

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Lyme disease: etiology, epidemiology, diagnostics and treatment

Greta Reikertaitė¹, Ilona Šakuro¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences Medical Academy Faculty of medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Lyme disease, also known as borreliosis, is the most common disease transmitted by vectors (ticks) in the temperate zone of the northern hemisphere. This tick-borne infection was first discovered in the 20th century, and due to environmental factors favorable to ticks, Lyme disease infection or other tick-borne diseases are becoming more common. In humans, borreliosis is spread by infected ticks of the genus *Ixodes* when they feed on blood. *Ixodes ricinus* mites are the most common in Europe. The causative agent of Lyme disease (borreliosis), *Borrelia burgdorferi*, is gram-negative spirochetes. A person becomes infected with Lyme disease when an infected tick injects saliva (containing *Borrelia*) into a wound while sucking blood. Infection usually occurs 48 to 72 hours after the tick bites. When borreliosis occurs, about 80 percent of people experience a pathognomonic sign of this disease – migrating erythema (concentric redness in the skin, at the site of tick bite), erythema is about 5 cm in diameter, prone to increase. Also during the month, the patient experiences flu-like symptoms – fever, bone-breaking feeling, muscle aches, general fatigue, swollen lymph nodes. Later, if left untreated, about a month after the onset of erythema, damage to the neurological system can occur – early neuroborreliosis: lymphocytic meningoradiculitis with radiculitis pain, paresis, cranial neuritis (usually n.facial paresis). Lyme disease also causes damage and inflammation of the musculoskeletal system, heart, skin and eyes. Clinical detection of migratory erythema at an early stage is sufficient to support the diagnosis of borreliosis, followed by detection of IgM and IgG antibodies against *Borrelia* by ELISA and Western Blot. Lyme disease is treated with antibiotics, and the specific treatment depends on the patient's health condition, age and stage of the disease. After treatment, about 5 percent of people who have had Lyme disease still experience muscle, joint pain or fatigue. This disease severely impairs the physical and emotional as well as mental health of a person with the progression or failure of the necessary treatment. According to the activity of ticks, Lithuania is considered to be a zone of high endemicity, therefore it is important to know and update the knowledge about diseases caused by ticks, especially in spring, when ticks are highly active. In this article, we reviewed the latest scientific literature on the etiology, epidemiology, symptoms, pathogenesis, diagnosis, and treatment of Lyme disease.

Keywords: Lyme disease, borreliosis, erythema migrans, neuroborreliosis, acrodermatitis.

Laimo liga: etiologija, epidemiologija, diagnostika ir gydymas

Greta Reikertaitė¹, Ilona Šakuro¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences Medical Academy Faculty of medicine, Kaunas, Lithuania*

