

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

PEDAGOGICKÁ FAKULTA

KATEDRA BIOLOGIE A ENVIRONMENTÁLNÍCH
STUDIÍ

Borelióza

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Vypracoval: Karel Vlček

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. Lenka Pavlasová Ph.D.

Praha 2012

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně s vyznačením všech použitých pramenů a spoluautorství. Souhlasím se zveřejněním bakalářské práce podle zákona č.111/1998 Sb., o vysokých školách, ve znění pozdějších předpisů. Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č.121/2000 Sb., autorský zákon, ve znění pozdějších předpisů.

V dne

Poděkování:

Rád bych poděkoval především RNDr. Lence Pavlasové Ph.D. za trpělivost a ochotu dávat mi rady a připomínky. Dále bych chtěl poděkovat zaměstnancům knihoven hlavního města Prahy za milý přístup a ochotu a své rodině za pomoc s korekturou této práce. Bez těchto lidí by tato práce nikdy nemohla vzniknout.

Abstrakt

Lymeská borelióza je nejrozšířenější antropozoonózou v mírném pásu severní polokoule. Je přenášena klíšťaty a krev sajícím hmyzem. Způsobuje ji bakterie *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Díky své unikátní stavbě, vysoké variabilitě a velké přizpůsobivosti této bakterie se jedná o velmi obtížně diagnostikovatelnou a léčitelnou nemoc, která vyžaduje multioborový přístup lékařů. Bakterie borelie mohou způsobovat celou řadu zdravotních problémů. Jsou schopné napadat různé typy tkání. Mohou se usídlit v centrální nervové soustavě, ve svalech, v pojivových tkáních, kůži, krvi, imunitním systému a řadě orgánů, kde může způsobit někdy i nevratné škody. Pokud tato choroba zůstává neléčena, často přechází až do chronické formy, ve které omezuje a značně snižuje kvalitu života nakažených jedinců a ve vzácných případech vede až k jejich smrti. Tato nemoc se léčí řadou různých antibiotik. Často se využívá i podpůrné léčby. V posledních letech se zvyšuje počet lidí nakažených boreliózou, a tato nemoc se postupně stává mnohem větší hrozbou, než se původně očekávalo. Lékaři a vědci neustále pracují na výzkumu modernějších a vyspělejších možností prevence a léčby této choroby. Nicméně jejich výsledky zatím nejsou příliš zdárné, a tak si před touto chorobou v současné době nemůže být nikdo jistý vlastním bezpečím.

Abstract

Borreliosis

Lyme disease is the most - common antropozoonosis in northern hemisphere temperate regions. It`s transmitted by ticks and blood-sucking insect. It`s caused by bacteria *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Bacteria`s unique build, high variability and adaptability cause, that this disease is very hard to diagnose and treat, and it requires multi-speciality medical approach. These bacteria can cause many health complications. They are able to infest many different tissues. They can settle in central neural system, in muscles, connective tissues, skin, blood, immune system and many organs and they can sometimes cause irreversible damage. If this disease isn`t treated, it can change to chronical form, which can be strongly restricting and lowering life-quality of the infected ones and it can in rare cases even lead to their death. This disease is treated by many different antibiotics. The supporting treatment is often applied. The number of infected people was rising in the last years and so this disease was becoming much bigger threat than it was expected. The doctors and scientists are still working on research of modern and advanced possibilities of prevention and treatment of this disease, however they are not successful in their results so much yet, and that`s why none can be sure of his safety against this disease at this time.

