

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ
ПРИ ЛАЈМ БОРЕЛИОЗА (LB)

Член 1

Со ова упатство се пропишува начинот на дијагностицирање, третман и превенција на лајм борелиоза (LB).

Член 2

Начинот на дијагностицирање, третман и превенција на лајм борелиоза (LB) е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на третман, дијагноза и превенција на лајм борелиоза (LB) по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на третманот, дијагностичкиот процес и превенцијата, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-6525/2

7 ноември 2012 година

Скопје

МИНИСТЕР

Никола Тодоров

ЛАЈМ БОРЕЛИОЗА (ЛБ)

МЗД Упатство

19.1.2011

- Цели
- Етиологија
- Географска дистрибуција
- Симптоми и знаци
- Дијагноза
- Терапија
- Пролонгирани симптоми
- Превенција на лајм борелиоза
- Поврзани извори
- Референци

ЦЕЛИ

- Да се препознае примарниот стадиум на болеста и да се лекува со антибиотици, со цел превенција на доцните манифестации.
- Да се препознаат доцните симптоми и знаци на лајмската болест и дијагностичките можности.
- Да се има познавање за протоколите за терапија и изборот на антибиотици.

ЕТИОЛОГИЈА

- Болеста ја предизвикува некој од трите хумани патогени специеси на спирохетата *Borrelia burgdorferi sensu lato* која ја пренесуваат крлежи. Специесите на *Borelia* коишто предизвикуваат болест кај луѓето во Европа се: *B. afzelii*, *B. garinii* и *B. burgdorferi sensu stricto*. Spiroхетите можат да ги пренесат крлежите во сите стадиуми, па и малите ларви и нимфи, коишто тешко може да се видат.

ГЕОГРАФСКА ДИСТРИБУЦИЈА

- Крлежот *Ixodes ricinus*, е чест вектор во Европа. Во Источна Европа и Азија, како вектор, исто така, се регистрира и *Ixodes persulcatus*. Лајмската болест за првпат е регистрирана во САД, а сега се дијагностицира ширум Европа и во некои делови на Азија.
- Инфекцијата денес се пријавува во сите делови на Европа. Спектарот на специесите и супспециесите на борелиите и инциденцата на инфекцијата се различни во различни земји, различни региони па дури и различни локални подрачја во еден ист регион. Во изразитите ендемски региони, инциденцијата на инфекцијата може да изнесува дури и 1500/100.000, додека во други подрачја таа може да биде и под 1/100.000. Како резултат на патувањата, понекогаш и долгиот латентен период на доцните стадиуми на болеста, лекарите, речиси насекаде можат да регистрираат болни со лајм борелиоза (ЛБ).
- Во Северна Европа, ризикот за каснување од крлеж е најголем во влажни тревнати подрачја.
- Стапката на сероконверзијата кај здраво население во високите ендемски подрачја може да биде поголема од 1000/100.000 годишно, а преваленцата на серопозитивитетот во популацијата на така високи ендемски региони варира помеѓу 15% и 45%, и се зголемува со возраста.

СИМПТОМИ И ЗНАЦИ

Примарна инфекција (Стадиум I)

- Најчеста форма на примарната ЛБ е Erythema migrans (ЕМ) на местото на каснување на крлежот. Започнува една недела по каснувањето, и доколку не се лекува, се повлекува во текот на неколку недели, но, исто така, може да опстојува и многу подолго време.
- Еритемот е варијабилен, честопати, иако не секогаш, се шири центрифугално, прстенесто околу местото на каснувањето ("bull's eye lesion", лезија која наликува на око од бик), но, исто така, тој може да формира плочеста лезија која се шири или дури станува мултипла. Мултиплите еритеми обично се сметаат за резултат на дисиминирана борелиоза.
- По правило, доколку еритемот околу местото на каснување на крлежот е со дијаметар поголем од 5 см и започнува или перзистира подолго од една недела по каснувањето, тој би требало да се смета за ЕМ.
- Лезијата не би смееа да се помеша со еритемот околу местото на каснувањето којшто е предизвикан од иританси и се повлекува во текот на само неколку дена.
- Поретка форма на примарната борелиоза претставува борелиозниот лимфоцитом или lymphadenosis benigna cutis и се одликува со меко локално, најчесто модрикаво или црвеникаво отекување. Тој може да се појави кога местото на убодот е во многу меко ткиво, често на ушната ресичка и скротумот., и се одликува со меко локално, најчесто модрикаво или црвеникаво отекување.
- Во текот на примарниот стадиум болниот, обично, добро се чувствува. Понекогаш може да биде премален и да чувствува замор, или да има лесно покачена температура.
- Дури и во присуство на инфекција со борелија, примарната лезија може да биде отсутна или да не биде забележана доколку убодот е локализиран на грбот на болниот или во кожните набори.

