

Lyme'i tõve nüüdisaegne diagnostika ja ravi

Tiina Prükk¹, Matti Maimets¹, Irja Lutsar²

Puukborrelioos ehk Lyme'i tõbi (LB) on puukide edasiantav infektsioon, mille tekitajaks on *Borrelia burgdorferi*. Viimastel aastatel on LB-haigestumus Eestis oluliselt kasvanud. LB sagedasemad esinemisvormid on *erythema migrans*, Lyme'i artriit ja neuroborrelioos. LB diagnoosimine põhineb puugiründe olemasolul ja tüüpiliselt kliinilisel pildil. Laboratoorsed uuringud on abiks diagnoosi kinnitamisel, kuid LBd ei saa diagnoosida vaid laboratoorsetele testidele toetudes. LB allub hästi ravile antibiootikumidega.

Eesti Arst 2012; 91(2):141–147

Saabunud toimetusse: 05.03.2012
Avaldamiseks vastu võetud: 06.03.2012
Avaldatud internetis: 31.03.2012

Puukborrelioos ehk Lyme'i tõbi ehk borrelioos (LB) on kõige levinum puukide levitav infektsioon põhjapoolkeral, esinedes nii Põhja-Ameerikas, Euroopas kui ka Aasias. Hiljutised uuringud Itaalias on näidanud üldise haigestumuse stabiliseerumist, kuid haiguse esinemine on geograafiliselt laienenud (1). On ka uuringuid, mis viitavad haigestumuse kasvule võrreldes varasema ajaga.

Olukord Eestis on mõtlemapanev, kuna viimastel aastatel registreeritud LB haigusjuhtude arv on järsult kasvanud (vt joonis 1 ja tabel 1). Enim on haigust diagnoositud Saaremaal ja Muhus (www.terviseamet.ee). Võimalike põhjustena LB-haigestumuse suurenemisel Eestis on nimetatud nii paranenud diagnostilisi võimalusi kui ka puukide arvukuse suurenemist (2). Viimane omakorda võib olla tingitud nii kunstväetiste kasutamise olulisest vähenemisest põllumajanduses kui ka kiskjate arvu kahanemise tagajärjel tekkinud puukide

peremeeste (kitsed, metssead, põdrad) hulga suurenemisest. Oma osa etendavad inimeste elustiili muutused (näiteks autode kättesaadavuse paranemisest tingitud sagedasem looduses viibimine võrreldes varasema ajaperioodiga) (2). Siiski ei saa ka eitada seroloogiliste testide ebaõiget tõlgendamist ning haiguse hüperdiagnostikat. Viimane omakorda viib antibiootikumide ebaotstarbeka kasutamiseni, millega kaasub antibiootikumiresistentsuse riski suurenemine. Vähetähtis pole ka oht, et ebaõige diagnoosi tagajärjel hilineb teiste haiguste adekvaatne diagnostika ja ravi.

¹ TÜ arstiteaduskonna sisehaiguste õppetool, ² TÜ arstiteaduskonna mikrobioloogia instituut

Korrespondeeriv autor: Irja Lutsar irja.lutsar@ut.ee

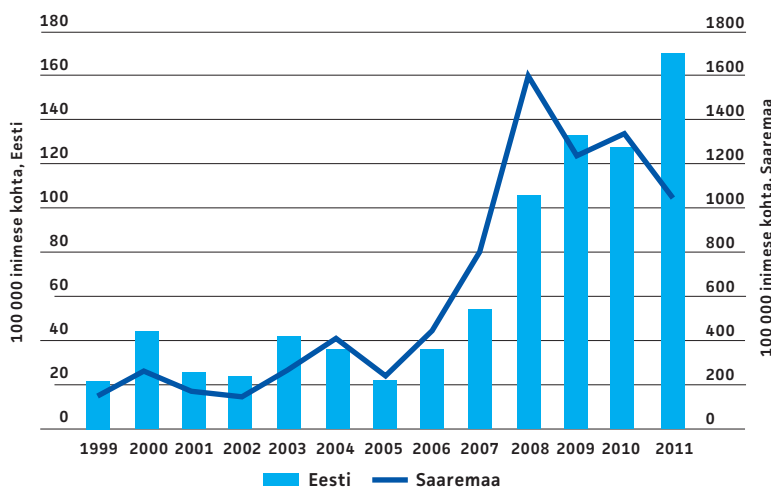
Võtmesõnad: seroloogilised testid, *erythema migrans*, puukborrelioos, Lyme'i tõbi

LYME'I TÕVE EPIDEMIOLOOGIA

LB tekitajateks on *Borrelia burgdorferi sensu lato* gruppi kuuluvad spiroheedid *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* ja

Tabel 1. Lyme'i tõve haigestumus erinevates riikides

Piirkond	Periood	Haigestumus 100 000 inimese kohta
Inglismaa	2006	1,5
Portugal	1999–2004	0,4
Baltikum	1999–2004	21–34
Lõuna-Rootsi	1997–2003	464
Austria	2005	135
Sloveenia	2005	155
Eesti	2011	172
sh Saaremaa		1045



Joonis 1. Registreeritud Lyme'i tõve haigusjuhtude esinemissagedus 100 000 inimese kohta Eestis ja Saaremaal aastatel 1999–2011 (www.terviseamet.ee).