Obsah

1	Úvod	7
2	Historie lymeské boreliózy	8
3	<i>Borrelia burgdorferi</i>	10
3.1	Metabolismus borelie	10
3.2	Popis stavby buňky borelie	11
3.2.1	Buněčná stěna	11
3.2.2	Periplasmatické bičíky	11
3.2.3	Genetická výbava	12
3.2.4	Povrchové proteiny a antigeny borelie	12
3.3	Růst a množení borelie	15
3.4	Přenos bakterie <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	16
3.5	Imunitní reakce organismu proti borelii	17
3.6	Perzistence borelie v hostitelském těle	19
4	Lymeská borelióza	21
4.1	Nakažlivost boreliózou	21
4.2	Průběh nemoci	21
4.3	Symptomy nemoci	21
4.3.1	Postižení nervového systému	22
4.3.2	Bolesti	24
4.3.3	Postižení kůže	24
4.3.4	Postižení kloubů	26
4.4	Diagnostika nemoci	26
4.4.1	Anamnéza	27
4.4.2	Klinické příznaky	27

4.4.3	Přímé laboratorní metody	27
4.4.4	Nepřímé laboratorní metody.....	29
4.5	Léčba nemoci.....	30
4.5.1	Primární léčba.....	30
4.5.2	Sekundární – podpůrná léčba	32
4.6	Preventivní opatření proti borelióze	35
4.7	Epidemiologie boreliózy.....	36
4.7.1	Borelióza ve světě.....	36
4.7.2	Borelióza v České republice	37
5	Závěr.....	40
6	Seznam použité literatury a informačních zdrojů:.....	41
7	Příloha.....	45

1 Úvod

Lymeská borelióza patří mezi infekční onemocnění, která se projevují velkým množstvím různých klinických příznaků. Tyto projevy nemoci zpravidla nemusí být výrazné. Navíc, pro boreliózu charakteristická, červená skvrna (tzv. *erythma migrans*) nemusí být vůbec přítomna. Z těchto důvodů dochází velmi často k chybné, popř. pozdní diagnóze této choroby. Pokud se choroba včas neléčí pomocí antibiotik, mohou nastat závažné, v některých případech i trvalé, zdravotní komplikace.

Diagnostika bývá často obtížná vzhledem k tomu, že přítomnost protilátek v těle ještě nemusí znamenat přítomnost původců onemocnění. Část populace totiž protilátky v těle má, a pokud jsou boreliózou nakaženi, nemoc bez jakékoliv další léčby zmizí. Ovšem protilátky v těle i nadále zůstávají. Jsou takoví pacienti, kteří mají pro boreliózu charakteristické příznaky, ale testy na její přítomnost přitom jsou negativní. Po léčbě antibiotiky u některých pacientů veškeré klinické příznaky zmizí, u jiných naopak zůstávají, i po dalším léčení po celý život.

Výskyt lymeské boreliózy v dnešní době stále stoupá (jedná se o klíšťaty nejčastěji přenášenou chorobu v mírném pásu severní polokoule). Důvodem je častá neopatrnost při pohybu v přírodě a nedbání na možnou infekci klíšťaty, která boreliózu většinou přenášejí, popř. nedbalá kontrola základních příznaků této choroby po napadení klíštětem. Aktivní prevence proti této nemoci ve formě vakcín v Evropě v současné době není, na rozdíl od Severní Ameriky, možná (viz dále). Na vývoji účinné očkovací látky se však neustále pracuje.

Tuto práci píši, protože mám s touto nemocí osobní zkušenosti a to i jako nakažený. V mém okolí se nachází velký počet lidí, kteří tuto chorobu prodělali a dodnes kvůli ní trpí zdravotními problémy, které lékaři nejsou schopni v současné době řešit. Mnozí z nich nejsou o borelióze vůbec, nebo jsou jen velmi málo informovaní. Velmi často se setkávám s lidmi, kterým byla borelióza diagnostikovaná až po několika letech od jejich prvních projevů.

Cílem této práce je shromáždit a utřídit dostupné informace o příznacích a průběhu této nemoci a také o možnostech prevence, metodách diagnózy a léčby.

2 Historie lymeské boreliózy

Lymeská borelióza, nebo také „Lymeská nemoc“, je pojmenována po městě Lyme, které se nachází ve státě Connecticut v USA, a díky kterému se tato choroba dostala do širšího povědomí. V tomto městě bylo v roce 1975 identifikováno mnoho případů nakažení touto nemocí, a to převážně dětí. Hlavním projevem nemoci byla revmatoidní artritida (BARTŮNĚK, 2006).