Дисиминирана лајм борелиоза

- Доколку примарната инфекција не се лекува, дури и 50 % од пациентите можат да добијат доцни манифестации, коишто настануваат со недели, месеци па дури и со години по примарната лезија.
- Доцните манифестации обично се поделени во две групи
 - Фаза II (дисеминација, од 2 до 9 месеци по инфекцијата), главно, се манифестира со менингитис, менингоадикулит, неуритис, срцеви симптоми, зафатеност на окото и атралгија. Во оваа група припаѓа и еритема мигранс со мултипли лезии.
 - Фаза III (перистентна, над 10 месеци после инфекцијата, се јавува кај помалку од 10% од пациентите) се манифестира со симптоми како артритис, миозитис и понекогаш енцефаломиелитис.
 - Овие фази може да се поклопат. Групите на симптоми не се различни; на пример, инфекцијата може да се прошири на централниот нервен систем уште во текот на примарната фаза.
- Почести симптоми и знаци на обата стадиума на доцната борелиоза се:
 - Пареза
 - Парези на кранијалните нерви, особено на фацијалниот нерв, се сретнуваат почесто. Кај сите пациенти со пареза на n.facialis, доколку постои и најмало сомневање за борелиоза, би требало да се анализираат антителата против борелија во серум или ликвор.
 - Парестезии: радикуларна или невротична болка
 - Централен нервен систем
 - Симптоми: главоболка, замор
 - Лимфоцитен менингитис, менингоенцефалитис
 - Менингоадикулитис (Bannwarth's syndrome)

- Хроничен прогресивен енцефаломиелитис
 - Срце
- Миокардитис
- Кондуктивни нарушувања
- Мускули: миозитис
- Кожа: Acrodermatitis atrophicans.
- Големи зглобови: артритис и хидропс, особено на големите зглобови
- Очи: окуларни инфламаторни синдроми (1).
- Манифестациите на доцна ЛБ може да се јават после многу долг период (една година) после инфекцијата. Тие се многу полиморфни, па на оваа болест мора да се мисли доколку болниот има некои други необјаснети симптоми и знаци, а во анамнезата има податок за движење во подрачја каде може да биде експониран на крлежи.

ДИЈАГНОЗА

Примарен стадиум

- Лабораториските тестови обично не се изведуваат во примарна ЛБ. Третманот се спроведува кај сите пациенти кои имаат еритема со пречник поголем од 5см и сè уште е присутна на местото на убодот и по една недела од каснувањето, или кај кои има проширување на еритемата која се има јавено подоцна и сè уште е присутна неколку недели после каснувањето на местото на каснување.
- Лимфоцитом на местото на убодот е дијагноза за примарна ЛБ.

Дисиминирана борелиоза

- Дијагнозата започнува со клиничките симптоми и знаци како и анамнеза за каснување од крлеж или движење во подрачја каде постојат крлежи.
- Лимфоцитна плеоцитоза во ликвор е значаен поткрепувачки знак за дијагноза.
- Основен лабораториски тест е детекција на специфични антитела кон антигените на борелијата. Како скрининг тест, со цел да се исклучи болеста, најчесто се користи ензимлинкимуноесеј (ELISA) тест. Позитивен или неубедлив резултат се потврдува со имуноблот тестот, пожелно е да се применат рекомбинантни антигени (2).
- Серолошките методи за тестирање би требало да бидат адаптирани според локалниот спектар на специеси на борелијата и нивните антигени.
- При засегање на нервниот систем во ликворот може да се регистрираат зголемени концентрации на антитела и интратекална продукција на антитела, понекогаш дури и во отсуство на сигнификантно зголемени концентрации на серумски антитела.
 - ИгМ антителата се зголемуваат во текот на 3 недели по инфекцијата и остануваат зголемени околу 6 недели, по што нивните концентрации се намалуваат, но кај сите пациенти не се враќаат до нормални вредности, но експресијата на ИгМ антителата може да се регистрира и подолго време дури и без активна болест.
 - Концентрациите на ИгГ антителата се зголемуваат околу 6 недели по инфекцијата и остануваат високи, понекогаш и со години.
 - Повторениот тест после еден месец може да биде од корист доколку првиот резултат е со гранични вредности или негативен. Дијагнозата се потврдува со конверзија од ИгМ во ИгГ антитела, или со сигнификантен пораст на титарот на ИгГ антителата при повтореното тестирање.
 - Интратекалната продукција на антитела претставува добар критериум за инфекција на централниот нервен систем (ЦНС) со борелии. За таа цел е потребно да се земе ликвор и серум уште истиот ден

