98–100%, jei tik išvengiama užteršti mėginį, o padauginti produktai yra specifikuojami atitinkamu metodu, pvz., sekos nustatymu [1, 33, 35, 39]. Nėra diagnostinio specifiskumo tyrimų (galimybės teisingai išskirti asmenį, nesergantį aktyvia infekcija, jei tyrimas neigiamas).

*Rekomendacijos.* Smegenų skysčio PGR yra mažai jautrus metodas, bet gali būti naudingas labai ankstyvoje LNB stadijoje esant neigiamam antikūnų indeksui (AI) arba pacientams su imunodeficitine būkle (Geros praktikos nuoroda). Dėl nedidelio jautrumo PGR negali būti rekomenduojama kaip diagnostinis metodas pacientams su užsitęsusiais simptomais arba gydymui stebėti.

### Pasėlis

Bb gali būti išauginta iš smegenų skysčio, odos ir kraujo modifikuotoje Kelly terpėje 30–34 C [40–43]. Pasėliai turi būti stebimi iki 12 savaičių, nes spirochetos *in vitro* auga labai lėtai. Kadangi mikroskopinis Bb nustatymas gali būti klaidingas, į spirochetas panašūs mikrobai turi būti patvirtinti PGR metodu ar dažant specifiniais monokloniniais antikūnais [39, 44]. Ankstyvoje LNB jautrumas smegenų skystyje tėra 10–30%, 50–70% – odos biopsijoje ir < 10% – kraujyje (migruojanti eritema).

*Rekomendacijos.* Dėl nedidelio jautrumo, lėto augimo ir laboratorinių problemų Bb pasėlis gali būti taikomas tik esant specifinėms indikacijoms, pvz., netipiškas kliniškas pasireiškimas, ar pacientams su imunodeficitu (Geros praktikos nuoroda).

### Bb specifiniai antikūnai serume ir smegenų skystyje

Bb specifiniai antikūnai serume gali būti nustatomi IgG ir IgM atskiriančiu fermentiniu imunisorbcijos metodu (ELISA), naudojant nuslopintas borelijas, rekombinuotus antigenus ar pavienius antigenus (pvz., VlsE arba C6 peptidą) [45–49]. Dauguma laboratorijų taiko „dviejų žingsnių“ taktiką: serumai, teigiami ELISA metodu, tiriami imunobloto (IB) metodu patvirtinti [39, 50–52]. Kaip patvirtinimo tyrimas, IB analitinis specifiskumas siekia 95%. Diagnostinis ELISA atrankos jautrumas ankstyvoje LNB stadijoje siekia 70–90%, esant vėlyvai LNB (tik IgG, nes IgM neturi diagnostinės vertės vėlyvoje ligos stadijoje) – > 90–100% [45–49] (III klasė ir vienas II klasės tyrimas).

Diagnostinis serumo antikūnų specifiskumas yra mažas, kadangi seropozityvumas normalioje populiacijoje svyruoja nuo 5% iki > 20% [21, 47]. IgM gali būti klaidingai teigiami dėl oligokloninės stimuliacijos. IgG ir IgM antikūnai gali persituoti metais po sėkmingo gydymo [6, 7]. Diagnostinis C6 ELISA specifiskumas buvo 61% viename II klasės tyrime [47]. IB, atliktas atskirai ar po neigiamo ELISA, daugumoje laboratorijų turi labai nedidelį specifiskumą. Remiantis III klasės tyrimu, „dviejų žingsnių“ taktika, kai IB taikomas kaip patvirtinantis tyrimas tik tuose serumuose, kuriuose ELISA buvo teigiamas, padidina diagnostinį specifiskumą [52].

Siekiant įrodyti intratekalinę Bb specifinių antikūnų produkciją, remiantis kiekybiniu ELISA tyrimu, naudojami kraujo / smegenų skysčio barjero funkcijos sutrikimo – antikūnų indekso (AI) – skaičiavimai. Intratekaliai pagaminti IgM antikūnai yra labai jautrus tyrimas sergant neilgos trukmės LNB, ypač vaikams [5, 53, 54]. Bet klaidingai neigiamas IgM reaktivumas stebėtas sergant Eppstein-Barr virusiniu meningitu [53]. Kai kuriais atvejais smegenų skystyje antikūnai nustatomi, o serume jų nerandama [53]. Teigiamas AI gali išlikti metais po sėkmingo gydymo [6, 7].