Santrauka

Laimo liga arba kitaip vadinama boreliozė – dažniausia pernešėjų (erkių) platinama liga šiaurinio pusrutulio vidutinio klimato zonoje. Ši erkių platinama infekcija pirmą kartą atrasta XX a., o dėl erkėm palankių aplinkos veiksnių, Laimo ligos infekcija ar kitomis erkių sukeltomis ligomis susergama vis dažniau. Žmonėms boreliozę platina infekuotos Ixodes genties erkės maitindamosi krauju. Europoje plačiausiai paplitusi Ixodes ricinus erkės. Laimo ligos (boreliozės) sukėlėjas *Borrelia burgdorferi* yra gramneigiamos spirochetos. Žmogus užsikrečia Laimo liga, kai užsikrėtusi erkė siurbdama kraują, į žaizdą suleidžia seiles (jose yra borelijų). Užsikrečiama dažniausiai praėjus 48–72 val. po erkės įsisiurbimo. Susirgus borelioze – apie 80 proc. pasireiškia šios ligos patognominis požymis – migruojanti eritema (koncentrinis paraudimas odoje, erkės ikandimo vietoje), eritema būna apie 5 cm skersmens, linkusi didėti. Taip pat mėnesio bėgyje pacientas pajaučia panašius į gripą simptomus – karščiavimą, kaulų laužymą, raumenų skausmą, bendrą nuovargį, limfmazgių padidėjimą. Vėliau negydant ligos maždaug po mėnesio nuo eritemos pradžios gali atsirasti neurologinės sistemos pažeidimai – ankstyvoji neuroboreliozė: limfocitinis meningoradikulitas su radikuliniu skausmu, gali būti ir parėzė, kaukolės neuritai (dažniausiai n.facialis parėzė). Taip pat Laimo liga sukelia atramos-judėjimo aparato, širdies, odos bei akių pažeidimus bei uždegimus. Boreliozės diagnostikos pagrindimui ankstyvos stadijos metu pakanka kliniškai nustatyti migruojančiąją eritemą, vėliau ELISA ir Western Blot metodais ieškomi IgM ir IgG antikūnai prieš borelijas. Laimo liga yra gydoma antibiotikais, specifinis gydymas priklauso nuo paciento sveikatos būklės, amžiaus bei ligos stadijos. Po taikyto gydymo maždaug 5 proc. sirgusiųjų Laimo liga tebejaučia raumenų, sąnarių skausmus ar nuovargį. Ši liga progresuodama ar netaikant reikiamo gydymo stipriai sutrikdo fizinę bei emocinę, psichinę žmogaus sveikatą. Atsižvelgiant pagal erkių aktyvumą, Lietuva yra laikoma didelio endemiškumo zona, todėl yra svarbu žinoti ir atnaujinti žinias apie erkių sukeltas ligas, ypač pavasarį, kuomet erkės yra itin suaktyvėjusios. Šiame straipsnyje apžvelgėme naujausią mokslinę literatūrą apie Laimo ligos etiologiją, epidemiologiją, kliniką, diagnostiką bei gydymą.

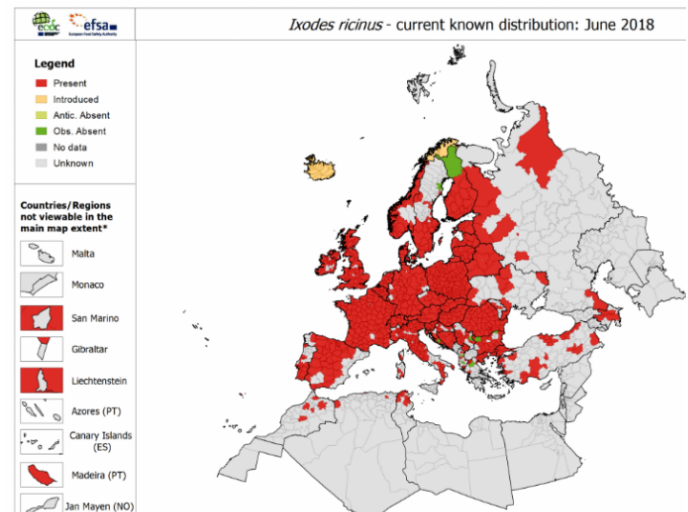
Raktažodžiai: Laimo liga, boreliozė, migruojanti eritema, neuroboreliozė, akrodermatitas.

Įvadas

Laimo liga (Laimo boreliozė) – lėtinė ar recidyvuojanti transmissinė gamtinė židininė infekcinė liga, pažeidžianti įvairius organus ir sistemas. Pirmą kartą liga nustatyta 1977 m. Lyme Konektikuto valstijoje (JAV) [1]. Žmonėms erkės užkrečiama infekcija prasideda įkandimo vietoje, kurią gali išskirti po 1-4 sav. migruojanti eritema išsivystanti 60–80 proc. ligonių. Eritema gali pranykti, tačiau Laimo liga progresuoja toliau, atsiranda galvos skausmai, nuovargis, nerimas ar į gripą panašūs simptomai. Sukėlėjas migruodamas iš pažeidimo vietos per kraujagysles ir limfagysles, gali įsiskverbti ir pasireikšti odoje, sąnariuose, širdyje, nervų sistemoje, endokrininėse liaukose ir virškinimo trakte bei šiuos organus pažeisti. Šis susirgimas gali sukelti sekinančią ligą, imituojančią tokias ligas kaip išsėtinė sklerozė ir vėžys [2]. Laimo liga pasižymi plačiu klinikinių simptomų spektru taip pat skiriasi ligos sunkumo laipsnis, klinikinės formos skiriamos į grupes [3]. Greitas gydymas antibiotikais ūminėje infekcijos fazėje numato geriausią rezultatą, tačiau ir laiku skirtas gydymas negarantuoja visiško simptomų išnykimo ir funkcijų atstatymo [4]. Vis labiau Laimo liga pripažįstama kaip didėjanti grėsmė visuomenės sveikatai, reikia novatoriškų prevencijos ir priežiūros strategijų, siekiant suvaldyti šią ligą [5].