- Дијагнозата обично се потврдува со примена на имуноблот или Western блот-тест ако резултатите од ELISA тестот се гранични или нејасни во контрадикторност со клиничките испитувања. Блот-тестот може и да се избегне доколку се користат такви имуноесеј методи кои даваат статистички потврдени докази за присуство на антитела (3, 4, 5).
- При сомнение за перзистентна инфекција, корисно е да се повтори дали имуноблот-тестот покажува нови реактивни антитела дури и ако ELISA титрите останале непроменети.
- Резултатите би требале да се интерпретираат според принципите на EUCALB (6).
- Во посебни случаи, кога тешко може да се постави дијагнозата, можат да помогнат (ПЦР) техниките со амплификација на нуклеински киселини за доказ на спирохеталната дезоксирибонуклеинска киселина (ДНК), особено во синовијалната течност (7).
- Пациентите коишто имаат симптоми и знаци на можна ЛБ, но немаат лабораториска потврда, не би требало да се дијагностицираат како лајмска болест.
- Во подрачјата каде ЛБ е честа, голем дел од здравата популација може да има зголемени титри против борелија. Според тоа, дијагнозата на активна ЛБ кај лицата без симптоми кои имаат зголемени концентрации антитела на борелија во серумот, не е соодветна.
- Култивација на спирохетите е најдобрата лабораториска ивентигација, но тешко се спроведува па според тоа, таа е ограничена на специјализирани лаборатории.
- Најсоодветен пристап за интерпретација на позитивната серологија би претставувала примената на Bayesian принципите на анализа на позитивните, наспроти негативните предиктивни вредности на тестот, земајќи ги предвид нивото на основниот серопозитивитет и претестната веројатност за болест.

ТЕРАПИЈА

Каснување од крлеж без симптоми или знаци на примарна борелиоза

- Каснувањето од крлеж без еритема не треба да се лекува со антимикуробни агенси (6).
- При бременост, треба да се има предвид профилакса со антимикуробни агенси (консултација со специјалист инфектолог).

Примарен стадиум (Erythema migrans или Lymphocitoma)

- Лекувањето обично трае 15 дена. Тоа може да продолжи до 3 недели доколку по петнаестдневен третман знаците на болеста сè уште се присутни.
- Лек на избор е амоксицилин (6).
 - Возрасни: 500mg 3 пати на ден ако телесната тежина е <70kg, 1g 3 пати дневно ако телесната тежина е >70kg. Дозирањето трипати дневно обезбедува постабилна плазма концентрација отколку двапати дневно.
 - Деца: 50mg/kg телесна тежина поделено во три дневни дози.
- Доколку не може да се даде амоксицилин поради докажана алергија, треба да се даде:
 - На возрасните, доксицилин, 100mg двапати дневно (за телесна тежина <70kg) или 150mg двапати дневно (за телесна тежина >70kg).
 - На децата, над 8-годишна возраст, доксицилин 4mg/kg еднаш дневно. Azithromycin се препорачува како втора алтернатива на алтернативен лек кај деца. Исто така, се употребува и cefuroxime axetil како 3 неделен третман (8).
- Доксициклиноот секогаш треба да се препишува со претпазливост поради неговите несакани ефекти, особено сензитивноста на сончева светлина, со оглед дека инфекцијата обично настанува во текот на летните месеци.
- Penicillin V не се препорачува бидејќи спирохетите може веќе и во фазата на ЕМ да се дисеминираат преку крвотокот до централниот нервен систем каде penicillin V нема да постигне доволна концентрација.