Diagnostinis AI jautrumas yra maždaug 80%, jei LNB trukmė trumpa (< 6 savaites) [3, 4], ir beveik 100%, jei LNB yra ilgesnės trukmės [4, 5, 39] (III klasė). Diagnostinis specifiskumas buvo 63% viename II klasės tyrime [55].

*Rekomendacijos.* Serumo antikūnų tyrimai (ELISA ar ELISA ir IB, jei ELISA teigiama (GPN)) ir smegenų skys-

čio AI yra naudingi diagnozuojant LNB (B lygis), bet jų jautrumas yra nedidelis pacientams, kuriems simptomai tęsiasi < 6 sav., specifiskumas taip pat nėra didelis, jei vertinama be kitų kriterijų. Dėl nedidelio specifiskumo antikūnų rezultatai gali būti interpretuojami tik kartu su klinikiniais duomenimis ir esant uždegiminiams smegenų skysčio rodikliams. Dėl to antikūnų tyrimai turėtų būti atlikti pacientams, turintiems LNB rodančių simptomų.

### Chemokinas CXCL13

Nauji tyrimai rodo, kad B ląsteles pritraukiantis chemokinas CXCL13 reikšmingai padidėja smegenų skystyje pacientams su aiškia ankstyva LNB [38, 55–57]. Viename II klasės tyrime, esant ankstyvai LNB, diagnostinis CXCL13 jautrumas ELISA metodu smegenų skystyje siekė 100%, specifiskumas – 63%; CXCL13 buvo normalus 82% pacientų praėjus 4 mėnesiams po gydymo [55]. Tyrimas gali būti naudingas seronegatyviems pacientams ankstyvojoje ligos stadijoje ir stebint gydymo eigą.

*Rekomendacijos.* Nėra pakankamai įrodymų, kad būtų galima rekomenduoti CXCL13 tyrimą kaip įprastinį diagnostinį metodą ar stebint po gydymo.

### Antigenų nustatymas

Antigenų nustatymo tyrimai buvo taikomi ieškant Bb antigenų smegenų skystyje ir šlapimo mėginiuose [58–60]. Šių tyrimų jautrumas yra mažas, specifiskumas – nedidelis, jie retai kartojami [61, 62].

*Rekomendacijos.* Nėra pakankamai įrodymų, kad būtų galima rekomenduoti antigeno nustatymo tyrimą kaip įprastinį diagnostinį metodą ar stebint po gydymo.

### Prie cirkuliuojančių imuninių kompleksų prisijungiančių antikūnų nustatymas

Imuninių kompleksų specifinių antikūnų sekvestracija gali būti reikšmingas ankstyvosios Laimo boreliozės seronegatyvumo veiksnys [63–66]. Tyrimų, kuriuose matuojami disocijuotų imuninių kompleksų antikūnai, rezultatai yra prieštaringi [63, 67]. Imuninių kompleksų nustatymas gali būti naudingas seronegatyviems pacientams ankstyvojoje ligos stadijoje.

*Rekomendacijos.* Nėra pakankamai įrodymų, kad būtų galima rekomenduoti imuninių kompleksų tyrimą kaip įprastinį diagnostinį metodą.

### Limfocitų transformacijos testas (LTT)

LTT tikslas yra nustatyti aktyvią Bb infekciją tiriant ląstelės imuninį atsaką. Paciento limfocitų aktyvacija matuojama

ma po inkubacijos su borelijų antigenais. Tyrimų rezultatai yra prieštaringi. Nėra tyrimo, vertinančio šio testo diagnostinį jautrumą ir specifiskumą, diagnozuojant Laimo boreliozę [68–72].

*Rekomendacijos.* Nėra pakankamai įrodymų, kad būtų galima rekomenduoti LTT tyrimą, kaip įprastinį diagnostinį metodą ar stebint po gydymo.

### Cistų formavimasis

Vadinamosios „cistos“, sferoplastai arba Bb L-formos gali būti formuojamos *in vitro* esant tam tikriems dirgikliams – esant aukštai temperatūrai ar pakitus pH [73–76]. Ar šios formos yra reikšmingos LNB diagnostikai, nėra žinoma.