Do města byl na popud rodičů zavolán člen Střediska pro kontrolu chorob (CDC; Center for Disease Control) – Alan Steer. Ten u čtvrtiny nakažených zjistil, že se u nich před projevem prvních příznaků objevoval podivný, šířící se erytém (později pojmenována jako *erythma migrans*). Steer byl upozorněn jedním z evropských lékařů, kteří byli tehdy v USA na návštěvě, že podobná nemoc se vyskytuje i v Evropě a je přenášena klíšťaty. V roce 1976 začal Steer testovat nakažené v Lyme na všechny do té doby známé choroby přenášené klíšťaty a členovci. Veškeré výsledky byly negativní. Steer se i přes neúspěch s odhalením choroby nevzdal. Dozvěděl se o práci jistého švédského dermatologa – Arvida Azfeliuse, který na začátku 20. století popsal podobný erytém v Evropě a spekuloval o jeho šíření pomocí klíšťat rodu *Ixodes*. Pozdější švédské studie také zjistily reakci na léčbu pomocí penicilinu (50. léta 20. století). Předpokládalo se tudíž, že nemoc bude bakteriálního a nikoliv virového původu. První případ *erythema migrans* v Americe byl dokumentovaný v roce 1970 a léčen na základě evropských studií také penicilinem. V roce 1980 začal s testováním léčby antibiotiky na pacientech nakažených lymeskou nemocí také Alan Steer. I přes tyto další informace však Steer neodhalil původce tohoto onemocnění.

Až v roce 1982 byl původce nalezen americkým lékařem švýcarského původu - Willym Burgdorferem. Ten zkoumal v oblasti Skalisticých hor v USA nákazu horečkou Skalisticých hor (Rocky mountain spotted fever). V rámci výzkumu zkoumal i klíšťata z oblasti Shelter island, ve státě New York (endemická oblast lymeské nemoci). V klíšťatech zkoumal rickettsie, které horečku způsobují. Kromě nich však v klíšťatech objevil i podlouhlé spirochéty. Pozdější studie ukázaly, že se spirochéty nacházely v 60% vzorků klíšťat. Burgdorfer se seznámil s evropskými studiemi a zjistil, že by tyto spirochéty mohly být dlouho hledanými původci *erythema chronicus migrans* a lymeské nemoci. Aby tuto teorii potvrdil, zkusil prozkoumat vzorky z lidí nakažených lymeskou nemocí. Nalezl v nich stejnou spirochétu jako v klíšťatech. Nezávisle na dalších studiích provedl výzkum této

nově objevené spirochéty Alan Barbour, který ji charakterizoval z chemického a imunologického hlediska. V červnu roku 1982 publikoval Burgdorfer své objevy v časopise Science. Na jeho počest byla nalezená spirochéta pojmenována *Borrelia burgdorferi* (VANDERHOOR-FORSCHNER, 1997).

Po identifikaci původce lymeské boreliózy se začalo s testováním různých druhů antibiotik. V roce 1987 byla také potvrzena domněnka, že lymeská borelióza je přenášena slinnými žlázami klíštěte.

První výskyt lymeské boreliózy byl detailně popsán v roce 1764 reverendem Johnem Walkerem při návštěvě ostrova Jura v západním Skotsku.

Zřejmě úplně nejstarším dosud známým člověkem nakaženým lymeskou boreliózou byl Ötzi – pravěký člověk, jehož mumie pochází přibližně z doby 3300 let př.n.l., a byla nalezena 19. září roku 1991 na ledovci v Alpách poblíž hranic Rakouska a Itálie. Tělo bylo velmi dobře zakonzervováno v ledu. V roce 2010 byl Ötzi podroben autopsii, která mimo jiné odhalila část DNA bakterie *Borrelia burgdorferi*.