Etiologija ir epidemiologija

Laimo ligos arba boreliozės sukėlėjas *Borrelia burgdorferi* priklauso *Spirochaetales* eilei, *Spirochaetaceae* šeimai, *Borrelia* genčiai. Borelijų genčiai priklauso 19 rūšių, Laimo ligos sukėlėjas priklauso *Borrelia burgdorferi sensu lato* rūšiai [6]. Borelijos yra gram-neigiamos ir anaerobinės, iki 0,5 x 20,0 μm dydžio bakterijos [7]. Borelijų pernešėjos yra Iksodinės erkės (*Ixodes*). Lietuvoje aptinkamos Iksodinių erkių rūšys: *Ixodes ricinus*, *Ixodes persulcatus*, *Ixodes crenulatus*, jų gamtinis rezervuaras – mažieji graužikai, elniai, briedžiai [8]. *Ixodes ricinus* erkės yra pagrindinis Laimo ligos ir kitų erkių pernešamų ligų platintojai Europoje [9]. Taip pat *Ixodes ricinus* yra itin paplitusios Lietuvoje [8].



1 pav. *Ixodes ricinus* paplitimas Europoje [10]

Europoje kiekvienais metais nustatoma iki 85 tūkst. susirgimo atvejų, nustatyta, kad boreliozės susirgimai dažnesni Vidurio Europos ir Skandinavijos šalyse, kur sergamumo rodiklis siekia 206 atv./100 tūkst. gyventojų [11]. Oficiali Laimo ligos registracija Lietuvoje pradėta nuo 1991 m., nuo tada iki 2018 m. užregistruoti 48 236 Laimo ligos susirgimai, 2018 m. iš viso užregistruoti 2 293 susirgimo atvejai (81,9 atv./100 tūkst. gyv.), o 2017 m. - 2826 sirgusiųjų asmenų. Daugiausia Laimo liga susirgimų 2018 m. pastebėta Vilniaus, Panevėžio, Kauno ir Tauragės regionuose (86,5-107,9 atv./100 tūkst. gyv.), o daugiau nei du kartus mažiau Laimo ligos atvejų nustatyta buvo Klaipėdos apskrityje 34,6 atv./100 tūkst. gyv. Manoma, kad nuo 2000 m. pradėjęs didėti sergamumas borelioze susijęs su pagerėjusia diagnostika, klimato atšilimu, ir erkių arealo išplitimu [12]. Prancūzų atlikto tyrimo metu, nustatyta, kad didžiausias sergamumas Laimo liga yra tarp 5-10 m. ir 50-70 m. amžiaus grupių [13]. Lietuvoje palyginus sergamumą borelioze tarp lyčių nustatyta, kad moterys 1,4 karto dažniau nei vyrai serga, manoma, kad jos dažniau kreipiasi į gydymo įstaigą dėl odos pakitimų ir migruojančios eritemos [12]. Užsikrečiama dažniausiai praėjus 48-42 val. po erkės įsiurbimo, o praėjus 36 val., užsikrėtimo rizika daugiau nei 70 proc. [3].