*Rekomendacijos.* Nėra pakankamai įrodymų, kad būtų galima rekomenduoti cistų formavimosi tyrimą, kaip diagnostinį metodą.

### CD57+/CD3- limfocitų populiacija

Yra vienas tyrimas, kuriame stebėtas sumažėjęs CD57+/CD3- kiekis pacientams su nespecifiniais simptomais, sergantiems lėtine Laimo liga [77]. Atvejų grupė buvo apibrėžta netinkamai, kontroliniai asmenys taip pat netinkamai parinkti. Kitame tyrime nebuvo rastas ryšys tarp CD57+ ir persirgtos Laimo ligos simptomų [78].

*Rekomendacijos.* Nėra pakankamai įrodymų, kad būtų galima rekomenduoti limfocitų subpopuliacijos tyrimą kaip diagnostinį metodą.

## REKOMENDACIJOS

### Laboratorinių tyrimų pasirinkimas

1. Laboratorinei LNB diagnozei būtina atlikti šiuos tyrimus: smegenų skysčio / serumo porinių Bb specifinių antikūnų tyrimas, intratekalinės antikūnų produkcijos įrodymas ir uždegimo požymiai smegenų skystyje (B lygis).
2. Esant labai ankstyvai LNB, pasėlis ir PGR gali būti papildomi tyrimai (Geros praktikos nuoroda).
3. Šiuo metu kiti metodai negali būti rekomenduojami.

### Diagnozės kriterijai

Laimo neuroboreliozė – tai klinikinis diagnostinis iššūkis. Kadangi liga pasireiškia įvairiai, diagnozės kriterijai turi būti paremti klinikinių požymių ir laboratorinių tyrimų kombinacija. Gaila, tačiau šių suformuluotų kriterijų nėra. Europoje intratekalinių Bb specifinių antikūnų nustaty-

2 lentelė. Siūlomi Laimo neuroboreliozės (LNB) apibrėžimai

Tikra neuroboreliozė <sup>a</sup>	Galima neuroboreliozė <sup>b</sup>
Būtinai trys kriterijai	Būtinai du iš trijų kriterijų
Neurologiniai simptomai, rodantys LNB (atmetus kitas priežastis)	
Smegenų skysčio pleocitozė	
Intratekalinė Bb antikūnų produkcija	

<sup>a</sup>Šie kriterijai tinka visoms LNB formoms, išskyrus vėlyvąją LNB su polineuropatija, kai būtini šie kriterijai: I) periferinė neuropatija; II) lėtinis atrofines akrodermatitas; III) Bb specifiniai antikūnai serume.

<sup>b</sup>Jei nėra III kriterijaus, po 6 savaičių, turi būti randami Bb specifiniai IgG antikūnai serume.

mas – teigiamas Bb AI – laikomas būtinas diagnozei [79], bet jautrumas gali būti tik 55% [4, 5, 80–84]. Amerikos kriterijai nereikalauja teigiamo Bb AI [85]. Mes rekomenduojame (Geros praktikos nuoroda) šiuos tikros ir galimos LNB kriterijus (2 lentelė).

*Tikra LNB.* Būtinai trys kriterijai:

- I. neurologiniai simptomai, rodantys LNB (atmetus kitas priežastis);
- II. padidėjęs leukocitų skaičius smegenų skystyje;
- III. Bb specifiniai antikūnai smegenų skystyje (gaminami intratekaliai).

*Galima LNB.* Būtinai du iš trijų kriterijų. Jei III kriterijaus nėra, po 6 savaičių turi būti rasti Bb specifiniai antikūnai serume.

Šie kriterijai tinka visoms LNB formoms, išskyrus vėlyvąją LNB su polineuropatija, kai būtinai šie kriterijai:

- I. periferinė neuropatija;
- II. atrofino akrodermatito klinikinė diagnozė;
- III. Bb specifiniai antikūnai serume.