Prováděna byla i vyšetření klíšťat a hlodavců (ze Severní Ameriky) v muzejních sbírkách ve Vídni z konce 19. století (pomocí metody PCR – viz Diagnostika). Testy prokázaly přítomnost borelií (WIKIPEDIA, 2012).

3 *Borrelia burgdorferi*

Původcem lymeské boreliózy je gramnegativní (velmi slabě se barvící) spirochétální bakterie rodu *Borrelia*, který v současné době čítá 37 druhů, z čehož minimálně 12 je spojených s onemocněním lymeskou boreliózou. Tyto druhy se nazývají *Borrelia burgdorferi sensu lato* (v širším smyslu). Nejvýznamnější a nejrozšířenější jsou tři z nich. Jedná se o tyto: *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (v užším smyslu) s afinitou k postižení kloubů a predominancí v Americe, *Borrelia garinii* s afinitou k postižení nervové soustavy a predominancí v Evropě a *Borrelia afzelii* s afinitou k postižení kůže a taktéž s predominancí v Evropě. Nutno dodat, že afinita k postižením určitého typu tkání nemusí ve všech případech platit (KAYSER et al., 2005).

3.1 Metabolismus borelie

Borrelia burgdorferi sensu lato je mikroaerofilní, chemoheterotrofní, pomalu rostoucí organismus. Jakožto mikroaerofilní potřebuje ke svému životu nižší obsah kyslíku v prostředí, než je vzdušný (tzn. méně než 21%; obecně se udává vhodná hodnota 2-10%). Energii získávají chemickou přeměnou látek (BARTŮŇEK, 2006). Pro život jí nejvíce vyhovuje prostředí o relativně vysokém pH (7,6), avšak je schopná žít v necystické formě v rozmezí od 4 do 9 pH. Prostředí s pH nižším než 6,5 nebo vyšším než 8,5 ji ale odpuzuje.

Bakterie borelie postrádá enzymy pro syntézu aminokyselin, mastných kyselin a nukleotidů. Není tedy schopná samostatného růstu mimo hostitelský organismus a tyto látky získává z něj. Borelie je velmi citlivá na teplo. Optimální teplota pro její růst je 30 až 37 stupňů Celsia. K růstu bezvýhradně potřebuje mastné kyseliny, které získává z krevního séra hostitele. Na rozdíl od většiny ostatních bakterií k růstu nepotřebuje železo. Místo něj využívá zinku. Jeho tvorbu je schopna borelie indukovat pomocí vlastních buněk hostitelského těla, konkrétně pomocí makrofágů, ve kterých způsobuje zvýšenou tvorbu metaloproteinu 9 (bílkovina, která obsahuje zinek; běžně se vyskytuje v mozkových plenách a kůži, a je důležitá pro správnou funkci imunitního systému).

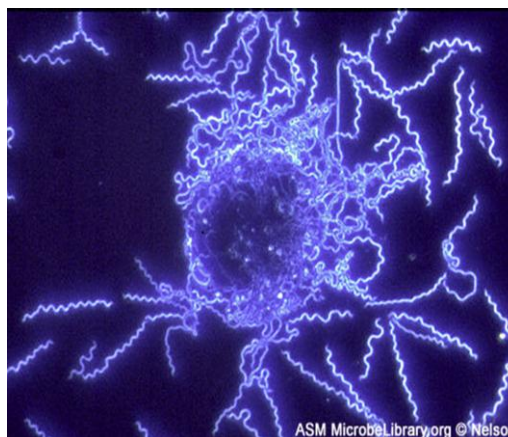
Hlavním zdrojem energie pro tuto bakterii je glukóza, kterou odbourává anaerobní glykolýzou na laktát. Mezi další zdroje energie se řadí maltóza, chitobióza, manóza a N-acetylglukosamin (ROSYPAL, 1994).

3.2 Popis stavby buňky borelie

Borrelia burgdorferi má typický, spirálovitý tvar buňky (patří mezi spirochéty – viz obr.1). Uvnitř buňky se nachází cytoplazma s plazmidy a dalšími součástmi buňky.