B. afzelii. Üksikutel juhtudel on leitud on ka teisi patogeenseid genotüüpe (*B. bavariensis*, *B. spielmanii* jt) ning mitmeid inimesele mittepatogeenseid genotüüpe. Erinevates geograafilistes piirkondades esinevad erinevad genotüübid. Nii on Põhja-Ameerikas ainukeseks patogeenseks liigiks *B. burgdorferi s.s.* See genotüüp esineb ka Euroopas, kuid harvemini kui selle piirkonna peamised genotüübid *B. afzelii* ja *B. garinii* (3). Vormsi saarel korraldatud uuringus oli valdav osa puukidest nakatunud *B. afzelii*'ga (4). Sellest tingituna on tõenäoliselt *B. afzelii* ka peamiseks haigustekitajaks inimesel. Seda tõestab enam kui 10 aastat tagasi Eestis tehtud uuring, kus *erythema migrans*'i (EM) haigete nahabiopaatidest isoleeriti valdavalt *B. afzelii* ja *B. garinii* (5, 6).

Kõik patogeensed genotüübid põhjustavad *erythema migrans*'i (EM), mis on LB-le patognoomiline (7). Esmase nakatumise (nahk) piirkonnast võib tekitaja levida ka teistesse elunditesse. Sagedamini on haaratud närvisüsteem ning lihaskond ja/või luustik. *B. burgdorferi s.s.* põhjustab sageli artriiti, *B. garinii* neuroborrelioosi ja *B. afzelii* harva esinevat hilist nahakahjustust *acrodermatitis chronica atrophicans*'i (ACA) ja perifeerset neuropaatiat (8).

Artikkel kajastab Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi seisukohti LB diagnostika ja ravi kohta. Seltsi seisukohad on kujundatud rahvusvaheliste eeskirjade ja ravijuhendite ning rohkete sellel teemal korraldatud uuringute põhjal.

LYME'I TÕVE KLIINILISED VORMID

Hiljuti ajakohastati Euroopas haiguse kliinilise juhu definitsioon (5, 8, 9). Neuroborrelioosi diagnostika ja ravi juhend avaldati 2010. aastal (6). Need dokumendid annavad üksikasjaliku ülevaate LB kliinilistest vormidest, soovitatavatest laboratoorsest uuringutest ja ravist. Alljärgnevalt on erinevaid kliinilisi vorme kajastatud nende esinemissageduse järjekorras.

Nahanähud

Nahk on kõige sagedamini kahjustatud elund LB korral. EM (varem ka *erythema chronicum migrans*) ilmub tavaliselt mõni päev kuni nädal pärast puugirünnet, üldjuhul puugihammustuse kohale. Lööve avaldub maakuli või paapulina ning areneb päevade või nädalatega punetavaks või sinakaspunaseks keskelt heledamaks laiguks. Enamasti on erüteemi läbimõõt suurem kui 5 cm. EMiga võib kaasneda väsimus, palavik, peavalu, kaelalihaste kerge jäikus, artralgia

Tabel 2. Lyme'i tõve kliinilised sümptomid ja soovitatav laboratoorne diagnostika

Kliiniline sündroom	Esinemis-sagedus	Kliiniline sümptomatoloogia	Toetav kliiniline leid	Esmane laboratoorne diagnostika	Teisene laboratoorne diagnostika
Nahanähud					
Migreeruv erüteem (EM)	60–85%	Punetav laik läbimõõduga > 5 cm	Puugirünne selles piirkonnas	Ei vaja	Vere seroloogiline uuring atüüpilise lööbe korral
Krooniline atrofiline akrodermatitiit	harva	Punane või punakaslilla nahk jäsemete sirutuspindadel. Nahk atrofiline, fibrinsõlmed	Eelnev kindel LB diagnoos	Vere seroloogiline uuring	Nahakahjustuse biopsia
Lümfotsütoom	harva	Valutu sinakaspunane sõlm või laik kõrvanibul, rinnanibu piirkonnas, skrootumil	Puugirünne hiljuti või samal ajal esinev EM	Vere seroloogiline uuring*	Biopsia
Närvisüsteeminähud					
Neuroborrelioos	10–15%	Täiskasvanutel: meningoradikuliit, meningiit, <i>n. facialis</i> 'e parees, harva entsefaliit, müeliit, väga harva tserebraalne vaskuliit Lastel: meningiit, <i>n. facialis</i> 'e parees	Hiljuti või samal ajal esinev EM	Liikvori tsütoloogiline ja seroloogiline uuring* Vere seroloogiline uuring	Liikvori PCR
Südamehäired	harva	Äkki tekkiv I–III astme atrioventrikulaarne blokaad (I–III), rütmihäired, harva müokardiit või perikardiit		Vere seroloogiline uuring*	Ei ole soovitatud
Silmakahjustus	harva	Konjunktiviit, uveit, papilliit, episkleriit, keratiit		Vere seroloogiline uuring*	<i>Corpus vitreum</i> 'i vedeliku PCR
Artriit		Korduv või persisteeruv liigeseturse ühes või mitmes suures liigeses		Vere seroloogiline uuring	Sünoviaalvedeliku PCR