## GYDYMAS

### Ankstyvoji LNB

#### Ankstyvoji LNB, pasireiškianti PNS ir smegenų dangalų pažeidimo simptomais

*Veiksmingi preparatai.* 1983 m. dviejuose IV klasės tyrimuose ir nedideliame atvejų aprašyme stebėtas teigiamas didelių dozių į veną (i/v) skiriamo penicilino poveikis [86, 87]. Keli III ir IV klasių tyrimai parodė atsaką 10–28 dienas skiriant i/v penicilino (20 milijonų vienetų dienai), i/v ceftriaksono (2 ar 4 g dienai), IV cefotaksimo (3 g × 2 g arba 2 g × 3 g dienai) ir doksiciklino tabletėmis (200 mg dienai 2 dienas arba 100 mg dienai 8 dienas) [14, 88–91]. i/v skiriamo ceftriaksono, cefotaksimo ir penicilino poveikis yra panašus [88, 90, 91] (III klasė). Amerikos tyrime nestebėta pirmos kartos cefalosporinų poveikio prieš Bb *in vitro* [92]. Nėra pakankamai duomenų dėl šių preparatų skyrimo: metronidazolio, trimetoprimo-sulfametoksazolio, flukonazolio, izoniazido, antibiotikų kombinacijos ar steroidų.

*Antibiotikų skyrimas tabletėmis ar į veną.* Doksiciklinas, skiriant tabletėmis, gerai patenka į SS, jo koncentracija SS viršija minimalią slopinančią koncentraciją [93]. Keli III klasės tyrimai parodė, kad doksiciklino tablečių trumpalaikis ir ilgalaikis efektyvumas panašus kaip ir skiriant parenteriškai [89, 94–98]. Naujas norvegų I klasės tyrimas, kuriame dalyvavo 102 LNB sergantys pacientai, parodė, kad doksiciklinas, skiriant tabletėmis (200 mg dienai 14 dienų), buvo ne blogesnis lyginant su i/v skiriamu ceftriaksonu (2 g dienai 14 dienų) [11].

*Gydymo trukmė.* Nuolatinių liekamųjų simptomų buvimas po įprastinio gydymo antibiotikais leido spėlioti apie išgyvenusias bakterijas ir ilgesnio antibakterinio gydymo poreikį. Nėra I klasės skirtingos gydymo trukmės palygini-

mo. Daugelyje Europos tyrimų gydymas truko nuo 10 iki 14 dienų, keliuose tyrimuose – iki 28 dienų. Atvejų aprašyme pažymėtas puikus ar geras atsakas 90% pacientų su diseminuota Laimo liga (įskaitant neuroboreliozę) gydant cefiksimo tabletėmis ar IV ceftriaksonu 14 dienų, vėliau tęsiant gydymą amoksicilino tabletėmis 100 dienų (IV klasė). Visgi suomių II klasės tyrimas parodė, kad ilgalaikis gydymas nėra pranašesnis [100]. Šiame tyrime 152 pacientams su diseminuota Laimo liga (62 pacientai su neuroborelize) atsitiktinai paskirtas gydymas: 3 savaitės i/v ceftriaksono, tęsiant amoksicilino tabletėmis (2 g du kartus per dieną) arba placebo 100 dienų. Po 1 metų stebėjimo grupėse stebėti panašūs rezultatai: apie 90% gautas puikus ar geras atsakas.

*Rekomendacijos.* Suaugę asmenys, sergantys tikra ar galima ankstyvąja LNB, kai simptomai yra susiję su smegenų dangalų, galvinių nervų, nervinių šaknelių ar periferinių nervų pažeidimu (Bannwarth sindromas), turėtų būti gydomi vienkartinio 14 dienų trukmės antibiotikų kursu.

1. Doksiciklino tabletės ar ceftriaksonas i/v, ar penicilinas i/v, ar cefotaksimas i/v yra veiksmingas ir saugus gydymas (B lygis).
2. Doksiciklino tabletės (200 mg dienai) ir ceftriaksonas i/v (2 g dienai) 14 dienų yra vienodai veiksmingi (A lygis).

Doksiciklino pranašumas yra tai, kad vaistas skiriamas tabletėmis ir gydymo kaina yra mažesnė. Doksiciklino skyrimo sąlyginė kontraindikacija – nėštumas ir žindymas.

#### Ankstyvoji LNB su CNS simptomais

Nėra žinoma, ar LNB su CNS simptomais (encefalitu, mielitu ar vaskulitu) turėtų būti gydoma skirtingai nei Bannwarth sindromas. Atvejų aprašymai rodo gerą pasveikimą skiriant ceftriaksono IV 2–3 savaites [15, 101–104] (IV klasė). Švedų ir slovėnų IV ceftriaksono ir doksiciklino tablečių palyginimo tyrime 2 iš 29 pacientų ceftriaksono grupėje ir 3 iš 36 pacientų doksiciklino grupėje sirgo encefalitu. Visų pacientų būklė po gydymo pagerėjo [94] (III klasė).