Erkių ciklas

Pavasarij kraujo prisisiurbusi suaugusi erkės patelė padeda apie 3 tūkst. kiaušinėlių po to miršta. Iš kiaušinėlių išsiriti lervos, jos negali pradurti storos žmogaus odos todėl maitinasi smulkių gyvūnų – pelių, žiurkių, ežių krauju (pirminiai šeimininkai) [14]. Tuomet lervos dažniausiai užsikrečia borelijomis, lervos tampa nimfomis, kurios maitinasi stambesnių žinduolių pvz. stirnų, elnių, šunų ir žmonių krauju (antriniai šeimininkai) [15]. Tuo metu nimfos gali užsikrėsti borelijomis pačios, o kurios jau užsikrėtusios, gali užkrėsti kitus. Pasimaitinusios krauju nimfos neriasi ir tampa suaugusiomis erkėmis, jos taip pat kaip ir nimfos gali užkrėsti žmones ar gyvūnus (tretiniai šeimininkai) borelijų bakterijomis. Laimo ligos dažnesni susirgimai – pavasarį ir vasarą, kuomet išsineria nimfos ir rudenį, kai subręsta suaugusios erkės [16]. Siurbdama žmogaus ar gyvūno kraują, erkė periodiškai į žaizdelę išskiria seilių kartu su borelijomis [15].

Boreliozės patogenezė

Žmogaus imuninė sistema gamina antikūnus prieš *Borrelia burgdorferi* dėl to suserga ne visada (borelijų bakterijoms cirkuliuojant gyvūnų organizme gaminasi antikūnai, jie mažina borelijų antigeno reaktyvumą). Atsiradus odos pažeidimui, uždegiminės ląstelės gamina uždegimą sukeliančius citokinus, įskaitant TNF- α ir IFN- γ . [3, 15]. Žmogaus organizme prieš borelijų antigenus reaguoja imuninė sistema – per 1 - 3 savaites nuo ligos pradžios susidaro specifiniai IgM imunoglobulinai, bei pradėjus mažėti Ig M, susidaro IgG. Borelijos gali plisti limfogeniniu ir hematogeniniu keliu, yra atsparios fagocitams ir bakteriocidiniams veiksniams kraujyje, to pasekoje sparčiai plinta po audinius ir patenka į centrinę nervų sistemą, joje greitai dauginasi [17]. Kiekviena borelijų rūšis savo membranoje turi specifiskus baltymus (Osp: A, B, C, D, E, F), nuo šių

membranos baltymų priklauso bakterijų organotropizmas, kuris lemia Laimo ligos klinikinę išraišką ir ligos sudėtingumo laipsnį [18].

Klinikiniai simptomai ir stadijos

Dažniausiai inkubacinis laikotarpis yra 2-18 dienos (iki 4 sav.) po erkės įkandimo. Laimo ligos klinikiniai požymiai svyruoja nuo ūminės iki lėtinės ligos [3].

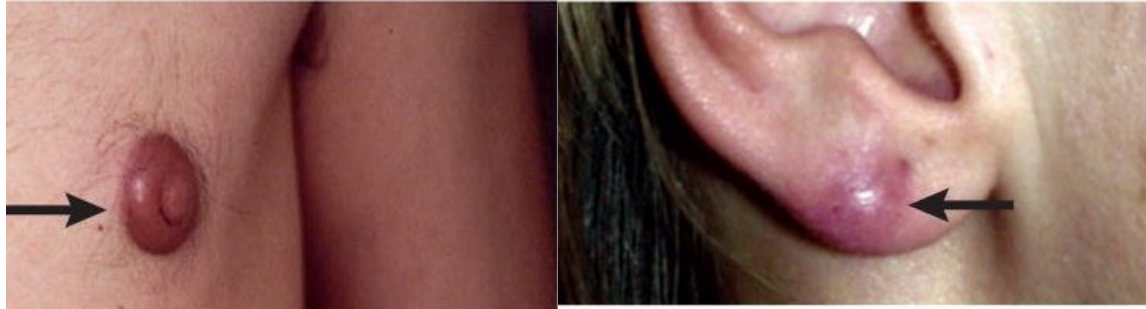
I stadija (ankstyvoji, iki 30 d. po užsikrėtimo).

Erkės įsisiurbimo vietoje, po 1-4 sav. stebima žiedo pavidalo odos paraudimas, tai būdingas ir anksčiausias Laimo ligos simptomas – migruojanti eritema (2 pav.). Gali būti viena ar net kelios raudonos dėmės, kurios yra didesnės nei 5 cm skersmens ir palaipsniui plečiasi per kelias dienas, gali būti matomi koncentriniai žiedai [19]. Toks bėrimas pasitaiko apie 80 proc. užkrėstų asmenų. Negydant bėrimas išlieka 2–3 savaites. [20]. Tuo pačiu metu gali būti į gripą panašių simptomų, subfebrilus karščiavimas, ausų, pilvo, galvos, raumenų ar sąnarių skausmas, kaklo sustingimas, konjungtyvitas. Susirgusiems gali pasirekšti limfadenitas [21].