- Бременост: Генерално, инфекцијата кај бремените жени треба да се лекува. Меѓутоа, не е докажано дека ЛБ предизвикува оштетување на фетусот.
 - Препорачан лек е amoxicillin 500 mg 4 пати на ден 14 до 21 ден.
- Доколку една бремена жена има која било форма на ЛБ, задолжителна е консултација со специјалист-инфектолог.

Доцни стадиуми

- Тераписките препораки од САД не можат директно да се применат во Европа поради разликите во спектарот на борелија супспециесите. Изборот на терапијата, и особено нејзиното времетраење, се контроверзни (6, 9).
- Задолжителна е консултација со специјалист за пациентите со ЛБ, пред почетокот на терапијата.
- Препораките за третман на доцниот стадиум на ЛБ, главно, се базираат на клиничкото искуство. Прва линија на лек во најголем број на случите е ceftriaxone. Најчесто, траењето на третманот е 21 ден, но ако симптомите перзистираат третманот кај специјални случаи може да се пролонгира за околу една недела, многу ретко дури и 2 недели.
- Препорачаните лекови и дози се:
 - интравенозно ceftriaxone 2g/ден (кај деца 100mg/kg/ден), третманот трае 21 ден (10).
 - amoxicillin во текот на 21 ден, исти дози спрема телесната тежина како за примарниот стадиум, погледни погоре.
 - doxycycline во текот на 21 ден, исти дози спрема телесната тежина како за примарниот стадиум, погледни погоре.
- Клиничките искуства укажуваат дека раната неуроборелиоза реагира подобро на антибактерискиот третман од другите форми на болеста.
- Сè уште нема потполно сигурни лабораториски методи за оценка на успехот на терапијата. Резултатите од клиничкото лекување би требало да се интерпретираат внимателно, со оглед на тоа дека болеста може да рецидивира неколку месеци по претходно успешното лекување.

ПРОЛОНГИРАНИ СИМПТОМИ

- Ако пациентот има пролонгирани симптоми после соодветно спроведен третман за борелија инфекција, патогенетскиот механизам е друг наспроти симптомите во повеќето случаи, а не перзистирање на инфекција. Како и да е, не треба да се исклучи реинфекција без проследувања.
- Покажано е дека кај некои болни протеините на борелијата можат да реагираат вкрстено со хуманите протеини, што помага во објаснувањето на перзистентниот артритис после третманот на ЛБ.
- Треба да се прави разлика помеѓу неуспешниот третман поради тоа што борелијата не е ерадицирана и перзистентните симптоми и знаци кои се должат на трајното оштетување на ткивата предизвикани од борелијата. Ваквото диференцирање бара соодветни објективни лабораториски критериуми за ерадицирана инфекција наспроти перзистентна инфекција. Такви критериуми засега нема. Наглото намалување на антителата може да послужи како индикатор за ерадикација, или континуирано присуство на борелија ДНК утврдени со PCR техники може да биде индикатор за перзистентна инфекција.
- Ситуацијата е покомплексна и потребна е проценка од искусен специјалист.

ПРЕВЕНЦИЈА

- Очигледно, најдобра превенција претставува одбегнувањето на каснување од крлеж при движење низ терените каде што има крлежи. Не постои опасност од крлежи во карпести и суви терени. Крлежи има во влажни терени, особено во трева. Да се користи средината на

пешачките патеки кога се оди во шума. Долгите панталони (со светла боја за полесно уочување на крлежите), вовлечени во чорапи оневозможуваат пристап на крлежите до кожата.