* Kui antikehade leid on negatiivne, aga kliiniline leid püsib, korrata testi 2–6 nädala pärast.

ja müalgia. Siiski peab rõhutama, et EMI puudumise korral need sümptomid LB-le ei viita (10, 11). Erüteem võib püsida kuid ja kaob ise. Ilma antibakteriaalse ravita võivad aga spiroheedid levida teistesse elunditesse, põhjustades haiguse generalisatsiooni (5, 8). Punakas lööve, mis ilmub puugihammustuse kohale mõni tund pärast puugirünnet, on seotud pigem ülitundlikkusega ega ole EM (8, 12).

EMI diagnoos on kliiniline (vt tabel 2), kuid mõelda tuleks ka teistele sarnase kliinilise pildiga kulgevatele haigustele (vt tabel 3). Laboratoorset diagnostikat tehakse vaid ebatüüpiliste EMI-juhtude korral, sest haiguse varases faasis borreeliavastased antikehad sageli puuduvad ning testide vastuste ootamine vaid viivitab õigeaegse antibakteriaalse ravi alustamist. Samuti on näidatud, et kohene antibiootikumravi alustamine võib antikehade teket pidurdada (8, 9). Diferentsiaaldiagnostilisel eesmärgil sobib kasutamiseks ka EMI koldest võetud materjali polümeraasahelreaktsioon (PCR) borreeliate tuvastamiseks.

Luustiku-lihaskonna nähud ehk Lyme'i artriit

Lyme'i artriit kulgeb ägenemistega või kaua kestva liigesetursega (sünoviit), mis haarab tavaliselt üht või kaht suurt liigest, sagedamini põlveliigest (5, 8, 9, 12). Ilma ravita võib protsess kesta kuid või isegi aastaid. Pelgalt artralgiat, müalgia või fibromüalgia esinemine ilma artriidita ei ole LB kliiniliseks väljenduseks. Mõnikord võib artriit kombineeruda bursiidi ja/või sidemete ning kõõluste haaratusega, väga harva esineb müosiiti (8, 9).

Lyme'i artriidi diagnoosimiseks puudub üks ja kindel laboratoorne marker. Lisaks vereseerumi seroloogilisele uuringule võib kahtluse korral uurida ka sünoviaalvedelikku, mille mikroskoopilisel uuringul leitakse granulotsüüte. Lyme'i artriidi diferentsiaaldiagnostikas võib kasu olla ka sünoviaalvedeliku PCR-uuringust (8, 9). Tavalised laboratoorsed põletikunäitajad nagu C-reaktiivne valk ja erütrotsüütide sette-reaktsiooni kiirenemine on Lyme'i artriidi korral normis. Nende näitajate normist kõrvalekalle räägib Lyme'i tõve vastu.

Närvisüsteeminähud

Neuroborrelioos (LNB) on peamiselt äge haigus, mis avaldub mõni nädal pärast

Tabel 3. Lyme'i tõve eri vormide diferentsiaaldiagnoos

Kliiniline sündroom	Vajalik diferentsida
Migreeruv erüteem	Reaktsioon putukahammustusele, bakteriaalne tselluliit, roos, <i>erythema multiforme</i> , <i>tinea</i> , nummulaarne ekseem, annulaarne granuloom, kontaktdermatiit, urtikaaria, ravimiallergia, parvoviirus B19
Lümfotsütoom	Rinnavähk, B-rakuline lümfoom, pseudolümfoom
Neuroborrelioos	<i>N. facialis</i> 'e pareesi muud põhjused, viiruslik meningiit, mehaaniline radikulopaatia, <i>sclerosis multiplex</i> 'i esimene episood, esmaselt progresseeruv <i>sclerosis multiplex</i>
Südamekahjustus	Teised infektsioosid ja mitteinfektsioosid juhtehäired või müoperikardiit
Lyme'i artriit	Podagra, septiline artriit, viiruslik artriit, psoriaatiline artriit, HLA-B27-positiivne juveniilne oligoartriit, reaktiivne artriit täiskasvanutel, sarkoidoosi artriit
Krooniline atroofiline akrodermatiit	Vanemaealise nahk, külmamuhud, vaskulaarne puudulikkus (krooniline venoosne puudulikkus), pindmine tromboflebiit, hüpostaatiline ekseem, oblitereeruv endarteriit, akrotsüanoos, lümfipais, skleroderma, reumasõlmed, podagra