2 pav. Migruojanti eritema [19]

Kiek retesnis odos pažeidimas yra gerybinė odos limfocitoma – melsvai raudonas mazginis darinys arba plokštelė, kuri susiformuoja ausies ar krūties spenelių bei kapšelio srityse, erkės įkandimo srityje (3 pav.). Pažeidimus gali būti skausminga liesti [19].



3 pav. Limfocitomos sukeltos Laimo boreliozės [22]

II stadija (3-12 sav. po užsikrėtimo)

Negydam Laimo ligos, gali išlikti ar progresuoti bendras negalavimas, karščiavimas, neurologiniai požymiai (galvos svaigimas, ir skausmas), raumenų skausmas, miozitai, fascitai, artralgijos. Gali pasireikšti krūtinės skausmas, širdies plakimas ir dusulys [2]. Taip pat apie 20 proc. pacientų gali išsivystyti ūminė Laimo neuroboreliozė, kurios metu pažeidžiama CNS, pasireiškia limfocitinis meningitas su epizodiniais galvos skausmais ir nedideliu kaklo sustingimu, encefalopatija ir kaukolės neuritai (dažniausiai n. facialis parėzė) arba motorinis ar sensorinis radikuloneuritas [22]. Retai pacientams gali būti smegenėlių ataksija ar encefalomyelitas. Encefalopatija sukelia koncentracijos, pažinimo stoką, atminties praradimą ir asmenybės pokyčius. Taip pat dažnai pasitaiko didelis dirglumas ir depresija [21]. Laimo liga apie 1,5–10% atvejų pažeidžia ir širdį, atsiranda atrioventrikulinio mazgo blokada, miokarditai, perikarditai [23]. Varpos paralyžius pastebimas maždaug 5% pacientų [21].

III stadija (vėlyvoji, daugiau nei 12 sav. po užsikrėtimo)

Būdingiausias šio periodo požymis smulkiųjų ar stambiųjų daugybinis sąnarių lėtinis uždegimas (oligoartritas). Negydam boreliozės progresuoja lėtinis encefalomyelitas, polineuropatijos, demencija

– vėlyvoji neuroboreliozė [24]. Širdį pažeidžia pankarditas, galima ir mirtis dėl pankardito komplikacijų [25, 26].

Europoje acrodermatitis chronica atrophicans - lėtai progresuojantis pažeidimas, esantis pirmiausia ant galūnių - yra dažniausiai pasitaikantis vėlyvasis Laimo boreliozės pasireiškimas ir yra labiau paplitęs vyresnio amžiaus moterims dėl neaiškių priežasčių ir yra retas vaikams (4 pav.). Distalinėse galūnių dalyse, oda suplonėja, pasidaro sausa [27].



4 pav. Lėtinis atrofinis akrodermatitas [22]

Diagnostika

Laimo ligos diagnozė yra itin sudėtinga – kartais erkių įkandimo asmuo nepastebi ir ne visiems pacientams susidaro migruojančios eritemos dėmė bei kita klinika primena gripą: kaulų laužymas, sąnarių skausmai, karščiavimas. Tik vėliau išsivysto neurologiniai simptomai.

Diagnozę nustatyti tampa sudėtinga išplitusiai ligai. Tokiais atvejais diagnozės pagrindas yra svarbi kruopšti epidemiologinė istorija, patvirtinanti erkių Ankstyvosios stadijos diagnostikai pakanka tipiškos klinikos – erkės įkandimo vietoje migruojančios eritemos ir simptomų panašių į gripą. Bendrame antikūnai prieš Laimo boreliją retai nustatomi [29]. Turi praėti pakankamai laiko nuo borelijų patekimo į organizmą, kad paciento imuninė sistema pagamintų antikūnus.

ELISA tyrimas atliekamas nenustatant ligos kliniškai, ieškomi savitieji IgM (po 2-4 sav.) ir IgG (po 4-6 sav.) klasės antikūnai. Rečiau atliekamas netiesioginės imunofluorescencijos metodas.