3.2.1 Buněčná stěna

Buněčná stěna je značně ohebná. Skládá se ze tří vrstev a je od cytoplasmatické membrány oddělena *periplasmatickým* prostorem, který obsahuje *periplasmatické bičíky* (*endoflagella/axiální filamenta*).



Obr.1 – *Bakterie Borrelia burgdorferi* (<http://www.human-healths.com/wp-content/uploads/2011/08/Borrelia5.jpeg>)

Vnitřní vrstva buněčné stěny je peptidoglykanová. Základní složkou této vrstvy je *murein* – peptidoglykan složený z polysacharidových řetězců pospojovaných krátkými peptidy, který obsahuje kyselinu diaminopimelovou. Nad ní se nachází vrstva tvořená liposacharidy. Na povrchu buňky se nachází lipoproteinová vrstva. Ta je volně připojena a tvoří tzv. vnější membránu. Obsahuje dvojitou vrstvu glykolipidů, fosfolipidů a proteinů. Obsahuje také velký počet lipoproteinů, které jsou hlavními imunogeny (antigeny, způsobující imunitní reakci). Schopnost měnit složení této membrány umožňuje borelii přežít v různých prostředích, kterými za svůj život prochází (klíště, tkáň teplokrevných živočichů). Percentuální složení této membrány je: 51% lipidů, 46% proteinů a 3% sacharidů (GRAY et al., 2002).

3.2.2 Periplasmatické bičíky

Periplasmatické bičíky jsou připojeny dipolárně k cytoplasmatické membráně pomocí *bazálních disků* a spirálovitě se obtáčí kolem těla bakterie a umožňují její pohyb (MICROBEWIKI, 2012). V jedné buňce se jich nachází 7-30. Jejich délka je různá, a to od 0,2 μm do 430 μm . Skládají se z 3-10 volných smyček a pravidelných filament. Pohyb nastává pomocí rotace periplasmatických bičků, která vede k opětovnému natahování a smršťování buňky borelie a k jejímu ohýbání. Tato rotace nastává ve formě ploché vlny, která postupuje směrem k zadnímu konci bakterie. Rotace je koordinovaná, a tím způsobuje rozvlnění vnější membrány. To způsobí posun bakterie v prostoru.

Borelie je velmi pohyblivá v různých typech prostředí, v nichž se vyskytuje. Tomu napomáhá i její spirálovitý tvar, který ve viskózním prostředí mezibuněčné hmoty zaručuje snadný pohyb. V prostředí s nižší viskozitou rychlost infekce klesá, avšak vzhledem k schopnosti borelie aktivně pronikat kůži (rychlost 2mm/min.) úplně zastavena není. Pokud bakterie obsahuje nižší počet bičíků, je průnik také výrazně zpomalen. Snadný pohyb borelie v různých prostředích je výrazným faktorem virulence, protože bakterie dokáže jednoduše unikat z míst imunitní reakce organismu. Díky své rychlosti pohybu jsou borelie schopny překonat i hematoencefalickou bariéru, která odděluje mozek obratlovců od cévního systému a umožňuje pouze omezený transport látek mezi krví a mozkovou tkání. Stejným způsobem jsou schopny proniknout i placentou (BARTŮNĚK, 2006).

3.2.3 Genetická výbava

Genom borelie byl historicky třetí mikrobiální genom, který byl popsán (rok 1995). Genom je tvořen 910 725 bázemi a 873 geny. Bakterie borelie se navzájem liší svými genotypy i fenotypy (antigenní struktura). To je příčinou různých imunitních reakcí na jejich průnik do těla a různých patogenních vlivů, které způsobují. Buňka borelie obsahuje největší počet plazmidů ze všech dosud známých bakterií (12 lineárních a 9 cirkulárních). Plazmidy nesou geny, které určují tvorbu všech povrchových proteinů (viz dále). Dalším specifikem této bakterie je, že má vlastní regulační geny – tzv. *Borrelia direct repeat (Bdr)* geny. Ty vytvářejí proteiny, které nejsou ovlivnitelné antibiotiky ani tělesnými protilátkami. Antibiotika způsobují ztrátu některých kratších plazmidů, a tím i ztrátu části povrchových proteinů. Aby došlo k zachování druhu, zvyšuje pod tímto vlivem bakterie počet *Bdr* genů řídících proteosyntézu. Takto vzniklé proteiny pak tvoří v napadeném těle imunokomplexy (FRASER et al. 1997).