nakatumist. Täiskasvanutel kulgeb haigus kas meningoradikuloneuriidina (Garini-Bujadoux'-Bannwarthi sündroom) ja/või *n. facialis*'e pareesina (6, 9, 12, 16). Radikulaarsed valud võivad olla tugevad, kuid need taanduvad antibiootikumraviga kiiresti. Harvem esineb teiste kraniaalnärvide (VI, IV või III) haaratust. Täiskasvanutel on isoleerituna esinev meningiit, müeliit, entsefaliit või tserebraalvaskuliit harvad. Lapseas on sagedamateks kliinilisteks vormideks aseptiline meningiit ja/või *n. facialis*'e parees (6, 8).

LNB diagnoosimise kriteeriumiteks on lisaks kliinilisele pildile põletikuline leid liikvoris. Peamiselt esineb lümfotsütaarne pleotsütoos, kuid varase LNB korral võib see ka puududa. *B. burgdorferi* vastased IgM ja/või IgG antikehad vereseerumis võivad algul puududa, kuid 6–8 nädalat pärast sümptomite teket on spetsiifilised IgG-tüüpi antikehad määratavad kõigil LNB-patsientidel (8, 9).

Südame haaratus

Südamekahjustust esineb harva (2–4%-l eelnevat ravi mittesaanud haigetel) (17, 18). Kõige sagedamini avaldub see koos EMiga või vahetult pärast erüteemi või koos LNB või artriidiga. Tüüpiliseks peetakse erineva raskusega äkki tekkinud atrioventrikulaarset (AV) blokaadi (17, 19, 20). Lisaks AV-blokaadile võib harva esineda ka muid südamerütmi häireid, samuti endomüokardiiti ja perikardiiti (8, 9, 12). Lyme'i kardiiti esineb tavaliselt noorematel inimestel. LBst tingitud südamekahjustust peaks

kahtlustama isikutel, kellel puuduvad muud riskitegurid ja kes on hiljuti puukidega kokku puutunud. Südameklõppimine või bradükardia ei ole küllaldased LB kahtlustamiseks.

Krooniline südamekahjustus nagu kardiomiopaatia on harva seotud LBga. Siiani pole tõestatud põhjuslikku seost südame kahjustuse ja LB vahel. Kirjanduse andmeil on borreeliaid endomüokardi biopsia materjalist leitud vaid ühel juhul (8, 9).

Krooniline atroofiline akrodermatiit

Krooniline atroofiline akrodermatiit (ACA) on väga harv, esinedes peamiselt täiskasvanud naistel. Seda iseloomustab sinakaspunane nahk jäsemete sirutuspiindadel. Lööve progresseerub ja hiljem kujuneb välja naha atroofia, esineda võivad ka fibroidseid sõlmekesed ja sklerodermaalseid muutused (5, 8, 9, 13). Diagnoosimiseks kasutatakse lisaks seroloogiale ka nahabiopsiat, sest bioptaadis on näha teleangiektasiasid, lümfotsütaarset ja plasmarakulist infiltraati. Sageli on nahakahjustuse piirkonnas haaratud ka perifeersed närvid. Tavaliselt on tegemist aksonaalse polüneuropaatiaga (14). ACA diferentsiaaldiagnostika on esitatud tabelis 3.

Lümfotsütoom

Borreelia lümfotsütoom ehk *lymphadenosis benigna cutis* esineb Euroopas väga harva (< 1% kuni 2%) (5, 9). Tegemist on sinakaspunase 1–5 cm suuruse sõlmekese või laiguga kas kõrvalestal, rinnanibul või skrootumi piirkonnas. Esineb sagedamini lastel (8, 9, 12). Ilma ravita võib see püsida kuid ja anda uue paikmega haigestumise (15). Lisaks vere seroloogilisele uuringule on vajalik ka kahjustuspiirkonna histoloogiline uuring, et välistada naha lümfoomi või muud pahaloomulisust (9, 12). Histoloogiliselt iseloomustab borreelia lümfotsütoomi tugev polükloonaalne B-lümfotsütaarne infiltraat.

Silmade kahjustus

Silmade kahjustust, mis peamiselt avaldub konjunktiviidina, esineb väga harva. Diagnoositud on uveiti (eesmine, keskmine, tagumine ja panuveit), papilliiti, keratiiti ja episkleriiti (8, 9). Diagnostikas on oluline eristada teistest silmahaigustest, kindlat üht markerit ei ole (21).