- Секојдневно проверување на кожата после движење низ терените каде што има крлежи, и нивно отстранување. Прилепениот крлеж лесно се отстранува со негово свртување под врвовите на навлажнетите прсти или со повлекување на крлежот со пинцета (клевшта). Постојат специјални пинцети за таква намена кои може да се набават во аптеки. Треба да се одбегнува грубо повлекување со притисок на крлежот поради тоа што неговата глава може да остане во кожата и да предизвика локална пурулентна инфекција. Доколку се случи тоа, откинатата глава на крлежот спонтано ќе се исфрли.
- Методата на отстранување на крлежот не влијае врз можниот ризик за инфекција со борелиите.
- Прилепениот крлеж треба да се отстрани што порано, уште првиот ден, поради тоа што со тек на време ризикот за инфекција се зголемува (11).
- Правени се експерименти за развој на вакцина против лајм борелиоза. Таквата вакцина мора да се приспособи на локалниот спектар на борелија супспециеси. Вакцини базирани на надворешниот површински протеин A на *Borrelia burgdorferi sensu stricto* извесно време биле користени во САД, но веќе не се произведуваат. Спектарот на борелија супспециеси и антигенскиот состав во Европа се разликуваат од тие во САД.

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

- [Интернет извори](#)
- [Литература](#)

РЕФЕРЕНЦИ

1. Karma A, Seppälä I, Mikkilä H, Kaakkola S, Viljanen M, Tarkkanen A. Diagnosis and clinical characteristics of ocular Lyme borreliosis. *Am J Ophthalmol* 1995 Feb;119(2):127-35. [PubMed](#)
2. Goettner G, Schulte-Spechtel U, Hillermann R, Liegl G, Wilske B, Fingerle V. Improvement of Lyme borreliosis serodiagnosis by a newly developed recombinant immunoglobulin G (IgG) and IgM line immunoblot assay and addition of VlsE and DbpA homologues. *J Clin Microbiol* 2005 Aug;43(8):3602-9 [PubMed](#)
3. Jansson C, Carlsson SA, Granlund H, Wahlberg P, Nyman D. Analysis of *Borrelia burgdorferi* IgG antibodies with a combination of IgG ELISA and VlsE C6 peptide ELISA. *Clin Microbiol Infect* 2005 Feb;11(2):147-50. [PubMed](#)
4. Nyman D, Willén L, Jansson C, Carlsson SA, Granlund H, Wahlberg P. VlsE C6 peptide and IgG ELISA antibody analysis for clinical diagnosis of Lyme borreliosis in an endemic area. *Clin Microbiol Infect* 2006 May;12(5):496-7. [PubMed](#)
5. Wilske B. Epidemiology and diagnosis of Lyme borreliosis. *Ann Med* 2005;37(8):568-79.
6. European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis, 2009 [1](#)
7. Oksi J, Marjamäki M, Nikoskelainen J, Viljanen MK. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med* 1999 Jun;31(3):225-32. [PubMed](#)
8. Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. *Pediatrics* 2002 Jun;109(6):1173-7. [PubMed](#)
9. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I, European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010 Jan;17(1):8-16, e1-4. [PubMed](#)
10. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkäranta A, Nyman D, Granlund H, Carlsson SA, Seppälä I, Valtonen V, Viljanen M. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007 Aug;26(8):571-81. [PubMed](#)

11. Kahl O, Janetzki-Mittmann C, Gray JS, Jonas R, Stein J, de Boer R. Risk of infection with *Borrelia burgdorferi sensu lato* for a host in relation to the duration of nymphal *Ixodes ricinus* feeding and the method of tick removal. *Zentralbl Bakteriol* 1998 Jan;287(1-2):41-52. [PubMed](#)

Автори:

Dag Nyman и Peter Wahlberg

Article ID: ebm00031 (001.029)

© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

ЛАЈМ БОРЕЛИОЗА - ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

Поврзани извори

11.3.2010

- [Интернет извори](#)
- [Литература](#)

ИНТЕРНЕТ ИЗВОРИ

- European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis

ЛИТЕРАТУРА

- Lyme borreliosis [Editorial]. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108:739–740
- Ljøstad U, Henriksen TH. Management of neuroborreliosis in European adult patients. *Acta Neurol Scand Suppl* 2008;188():22-8.
- Tibbles CD, Edlow JA. Does this patient have erythema migrans? *JAMA* 2007 Jun 20;297(23):2617-27.
- Kowalski TJ, Tata S, Berth W, Mathiason MA, Agger WA. Antibiotic treatment duration and long-term outcomes of patients with early lyme disease from a lyme disease-hyperendemic area. *Clin Infect Dis* 2010 Feb 15;50(4):512-20.

Автори:

Тимот за ажурирање на МЗД упатствата

Article ID: rel00012 (001.029)

© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM Guidelines, 19.01.2011, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до февруари 2015 година.**