Western Blot metodu ieškomi IgM ir IgG antikūnai prieš borelijas. Šis testas yra jautresnis ir specifiškesnis nei ELISA. Atliekamas diagnozės patvirtinimui, kai ELISA yra teigiamas. IgM antikūnų reikėtų ieškoti nepraėjus 1 mėn. Nuo klinikinių simptomų pasireiškimo, jei simptomai trunka ilgiau nei 1 mėn – ieškoma IgG, nes savitieji IgM išnyksta maždaug po 2 mėn., o IgG išlieka serume daugelį metų ir patvirtina susirgimą ar persirgimą Laimo liga. Įtarus pakartotiną infekciją, reikia iš karto atlikti IgG tyrimą [30, 31].

Įtariant neuroboreliozę yra atliekama stuburo kanalo puncija - atliekamas bendras livoro tyrimas, ieškomi antikūnai. Papildomi tyrimai skiriami atsižvelgiant į vyraujančią Laimo ligos išraišką (galvos ar kitų organų kompiuterinė tomografija, širdies echoskopija, sąnarių puncija ir kt.) [32].

Įkandimo atvejus, tipiniai Laimo boreliožės požymiai ir simptomai bei teigiami antikūnų testai paciento serume [28].

kraujo tyrime gali būti padidėjęs ENG ar leukocitų kiekis. Šioje stadijoje dažniausiai antikūnai nesusidarę, todėl serologinių tyrimų metu ieškomi

Gydymas

Gydymo efektyvumas priklauso nuo ankstyvos ligos diagnostikos. Specifinis gydymas priklauso nuo paciento amžiaus ir ligos stadijos [33]. Persirgus Laimo liga, imunitetas neįgyjamas, ir žmogus šia liga gali susirgti pakartotinai. Skyrus antibiotikus ankstyvose Laimo ligos stadijose, sergantieji dažniausiai greitai ir visiškai pasveiksta. Dažniausiai vartojami peroraliniam gydymui yra Doksiciklinas, Amoksicilinas arba Cefuroksimas [34, 35]. Kai pasireiškia sunkesni ligos požymiai, tokie kaip artritas, atrioventrikulinė širdies blokada, kardiitas, meningitas ar encefalitas gali prireikti intraveninio gydymo antibiotikais (Ceftriaksonu ar Penicilinu). Jaunesniems kaip 8 m. pacientams 14 dienų turėtų būti skiriama Amoksicilino arba Cefuroksimo.

Daugumai pacientų skiriamas Doksiciklinas, tačiau vaikams iki 8m. ir nėščiosioms moterims jis neskiriamas, nėščiosioms skiriamas Ceftriaksonas. Vaikams amoksicilinas išlieka pirmo pasirinktu vaistu [36]. Laimo ligos akių uždegiminiams pokyčiams skiriami vietiniai steroidai ir Ceftriaksonas ar Penicilinas intraveniškai [21]. Detaliau gydymo schemas pateiktos pateiktos 1 lentelėje.

Amžiaus grupė	Klinikinė forma	Gydymas
Gydymas suaugusiems ir vaikams, kai > 8m.	Migruojanti eritema, ankstyvoji fazė, CNS pažeidimo nėra.	Doksicilinas 100 mg 2k.d. per os. 1k./d. 14-21 d. Amoksicilinas 500 mg per os 3k./d. 14-21 d. Cefuroksimas per os 500 mg 2k./d. 14-21 d.
	Ankstyvoji Laimo ligos stadija, yra CNS pažeidimo klinika.	Cefriaksonas 2 g į/v 1 k./d. 14-28 d. Penicilinas G 5 mln. VV į/v. 4k./d. 14-28 d. Doksicilinas 100 -200 mg per os per parą 28d.
	Ankstyvoji Laimo ligos stadija, karditas.	Cefriaksonas 2 g į/v 1 k./d. 14-28 d. Penicilinas G 5 mln. VV . į/v 4k./d. 14-28 d.
	Vėlyvoji Laimo ligos stadija, CNS pažeidimo nėra.	Doksiciklinas 100 mg per os 2k./d. 28 d. Amoksicilinas 500 mg 3k./d. per os 28 d.
	Vėlyvoji Laimo stadija su CNS pažeidimo klinika (vėlyva neuroboreliozė).	Cefriaksonas 2 g į/v 1/d. 14-28 d. Penicilinas G 5 mln. VV . į/v 4k./d 14-28 d.