LYME'I TÕVE DIAGNOOSIMINE

LB diagnostika põhineb ennekõike ülalnimetatud kliiniliste sümptomite/sündroomide (vt tabel 2) ja puugiründe olemasolul. Siiski võib umbes 40% haigetest puugirünnet eitada (6). Laboratoorsed uuringud on abiks tüüpilise kliinilise leiu kinnitamisel, kuid mitte ühelgi juhul ei põhine diagnoos pelgalt normist kõrvalekalduvatel laboratoorsetel parameetritel ja ebamääraste sümptomite esinemisel.

Nagu ülal mainitud, ei ole LBd kinnitavad laboratoorsed uuringud, sealhulgas seroloogilised testid, näidustatud patsientidele, kellel esineb EMi tüüpiline kliiniline pilt. Samuti pole LB suhtes vajalik uurida haigeid, kellel puudub tüüpiline kliiniline leid (nt ebamäärased sümptomid nagu väsimus, subfebriilne palavik, liigesevalud ilma artriidita). Ei uurita ka puuke, kuna siiani puuduvad selleks otstarbeks standarditud meetodid. Lisaks sellele pole seni tehtud uuringud tõestanud, et ennetav antibakteriaalne ravi vähendaks puugihammustuse järel LBsse haigestumist (22).

Lyme'i tõbe kinnitavad laboratoorsed uuringud

Mikroskoopia ja külvid. Kliinilise materjali fluoretsentsmikroskoopiat ja bakteriaalseid külve spetsiaalsetel söötmetel (nt Kelly sööde) on küll kasutatud teaduslikes uuringutes, kuid igapäevases praktikas neil meetoditel tähtsust ei ole. Esiteks on haigustekitajate hulk infektsioonikolde väga väike ja teiseks on borreeliad aeglaselt paljunevad mikroobid (generatsiooniaeg > 72 t), mistõttu nende väljakasv söötmel võtab aega vähemalt 12 nädalat (22).

PCR. Viimastel aastatel on kiirema ja täpsema diagnoosimise eesmärgil püütud leida nukleiinhapete tuvastamiseks põhinevaid teste. Kahjuks on aga enamiku PCR-testide tundlikkus väike ning materjali kontaminatsioonioht suur. Parema tundlikkusega on PCR-test sünoviaalvedelikust (78%) ning EM koldest võetud naha bioptaadist. Sealjuures on liikvorist ja verest tehtud testide tundlikkus enamasti suboptimaalne, vastavalt 38% ja 14%.

Seroloogilised testid on praegu ainukesed, mis on kergelt kätte saadavad igapäevases kliinilises praktikas. Samas tuleb aga nende hindamisel arvestada väga mitmete testide

tulemusi mõjutavate teguritega. Enamikus ravijuhenditest on soovitatud LB diagnoosimisel kasutada kaheastmelist diagnostikat (8). Esmalt skriinitakse verd ELISA-testiga, et määrata IgM ja IgG tüüpi antikehade olemasolu, ning kui need osutuvad positiivseks, järgneb tulemuste kinnitamine immunoblottinguga (Western-blot). Oluline on märkida, et Western-blot ei ole tundlikum kui ELISA-test, küll aga suurendab selle spetsiifilisust. ELISA-testide tõlgendamisel tuleks aga arvestada asjaolu, et turul on enam kui 70 erinevat testi, mis annavad erinevaid tulemusi (23). Lisaks sellele on ELISA-testid halvasti standarditud. Ka Eesti laborid kasutavad erinevate tootjate ELISA-teste, mistõttu ühe labori testi tulemusi otseselt teise labori omadega võrrelda ei saa. Oluline on ka silmas pidada, et kasutusel olevad ELISA-testid on semikvantitatiivsed, mistõttu vaatamata sellele, et tulemus väljastatakse antikehade tiitrina, saab nende testidega usaldusväärselt hinnata ainult seda, kas tulemus on positiivne või negatiivne. Nõrgalt positiivsed testid on ebausaldusväärsed ning neid tuleb mõne nädala pärast korrata.

Seroloogiliste testide tulemuste tõlgendamisel tuleb arvestada, et puugirohketes piirkondades, sealhulgas Eestis, on paljudel inimestel olemas borreeliavastased antikehad veres, ilma et nad teadaolevalt LBd põdenud oleks. Hiljaaegu Rootsis tehtud uuringus hinnati 2000 viieaastase lapse vereseerumit IgG-tüüpi borreeliavastaste antikehade esinemise suhtes ja leiti antikehade olemasolu 3,2%-l. Sealjuures on huvitav märkida, et vaid 6,3% nendest olid teadaolevalt LBd põdenud (24). Täiskasvanute hulgas on antikehade foon isegi suurem. Nii leiti näiteks Austria jahimeeste hulgas korraldatud uuringus IgG-tüüpi borreeliavastaseid antikehi 54%-l uuritavatest, sealjuures oli üle 70 aasta vanuste hulgas see 83%-l (25). Esineda võivad ka borreeliaste ristreaktsioonid teiste mikroobidega (nt anaplasmaad, Epstein-Barri viirus, *Treponema pallidum*).