3.2.4 Povrchové proteiny a antigeny borelie

Bakterie borelie na rozdíl od jiných bakterií mají více než 150 povrchových proteinů. Ty se nacházejí na vnější membráně buňky borelie a patří mezi antigeny, tedy jakékoliv molekuly, které jsou v organismu schopny vyvolat imunitní reakci (tzn. reakci buněčné imunity nebo tvorbu protilátek) nebo se specificky dokáží vázat na vazebná místa lymfocytů nebo na protilátky. Organismus nereaguje na celý antigen jako takový, ale pouze na jeho část, tzv. epitop. Borelie je schopná, v závislosti na vnějších podmínkách, své antigenní struktury na povrchu buňky měnit, což způsobuje vysokou toxicitu a

schopnost vyhnout se imunitním reakcím napadeného organismu. Některé z antigenů jsou schopny vyvolat zkříženou reakci s tkáňovými antigeny, a tím pádem způsobit autoimunitní reakci. Vnější membrána borelie obsahuje specifické proteiny, tzv. *Osp* (*outer surface proteins*; „vnější povrchové proteiny“). Ty ovlivňují vzájemné reakce mezi hostitelem a borelií, čímž regulují i imunitní reakci hostitelského organismu. *Outer surface proteinů* je několik druhů:

- *OspA*

Zajišťuje specifickou vazbu borelií na buňky střeva klíštěte. V ČR bylo prozatím objeveno 7 typů *Osp* (BARTŮNĚK, 2006), zatímco v USA se vyskytuje pouze 1 homogenní typ. Na základě tohoto faktu byla v USA vyrobena vakcína proti borelióze, která se tam používala do roku 2002. Nadále se využívá, ale pouze pro veterinární účely. Je prokázáno, že *Osp – typ4* má vztah k poškození nervové tkáně. Má baktericidní účinek, který je způsobem tvorbou FAB-CB2-OspB blebů (viz Růst a množení borelie) se začleněným *OspA*. Tento komplex způsobuje destabilizaci vnější membrány některých bakterií a je specifický. Aktivuje se pouze za určitých podmínek (obsah vápenatých a hořečnatých iontů).

- *OspB*

Má baktericidní účinek (viz *OspA*), což mimo jiné ovlivňuje konkurenceschopnost jiných bakterií vyskytujících se společně s borelií v jednom hostiteli. Váže se na střeva klíštěte.

- *OspC*

Tento protein se začíná syntetizovat těsně před vniknutím borelie do těla člověka a bakterie se pomocí něj brání imunitním reakcím organismu. Vrchol syntézy tohoto antigenu nastává zhruba po 48 hodinách od napadení hostitele. Nalezení protilátek proti tomuto proteinu v těle tedy často signalizuje rané stádium infekce. Tyto protilátky jsou typu *IgM* (imunoglobulin-M). Pokud infekce probíhá delší dobu, dochází k snížení exprese tohoto proteinu, což má za následek chronické a persistentní onemocnění. Mimo jiné se řadí mezi antigeny teplotního šoku. Každá jednotlivá bakteriální buňka obsahuje pouze

jeden gen kódující *OspC*, avšak tento gen se mezi jednotlivými druhy bakterie značně liší.

- *OspD*

Jedná se o lipoprotein, který má lytický účinek a působí ve svém okolí. Také tento protein se váže na střeva klíštěte, na rozdíl od *OspA* a *OspB* však není pro tuto vazbu esenciální.