1 lentelė. Laimo ligos gydymas atsižvelgiant į ligos stadiją ir klinikinę formą [21, 24].

Prognozė

Dažniausiai anksti nustatius Laimo ligą, ji yra išgydoma. Gydymas gali būti neefektyvus dėl per vėlai nustatytos diagnozės, netinkamai pasirinktų antibiotikų ar dėl paciento bendros imuninės sistemos reakcijos į infekciją. Maždaug 5

proc. pacientų po gydymo skundžiasi bendru nuovargiu, sąnarių bei raumenų skausmais. Šie simptomai gali trukti 6 ir daugiau mėnesių, tai vadinama Laimo ligos sindromu po gydymo, šis sindromas sutrikdo fizinę bei psichinę sveikatą [21, 38].

Literatūros sąrašas

1. Barbour AG, Benach JL Discovery of the Lyme Disease Agent. mBio. 2019 Sep 17; 10(5)
2. Bamm VV, Ko JT, Mainprize IL, Sanderson VP, Wills MKB. Lyme Disease Frontiers: Reconciling *Borrelia* Biology and Clinical Conundrums. Pathogens. 2019 Dec 16;8(4):299.
3. Aucott J.N., Rebman A.W., Crowder L.A., Kortte K.B. Post-treatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: Is there something here? Qual. Life Res. 2013;75–84. doi: 10.1007/s11136-012-0126-6.
4. Rochlin I., Ninivaggi D.V., Benach J.L. Malaria and Lyme disease—The largest vector-borne US epidemics in the last 100 years: Success and failure of public health. BMC Public Health. 2019;19:1–11.
5. Esposito S, Baggi E, Villani A at al. Management of paediatric Lyme disease in non-endemic and endemic areas: data from the Registry of the Italian Society for Pediatric Infectious Diseases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013 Apr;32(4):523-9.
6. Pritt BS, Mead PS, Johnson DK, et al. Identification of a novel pathogenic *Borrelia* species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetemia: a

- descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:556.
7. Žygutienė M. Kraujasiurbių dvisparnių (Insecta, Diptera) ir erkių (Acarina) paplitimo dėsningumai Lietuvoje ir jų epidemiologinė reikšmė. Daktaro disertacija. 1999. VU.
 8. Dehnert M, Fingerle V et al. Seropositivity of Lyme borreliosis and associated risk factors: a population-based study in Children and Adolescents in Germany (KiGGS). *PLoS One*. 2012;7(8):e41321. doi: 10.1371/journal.pone.0041321. Epub 2012 Aug 15.
 9. European Centre for Disease Prevention and Control 2018. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publication-s-data/ixodes-ricinus-current-known-distribution-june-2018>
 10. Perronne C. Lyme and associated tick-borne diseases: global challenges in the context of a public health threat. *Front Cell Infect Microbiol*; 2014; Vol. 4:74-6.
 11. Sergamumo užkrečiamosiomis ligomis Lietuvoje 2018 m. apžvalga. ULAC.2018. Available from: http://www.ulac.lt/uploads/downloads/leidiniai/leidiniai_2018/Apzvalga2018_web.pdf
 12. Huppertz HI, Bartmann P et al. Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. *Eur J Pediatr* (2012) 171:1619–1624.
 13. Voordouw MJ. Co-feeding transmission in Lyme disease pathogens. *Parasitology*. 2015;142(2):290–302.
 14. Rebman AW, Aucott JN. Post-treatment Lyme Disease as a Model for Persistent Symptoms in Lyme Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:57. Published 2020 Feb 25.
 15. Koskela E, Mapples T et al. Temporal dynamics of the tick *Ixodes ricinus* in northern Europe: epidemiological implications. *Parasites & Vectors* 2017;10:166.
 16. Hyde JA. *Borrelia burgdorferi* Keeps Moving and Carries on: A Review of Borrelial Dissemination and Invasion. *Front Immunol*. 2017;8:114. Published 2017 Feb 21. doi:10.3389/fimmu.2017.00114
 17. Pritt BS, Mead PS, Johnson DK, et al. Identification of a novel pathogenic *Borrelia* species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetemia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:556.
 18. Gupta RS. Distinction between *Borrelia* and *Borreliella* is more robustly supported by molecular and phenotypic characteristics than all other neighbouring prokaryotic genera: Response to Margos' et al. "The genus *Borrelia* reloaded" (*PLoS ONE* 13(12): e0208432). *PLoS One*. 2019 Aug 27;14(8):e0221397.
 19. Traves KP, Savage K, Studdiford JS. Annular Lesions: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2018 Sep 01;98(5):283-291
 20. Norris SJ. Catching up with Lyme Disease Antigenic Variation Computationally. *Trends Microbiol*. 2018 Aug;26(8):644-645.
 21. Skar GL., Kari AS. Lyme Disease. Update: December 11, 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431066/>
 22. Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Hovius JW, Li X, Mead PS. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Dec 15;2:16090.
 23. Kostić T, Momčilović S, Perišić ZD, Apostolović SR, Cvetković J, Jovanović A, Barać A, Šalinger-Martinović S, Tasić-Otašević S. Manifestations of Lyme carditis. *Int. J. Cardiol*. 2017 Apr 01;232:24-32.
 24. Hatchette TF, Davis I, Johnston BL. Lyme disease: clinical diagnosis and treatment.