Oluline on rõhutada, et LB põdemise järel jäävad antikehad püsima aastateks. Kalish jt (26) hindasid IgG ja IgM tüüpi antikehade esinemist 10–20 aastat pärast LB põdemist ja leidsid, et isikutel, kes olid põdenud EMi, esinesid IgM-tüüpi antikehad 10%-l ja IgG-tüüpi antikehad 25%-l, Lyme'i artriidi järel olid vastavad näitajad 15% ja 62% (26). See

tõestab veel kord, et seroloogiliste testide kasutamine ilma tüüpilise kliinilise pildita on eksitav ning et antikehade tiitri jälgimine antibakteriaalsele ravile vastavuse ja haiguse kulu hindamisel on väärtusetu.

Seroloogiliste testide kasutamisel LNB diagnostikas hinnatakse antikehade lokaalset produktsiooni, kuid nagu juba eespool mainitud, võivad haiguse varases faasis antikehad veel puududa. Antikehade lokaalse produktsiooni hindamiseks määratakse samal ajal antikehade hulga suurenemist nii veres kui ka seljaaju vedelikus, diagnostiliselt on oluline, kui liikvori näitajad on vähemalt 1,3 korda suuremad kui veres.

Nagu juba ülal mainitud, võivad haiguse esimestel päevadel olla seroloogilised testid negatiivsed. Haigetel, kellel tüüpiline kliiniline leid püsib, on soovitatav seroloogilisi teste korrata 2–6 nädala möödudes. Selleks ajaks peaks valdaval osal LB-haigetest IgG-tüüpi antikehad vereseerumis või LNB korral liikvoris olema määratavad. Rõhutada tuleb, et LB korral on vereseerumi IgG-tüüpi antikehad tugevalt positiivsed, nõrgalt positiivsed testid ei ole tavaliselt diagnostiliselt olulised.

LYME'I TÕVE RAVI

Borreeliad on tundlikud tetratsükliinide, penitsilliinide, teise ja kolmanda põlvkonna tsefalosporiinide ning makroliidide suhtes. Fluorokinoloonid, rifampitsiin ja esimese põlvkonna tsefalosporiinid neisse ei toimi. Ravi valik ja kestus sõltub LB kliinilisest avaldusest (vt tabel 4). Täielik paranemine võib saabuda alles pärast ravi lõpetamist. Retsidiivide korral korratakse sama ravi (9, 27).

Tabel 4. Lyme'i tõve ravi

Kliiniline sündroom	Antibiootikumi manustamise viis	Ravi kestus, päevades
Migreeruv erüteem	PO	14 p
Meningiit, radikulopaatia	IV või PO (doksütsükliin)	14 p
Kraniaalnärvide kahjustus	PO	14 p
Südame kahjustus	PO või IV	14 p
Lümfotsütoom	PO	14 p
Artriit närvisüsteemi kahjustuseta	PO	28 p
Retsidiveeruv artriit	PO või IV	28 p (PO), 14–28 p (IV)
Hiline neuroborrelioos	IV	14–28 p
Krooniline atroofiline akrodermatiit	PO	21–28 p

PO – per os; IV – intravenoosne

Sõltuvalt kliinilisest vormist manustatakse antibiootikumi kas suu kaudu või veenisisesi (vt tabel 4). Suukaudseid ravimeid antakse järgmistes annustes: doksütsükliini täiskasvanutele 100 mg kaks korda ööpäevas ja ≥ 8 a lastele 4 mg/kg ööpäevas jagatuna kaheks võrdseks annuseks; amoksitsilliini täiskasvanutele 500 mg kolm korda ööpäevas ja lastele 50 mg/kg ööpäevas jagatuna kolmeks võrdseks annuseks; fenoksümetüülpenitsilliini täiskasvanutele 500–1000 mg kolm korda ööpäevas ja lastele 100 mg/kg ööpäevas jagatuna kolmeks võrdseks annuseks; tsefuroksii-maksetiili täiskasvanutele 500 mg kaks korda ööpäevas ja lastele 30 mg/kg ööpäevas jagatuna kaheks võrdseks annuseks. Alternatiivantibiootikumiks on asitromütsiin, mida määrata täiskasvanutele 500 mg üks kord ööpäevas, lastele 10 mg/kg üks kord ööpäevas; pika pool-eliminatsiooniaja tõttu on ravi pikkuseks 5–10 päeva, mitte 14 päeva. Intarvenoosselt kasutatakse tseftriaksooni täiskasvanutele 2 g ja lastele 50–70 mg/kg üks kord ööpäevas. Alternatiivina võib kasutada tsefotaksiimi täiskasvanutele 2 g kolm korda ööpäevas ja lastele 150–200 mg/kg ööpäevas jagatud 3–4 võrdseks annuseks (9).