*Rekomendacijos.* Suaugę asmenys, sergantys tikra ar galima LNB su CNS simptomais (mielitu, encefalitu, vaskulitu), turėtų būti gydomi ceftriaksonu i/v (2 g dienai) 14 dienų (nepakanka įrodymų: Geros praktikos nuoroda).

### Vėlyvoji LNB

*Veiksmingi preparatai.* Europoje nėra atlikta randomizuotų vėlyvosios LNB gydymo tyrimų. Nedideli pogrupių tyrimai ir atvejų aprašymai rodo i/v ceftriaksono (2 g dienai), skiriant 2–4 savaites, arba i/v penicilino (20 mln. vienetų dienai 10 dienų) arba doksiciklino (200 mg dienai) efektyvumą [16, 91, 101, 105] (IV klasė). Amerikos tyrimas parodė geresnį ceftriaksono poveikį lyginant su penicilinu [88] (III klasė). Nėra pakankamai duomenų skirti steroidus ar jų kombinaciją su antibiotikais.

*Antibiotikų skyrimas tabletėmis ar į veną.* 10 pacientų, sergančių vėlyvąja LNB, pogrupio analizė I klasės palygi-

namajame norvegų tyrime parodė vienodą pagerėjimą po 14 dienų – skiriant doksiciklino tabletes, bei po 14 dienų – skiriant ceftriaksono i/v [11] (III klasė). Švedų tyrime pacientams su periferine neuropatija ir LAA neurologinių simptomų pagerėjimas buvo panašus tiek 26 pacientams, kuriems skirta doksiciklino tablečių 3 savaites, tiek 21 pacientui, kuriam buvo skirta penicilino i/v 2 savaites, tęsiant gydymą doksiciklino tabletėmis dar 2 savaites [19] (III klasė). Europos atviras vėlyvosios Laimo neuroboreliozės (pasireiškusių nespecifiniais CNS simptomais, nesant smegenų skysčio pleocitozės ar kitų neurologinių pakitimų, ir dėl to neįtikinama LNB diagnozė) tyrimas parodė panašų pagerėjimą po 6 mėnesių gydant 4 savaites doksiciklino tabletėmis, lyginant su 2 savaitžių gydymu intraveniniu ceftriaksonu pratęsiant 2 savaitėmis doksiciklino tabletėmis (59% lyginant su 67%) [98] (III klasė).

*Gydymo trukmė.* Nėra palyginamųjų kontroliuojamų Europos LNB gydymo trukmės tyrimų. Naujas Amerikos atviras randomizuotas palyginimas (III klasė) – 14 bei 28 dienų vėlyvosios Laimo boreliozės gydymas i/v ceftriaksonu (2 g dienai) (143 pacientai, iš jų trečdalis su neurologiniais simptomais) parodė panašius išgijimo rodiklius (atitinkamai 76% ir 70%) po 1 metų; 28 dienų grupėje dažniau nutrauktas gydymas dėl nepageidaujamų reiškinių [106]. Kitame vėlyvosios LNB atvejų aprašyme (IV klasė) stebėtas simptomų išnykimas 69/79 (87%) po 100 dienų skiriant įvairius antibiotikus, o 14 dienų gydymas ceftriaksonu išgydė 4 iš 13 (31%) [107].

#### *Rekomendacijos*

1. Suaugę asmenys, sergantys tikra ar galima vėlyvąja LNB su periferine neuropatija ir LAA, turėtų būti gydomi doksiciklino tabletėmis (200 mg dienai) ar i/v ceftriaksonu (2 g dienai) 3 savaites (nepakanka įrodymų: Geros praktikos nuoroda).
2. Suaugę asmenys, sergantys tikra ar galima vėlyvąja LNB su CNS simptomais (mielitu, encefalitu, vaskulitu), turėtų būti gydomi i/v ceftriaksonu (2 g dienai) 3 savaites (nepakanka įrodymų: Geros praktikos nuoroda).