- Can Commun Dis Rep. 2014 May 29;40(11):194-208.
25. Paim AC, Baddour LM, Pritt BS, Schuetz AN, Wilson JW. Lyme Endocarditis. *Am. J. Med.* 2018 Sep;131(9):1126-1129.
26. Robinson ML, Kobayashi T, Higgins Y, Calkins H, Melia MT. Lyme carditis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2015 Jun;29(2):255-68.
27. Moniuszko-Malinowska A, Czupryna P, Dunaj J, Pancewicz S, Garkowski A, Kondrusik M, Grygorczuk S, Zajkowska J. Acrodermatitis chronica atrophicans: various faces of the late form of Lyme borreliosis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018 Oct;35(5):490-494.
28. Phillip J. B., PhD. Is It Possible to Make a Correct Diagnosis of Lyme Disease on Symptoms Alone? Review of Key Issues and Public Health Implications. *The American Journal of Medicine* (2019) 132:1148–1152.
29. Murray TS, Shapiro ED. Lyme disease. *Clin Lab Med.* 2010;30:311–28.
30. Biesiada G, Czepiel J, Leśniak MR, Garlicki A, Mach T. Lyme disease: review. *Arch Med Sci.* 2012;8(6):978-982. doi:10.5114/aoms.2012.30948
31. Gasiorowski J, Witecka-Knysz E, Knysz B, Gerber H, Gładysz A. Diagnosis of Lyme disease [Polish] *Med Pr.* 2007;58:439–47.
32. Lohr B, Fingerle V, Norris DE, Hunfeld KP. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: Current state of the art and future perspectives. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018 Jun;55(4):219-245.
33. Hu LT. Lyme Disease. *Ann Intern Med.* 2016 Nov 1;165(9):677.
34. Antony S. Mosquito and Tick-borne Illnesses in the United States. Guidelines for the Recognition and Empiric Treatment of Zoonotic Diseases in the Wilderness. *Infect Disord Drug Targets.* 2019;19(3):238-257.
35. Centre for Food-borne, Environmental and Zoonotic Infectious Diseases. Synopsis: Lyme Disease in Canada - A Federal Framework. *Can. Commun. Dis. Rep.* 2017 Oct 05;43(10):212-214.
36. Patton SK, Phillips B. CE: Lyme Disease: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Am J Nurs.* 2018 Apr;118(4):38-45.
37. Shapiro ED, Wormser GP. Lyme Disease in 2018: What Is New (and What Is Not). *JAMA.* 2018 Aug 21;320(7):635-636.
38. Rebman, Alison W, and John N Aucott. "Post-treatment Lyme Disease as a Model for Persistent Symptoms in Lyme Disease." *Frontiers in medicine* vol. 7 57. 25 Feb. 2020.