LYME'I TÕVE LÕPE

LB subjektiivsed kaugtagajärjed

Väike osa haigetest pöörduv pärast LB-ravi taas arsti poole, teatades, et neil püsib haigus, kuna mõned sümptomid kas püsivad või on uuesti ilmunud. Seda on kirjanduses nimetatud Lyme'i tõve järgseks sündroomiks (*post-Lyme syndrome*, PLS) (28) ja see iseloomustab olukorda, kus sümptomid püsivad või korduvad taas 6 kuud pärast ravi. Tavaliselt kaebavad patsiendid LB mitteiseloomulike tunnuste nagu väsimus, ärritatavus, emotsionaalne labiilsus, unehäired, kontsentratsiooni- ja mäluhäired esinemist. Mitmete topelt-pimekatsete ja platseeboga kontrollitud uuringute alusel ei ole neil juhtudel siiani näidatud borreeliainfektsiooni persisterumist. Samuti ei ole tõestatud pikaajalise antibakteriaalse ravi soodsat mõju haiguse lõppele (8, 9, 29). Nendele haigetele tuleb soovitada sümptomaatilist ravi, pidades samas silmas, et tegemist võib olla ka muu haiguse ja mitte LBga.

Lyme'i tõve objektiivsed kaugtagajärjed

Enamik haigeid paraneb üsna kiiresti, kuid mõnedel patsientidel võib täielik paranemine võtta kuid. LB kaugtagajärjed pärast adekvaatset ravi on väga harvad (8, 9).

LNB täielik paranemine võib enamikul haigetel võtta mõnest nädalast kuni mitme kuuni. Paranemise esimestel nädalatel on märkimisväärsel osal haigetest neurasteenilisi sümptomeid ja langenud on stressitaluvus. Harvadel juhtudel, kui LNB diagnoos on hilinenud, ei pruugi neuroloogilised ärajäämanähud täiesti kaduda. Võivad jääda püsima *n. facialis*'e parees, kuulmislangus, ataksia, kognitiivsed häired jm (6, 8, 9). Kauakestev LNB on väga harv (< 5%) (6). Kirjeldatud on haigusjuhte, kus meningiit, entsefalomüeliit või radikulomüeliit on kestnud üle 6 kuu (6). Laboratoorselt on neil haigetel liikvoris lümfotsütaarne pleotsütoos iseloomuliku B-lümfotsüütide aktivatsiooniga ja intratekaalne antikehade tootmine (8).

ACA korral esinevad atroofilised kolded nahas; perifeerne neuropaatia ja liigeste deformatsioon võivad jääda haigetel, kellel olid juba enne ravi tõsised koekahjustused (8, 9).

Enamik Lyme'i artriidi haigetest paraneb täielikult, kuid protsess võib olla väga pikaldane, kestes kuid. Alla 10% nendest haigetest ei allu antibiootikumravile. Samas puudub laboratoorne kinnitus (külv söötmele või PCR) persisteruva infektsiooni kohta. Nendel juhtudel on artriit tõenäoliselt seotud immunoloogiliste mehhanismidega ja haigeid tuleks pigem ravida põletikuvastaste preparaatidega (8, 9, 30).

KOKKUVÕTE

Viimastel aastakümnetel on LBsse haigestumine kasvanud mitmes riigis, sh Eestis. Samal ajal on seroloogiliste testide vale tõlgendamise tõttu haiguse hüperdiagnostika oht. LB kliinilised vormid ja diagnostikaks soovitatavad laboratoorsed testid on esitatud tabelis 2. Üldiseks reegliks on, et LB-le iseloomulike kliiniliste sümptomite esinemise korral seroloogilised testid kinnitavad diagnoosi. Seroloogiliste testide interpreteerimisel tuleb silmas pidada, et Eesti rahvastikus on võimalik kõrge borreeliavastaste antikehade tase veres, sest Eesti on aastaid olnud puukidele sood-

saks geograafiliseks piirkonnaks. Samuti on oluline märkida, et haiguse põdemise järel võivad antikehad veres püsida aastaid. LB allub enamasti hästi antibakteriaalsele ravile, mistõttu raskeid jääknähte ja pikaleveninud haiguse kulgu esineb väga harva.