- *OspE* a *OspF*

Jsou antigeny teplotního šoku (zajišťující stresovou odpověď buňky na různé život ohrožující faktory). Geny pro tyto antigeny patří strukturálně do jedné transkripční jednotky. Různé genetické druhy borelie obsahují několik kopií *OspEF-lokusů*, které se souhrnně označují jako *Erp* (*OspE/F related protein*). Přítomnost několika těchto proteinů je pro borelii velmi důležitá, jelikož jí umožňují vyhnout se zničení pomocí alternativního způsobu aktivace komplementu některých hostitelů. Využívá k tomu *H-faktor*, jemuž jsou individuální *Erp* schopny vystavit vzor, na který se naváže, a tím danou buňku ochrání před zničením komplementem. Současný výzkum dokázal, že *H-faktor* nemusí být pro úspěšnou infekci u některých druhů hostitelů přítomen. Na základě toho se usuzuje, že má ještě jinou funkci, která však zatím není známa (SAMUELS, RADOLF, 2010).

V průběhu životního cyklu borelie jsou její antigeny značně variabilní. Zpočátku převažují na povrchu buňky *OspA* a *OspB*. Jakmile se klíště začne krmit, dochází k rychlému množení bakterií ve střevech klíštěte, k potlačení exprese *OspA* na povrchu bakteriálních buněk a začíná exprese *OspC* a přesun bakterií do slinných žláz klíštěte. Během sání krve klíštěte z teplokrevného hostitele také dochází k tvorbě antigenů teplotního šoku (*OspD*, *OspE*, *OspF*). V pozdním stádiu nemoci se na povrchu bakterií opět začínají syntetizovat *OspA* a *OspB*.

Během šíření bakterie v hostitelském těle se na povrchu bakterie objevuje další protein – *VlsE*. Tohoto antigenu využívá borelie k tomu, aby unikla rozpoznání a eliminaci pomocí imunitního systému hostitelského organismu. Tento antigen má dvě části. První se nazývá variabilní, míří ven z těla bakterie a je neustále měněna rekombinací (tím pádem se imunitní systém neustále setkává s pozměněnými, novými epitopy antigenu). Druhá část –

konstantní - je kryta variabilními částmi, což ji chrání před přímou intervencí imunitního systému. Chronický typ onemocnění je způsoben expresí tohoto antigenu.

Uchycení v pojivové tkáni umožňují borelii tzv. *adhesivní molekuly*. Mezi nejdůležitější z nich patří *Dbp (Decorin binding protein)* – A nebo B, *BBK32 (Fibronectin binding protein)* a *Bgp (Borrelia glycosaminyglycans binding protein)*. Umožňují bakterii navázat se převážně na kolagenní vlákna pokožky, kloubních chrupavek, ale i na tkáně jiného typu. (KŘUPKA et al., 2009).

Také bičíky bakterií obsahují protein – *flagelin*. V bičících je obsažen ve dvou typech. První z nich tvoří obal bičíku (*FlaA*) a zahajuje časnou imunitní odpověď *imunoglobulinu M (IgM)*; druhá nejčetnější protilátka v krvi savců), druhý tvoří jádro bičíku (*FlaB*). Jelikož *flagelin* se vyskytuje i u jiných bakterií, může tento protein při diagnóze lymeské boreliózy vyvolat falešnou pozitivitu.

Intracelulární persistence bakterie je řízena pomocí množství *MEP (Main extracelulary protein)*, který se tvoří v periplasmatickém prostoru buňky bakterie.

Produkcí protizánětlivých cytokinů (specifické signální proteiny produkované buňkami imunitního systému) a chemokinů (chemotaktické faktory lákající fagocytární buňky z krve) vyvolávají tzv. *spirochetální lipoproteiny*.

Mimo výše popsané antigeny obsahují buňky borelie i jiné antigeny, které způsobují další z příznaků onemocnění a mohou ovlivňovat autoimunitu napadeného organismu (GRAY et al., 2002).