#### **Klinikinė eiga po gydymo**

Daugumoje tyrimų po 10–14 dienų gydymo antibiotikais stebėtas reikšmingas objektyvios neurologinės simptomatikos pagerėjimas per kelias savaites ar kelis mėnesius. Simptomai ir nedidelė pleocitozė gali išlikti keletą mėnesių. Recidyvai ar gydymo neefektyvumas (pagerėjimo nebuvimas) yra labai reti.

Negalią sukeltantys neurologiniai liekamieji reiškiniai stebėti 12% pacientų po 12 mėnesių stebėjimo [108], 5% – po 33 mėnesių [3]. Jie dažnesni pacientams su CNS simptomais arba jei gydymas pradėtas per vėlai [8, 10, 24, 41, 43, 52] (III klasė). Persistuojantys ar nauji subjektyvūs skundai (dėmesio sutrikimai, atminties problemos, galvos skausmas, nuovargis, mialgijos ir parestzijos) gali būti dažni [109, 110] (IV klasė). Įvertinus objektyvius ir subjektyvius skundus, visiškai pasveiko 41% pacientų po

4 mėnesių [11], 61–72% – po 6–9 mėnesių [94, 108], 50–70% – po 12 mėnesių [14, 108, 110] ir 50–90% – po 5 metų [97, 108–110]. Tačiau šiuose tyrimuose neaiškiai įvardinti siekiamieji rodikliai ir nėra kontrolinės grupės. Viename švedų tyrime registruoti išliekantys skundai po 2,5 metų po gydymo 50% pacientų, persirgusių neuroborelioze, lyginant su 16% kontrolinės grupės pacientų, persirgusių migruojančia eritema [111].

#### **Persirgtos Laimo ligos sindromas (PLLS)**

Jei subjektyvūs skundai ar simptomai (pvz., nuovargis, parestzijos, sutrikęs miegas, kognityviniai sutrikimai, galvos skausmas, artralgijos ar mialgijos) išlieka ilgiau nei 6 mėnesius po įprastinio LNB gydymo ar kito aiškiai apibrėžto Laimo ligos pasireiškimo, ši būklė vadinama PLLS [112].

Amerikos tyrimai parodė, kad papildomas prailgintas gydymas antibiotikais neveiksmingas esant PLLS [113–116]. Gydymas ceftriaksonu i/v 30 dienų po 60 dienų gydymo doksiciklino tabletėmis nebuvo efektyvus už placebą pagal su sveikata susijusius gyvenimo kokybės rodiklius, vertinant pagal SF-36 [115] (I klasė) ar pagal kognityvines funkcijas [114] (II klasė) 78 seropozityviems ir 51 seronegatyviams PLLS sergančiam pacientui. Šiame tyrime placebo gydomiems pacientams stebėtas 36% pagerėjimas pagal SF-36 balus. Kitame I klasės tyrime [116], kuriame dalyvavo 55 pacientai, atsitiktinai skirta 28 dienas ceftriaksono i/v ar placebo – po 6 mėnesių stebėjimo nuovargis labiau sumažėjo ceftriaksono grupėje, bet grupėse nebuvo skirtumo pagal pirminį siekiamąjį rodiklį (protavimo greitį) ar pagal antrinius siekiamuosius rodiklius (pvz., nuovargio ir skausmo skalę, SF-36, depresiją ir įvairias kognityvines funkcijas). Pasireiškė 4 sunkūs nepageidaujami reiškiniai – 1 anafilaksija (ceftriaksono grupėje) ir 3 sepsio atvejai (placebo grupėje). Sumažėjęs nuovargis galėjo būti dėl placebo efekto, nes dauguma pacientų ceftriaksono grupėje teisingai atspėjo skirtą gydymą. Naujame tyrime [113] (I klasė) keli PLLS pacientai su objektyviu atminties sutrikimu (encefalopatija) atsitiktinai 10 savaitžių vartojo ceftriaksono i/v (23 pacientai) arba placebo (14 pacientų), rezultatai lyginti su 18 sveikų kontrolinių pacientų. Po 12 savaitžių stebėtas teigiamas poveikis pagal neuropsichologinius rodiklius ceftriaksonu gydomiems pacientams, bet šis efektas neišliko iki 24 savaitės.

#### *Rekomendacijos*

Gydymas antibiotikais neturi įtakos PLLS (A lygis).