SUMMARY

Contemporary diagnostics and management of Lyme borreliosis

Tiina Prükk¹, Matti Maimets¹, Irja Lutsar²

Lyme borreliosis, caused by spirochaetes of the *Borrelia burgdorferi sensu lato* genospecies complex, is the most commonly reported tick-borne infection in Europe including Estonia. In clinical practice, especially in areas rich in ticks, the diagnosis of LB and the interpretation of serological tests is often challenging. The new European case definitions of Lyme borreliosis emphasise recognition of clinical manifestations supported by relevant laboratory criteria, which should be used in a clinical setting. When interpreting the results of serological tests one should bear in mind that, first, they are supportive to clinical findings; second, that in areas with high prevalence of ticks the background antibody levels are high and that immediately after acquiring the infection antibody levels are either zero or very low. With appropriate antibacterial management the outcome of Lyme borreliosis is usually good. There is very little evidence of chronic Lyme borreliosis and/or post Lyme syndrome.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Raukas E, Prükk T, Ustav M. Molecular Diagnosis of *Borrelia burgdorferi* infection in patients with early Lyme borreliosis in Estonia. In: Proceedings of the Third Nordic-Baltic Congress on Infectious Diseases Optimizing Diagnoses and Therapy; 1998; May 6–8, 1998, Vilnius, Lithuania. p. 101.
- Sumilo D, Bormane A, Asokliene L, et al. Socio-economic factors in the differential upsurge of tick-borne encephalitis in Central and Eastern Europe. *Rev Med Virol* 2008;18:81–95.
- Kurtenbach K, Hanincova K, Tsao JJ, Margos G, Fish D, Ogden NH. Fundamental processes in the evolutionary ecology of Lyme borreliosis. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:660–9.
- Makinen J, Vuorinen I, Oksij, et al. Prevalence of granulocytic Ehrlichia and *Borrelia burgdorferi sensu lato* in *Ixodes ricinus* ticks collected from Southwestern Finland and from Vormsi Island in Estonia. *Apmis* 2003;111:355–62.
- British Infection A. The epidemiology, prevention, investigation and treatment of Lyme borreliosis in United Kingdom patients: a position statement by the British Infection Association. *J Infect* 2011;62:329–38.
- Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010;17:8–16, e11–14.
- Raukas E, Prükk T, Ustav M. Incidence of ticks infected with *B. burgdorferi* in Estonia. In: Proceedings of the First Congress of the European Society for Emerging Infections; 1998; Sept 13–16; Budapest, Hungary. p. 84.
- Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:69–79.
- Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012;379:461–73.
- Strle F, Nelson JA, Ruzic-Sabljic E, et al. European Lyme borreliosis: 231 culture-confirmed cases involving patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis* 1996;23:61–5.
- Strle F, Videcnik J, Zorman P, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Clinical and epidemiological findings for patients with erythema migrans. Comparison of cohorts from the years 1993 and 2000. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:493–7.
- Bhate C, Schwartz RA. Lyme disease: Part I. Advances and perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:619–36; quiz 637–618.
- Furst B, Glatz M, Kerl H, Mullegger RR. The impact of immunosuppression on erythema migrans. A retrospective study of clinical presentation, response to treatment and production of *Borrelia* antibodies in 33 patients. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:509–14.
- Brehmer-Andersson E, Hovmark A, Asbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. *Acta Derm Venereol* 1998;78:207–13.
- Strle F, Pleterski-Rigler D, Stanek G, Pejovnik-Pustinek A, Ruzic E, Cimperman J. Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. *Infection* 1992;20:201–06.
- Hansen 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 (Pt 2):399–423.
- Panic G, Stanulovic V, Popov T. Atrio-ventricular block as the first presentation of disseminated Lyme disease. *Int J Cardiol* 2011;150:e104–106.
- Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107:725–31.
- Semmler D, Blank R, Rupprecht H. Complete AV block in Lyme carditis: an important differential diagnosis. *Clin Res Cardiol* 2010;99:519–26.
- Dolbec KW, Higgins GL, Saucier JR. Lyme carditis with transient complete heart block. *West J Emerg Med* 2011;11:211–12.
- Mikkila HO, Seppala JJ, Viljanen MK, Peltomaa MP, Karma A. The expanding clinical spectrum of ocular Lyme borreliosis. *Ophthalmology* 2000;107:581–587.
- Agüero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:484–509.
- Ang CW, Notermans DW, Hommes M, Simoons-Smit AM, Herremans T. Large differences between test strategies for the detection of anti-*Borrelia* antibodies are revealed by comparing eight ELISAs and five immunoblots. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:1027–32.
- Skogman BH, Ekerfelt C, Ludvigsson J, Forsberg P. Seroprevalence of *Borrelia* IgG antibodies among young Swedish children in relation to reported tick bites, symptoms and previous treatment for Lyme borreliosis: a population-based survey. *Arch Dis Child* 2010;95:1013–16.
- Cetin E, Sotoudeh M, Auer H, Stanek G. Paradigm Burgenland: risk of *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection indicated by variable seroprevalence rates in hunters. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:677–81.
- Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10–20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2001;33:780–5.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1089–134.
- Bujak DI, Weinstein A, Dornbush RL. Clinical and neurocognitive features of the post Lyme syndrome. *J Rheumatol* 1996;23:1392–7.
- Lantos PM. Chronic Lyme disease: the controversies and the science. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:787–97.
- Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3079–86.

¹ Chair of Internal Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,
² Department of Microbiology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Irja Lutsar
 irja.lutsar@ut.ee

Keywords:
 ELISA, Western Blot,
erythema migrans, Lyme borreliosis