#### **Vaikų neuroboreliozė**

Austrų II klasės tyrimas parodė panašų 14 dienų i/v skiriamo penicilino poveikį, lyginant su 14 dienų i/v skiriamu ceftriaksonu ūmine LNB sergantiems vaikams [117]. Kečiuose Europos III ir IV klasių tyrimuose stebėtas geras atsakas skiriant 10–14 dienų i/v penicilino, ceftriaksono, cefotaksimo ir doksiciklino tablečių kursą [3, 53, 118, 119]. Nėra duomenų, patvirtinančių geresnį atsaką i/v nei per-

ralinį gydymą. Tačiau doksiciklinas daugelyje valstybių dėl dantų dėmių atsiradimo nerekomenduojamas vaikams iki 8 metų amžiaus (kai kuriose valstybėse – 9 m.). Manoma, kad šis poveikis yra retesnis, nei galvota anksčiau, jo galima išvengti saugantis saulės šviesos [120, 121]. Nėra duomenų dėl ilgesnio nei 14 dienų vaikų su CNS simptomais ar vėlyvąja LNB gydymo.

Kaip ir suaugusiesiems, 11–22% vaikų, sergančių LNB, po gydymo pasireiškia neurologinių komplikacijų (dažniausiai veidinio nervo paralyžius) [23, 119]. Naujame švedų prospektyviniame stebėjimo tyrime, kuriame dalyvavo 177 vaikai, stebėta, kad nespecifinių LNB simptomų (dažniausiai galvos skausmo ir nuovargio) persistavimas po 6 mėnesių pacientams buvo dažnesnis, lyginant su kontroliniais asmenimis. Kitame švedų tyrime, kuriame dalyvavo 203 vaikai su LNB, 10 dienų gydyti i/v penicilinu (53), ceftriaksonu (109), cefotaksimu (19) ar doksiciklino tabletėmis (22), stebėtas simptomų ir požymių regresas 58% iki gydymo pabaigos, 92% – per 2 mėnesius ir 100% – po 6 mėnesių [119] (IV klasė).

Amerikos tyrime, kuriame dalyvavo 43 vaikai su Laimo ligos sukeltu veidinio nervo paralyžiumi, gydyti i/v ceftriaksonu (16%), doksiciklino tabletėmis arba amoksicilinu (84%), 79% stebėtas pasveikimas po vidutinio 49 mėnesių stebėjimo. Skundai, esant nesutrikusiai kasdienei veiklai, buvo panašūs pacientų ir atitinkamo amžiaus kontrolinių vaikų grupėse [122].

#### *Rekomendacijos*

Vaikai su tikra ar galima ankstyvąja LNB, kai pasireiškia simptomai, susiję su smegenų dangalais, galviniais nervais, nervinėmis šaknelėmis ar periferiniais nervais (Bannwarth sindromas), turėtų būti gydomi vienkartinio 14 dienų antibiotikų kursu.

1. Doksiciklino tabletės, penicilinas i/v, ceftriaksonas i/v arba cefotaksimas i/v yra veiksmingas ir saugus gydymas (B lygis).
2. Doksiciklino tabletės (200 mg dienai) ir ceftriaksonas i/v (2 g dienai), skiriant 14 dienų, yra vienodai veiksmingi (B lygis). Doksiciklino privalumai yra peroralinis vartojimas ir mažesnė kaina. Doksiciklinas neskirtinas jaunesniems nei 8 m. amžiaus vaikams (kai kuriose valstybėse – 9 m.).
3. Vaikai su CNS simptomais (mielitu, encefalitu, vaskulitu) turėtų būti gydomi ceftriaksonu i/v (2 g dienai) 14 dienų (nepakanka įrodymų: Geros praktikos nuoroda).

#### **PADEKA**

Autoriai nuoširdžiai dėkoja profesoriui Peter Kennedy, buvusiam EFNS Infekcijų žiuri vadovui, dėl jo pastangų sujungti originalią neuroboreliozės darbo grupę.

#### **INTERESŲ KONFLIKTAI**

Åse Mygland, Unn Ljøstad, Tobias Rupprecht, Volker Fingerle ir Israel Steiner nepateikė interesų konfliktų. Erich Schmutzhard gavo užmokestį iš Novo Nordisk, Bayer, Actelion, KCI ir ALSIUS.

#### **Literatūra**

Žr. European Journal of Neurology 2010; 17: 8–16.