3.3 Růst a množení borelie

Generační doba borelie je velmi dlouhá. Generační doba *in vitro* se udává mezi 12-18 hodinami, *in vivo* mezi 17-30 hodinami. Tento fakt značně komplikuje léčbu této choroby pomocí antibiotik, jelikož většina antibiotik funguje pouze, pokud se bakterie aktivně dělí, popř. zabíjí bakterie pouze během dělení (BARTŮNĚK, 2006).

Borelie se dělí, jako většina bakterií, nepohlavně, binárním příčným dělením. Toto dělení někdy může vyvolat dojem, že se jedná o dělení podélné, vzhledem k postavení buňky těsně před finálním rozdělením. Vytvořením přepážky (*septa*) mateřská buňka ztratí polovinu svých bičíků, přičemž jejich *bazální disky* zůstávají zachovány a umožňují jak

mateřské, tak dceřiné buňce obnovit po rozdělení počet bičků na původní. Občas dochází k narušení této obnovy, ať již kvůli inhibičním účinkům antibiotik, účinkem jejich lytických enzymů, nebo kvůli jiným pro borrelii nepříznivým podmínkám. *Borrelia burgdorferi sensu lato*, která nemá bičky, tvoří jiné, nepravidelné, nespíralovité struktury – *cysty*, *vezikuly* a *granula/bleby*. Všechny tyto struktury jí pomáhají přežít v nepříznivých podmínkách, popř. se vyhnout imunitním reakcím napadeného organismu.

- *Cysty*

Za nepříznivých podmínek (nízké pH, nízký osmotický tlak, nedostatek živin, apod.) se mění buňky borelie na cysty – klidová stádia obklopená ochranným obalem. Ačkoliv se jedná o klidová stádia, jsou částečně metabolicky aktivní – i nadále produkují zhruba 20 druhů proteinů, z nichž některé i ve formě cysty stále fungují jako antigeny. Pokud pro borelii opět nastanou vhodné podmínky, mění se zpět na plně metabolicky aktivní formu.

- *Vezikuly*

Jedná se o extracelulární váčky obklopené membránou. Vznikají oddělením vnější membrány. Mohou obsahovat plazmidovou DNA, část cytoplasmatické membrány, popř. mohou nést povrchové proteiny vnější membrány. Tvorba vezikul je obranou reakcí, při níž se bakterie zbavuje svých vnějších antigenů, které jsou pak přednostně fagocytovány buňkami hostitelského organismu. Umožňují jak vyšší perzistenci v hostiteli, tak vyšší odolnost vůči antibiotikům.

- *Granula/bleby*

Dalším způsobem, kterým se borelie chrání před imunitním systémem je rozpad buňky na malé částičky zvané *granula*. To jsou zaškrbené kousky buněčné stěny obsahující genetický materiál nebo *Osp* proteiny. Popř. může dojít ke vzniku tzv. *blebů*, což jsou nepravidelné záhyby cytoplasmatické membrány, které se odškrtní při buněčné smrti díky oddělení cytoskeletu od membrány. Tyto útvary mohou nést genetický materiál nebo *Osp* proteiny (Mursic et al., 1996).

3.4 Přenos bakterie *Borrelia burgdorferi sensu lato*

Borelióza je nejčastěji přenášena antropozoonózou (choroba přenosná ze zvířete na člověka) v Evropě a Severní Americe. Jejím přenašečem jsou zejména klíšťata rodu *Ixodes* a krev sající hmyz (komáři - rodu *Aedes*, *Culex*, mouchy rodu *Tabanidae*, blechy a

muchničky). V těle komárů přežívají borelie pouze několik dní, jelikož nejsou adaptovány na jejich vnitřní prostředí. Borelie jsou schopny se rozmnožovat i v jiných teplokrevných živočiších než je člověk, avšak nevyvolávají u nich většinou žádné klinické příznaky onemocnění. Vzhledem k tomu, že imunitní systém těchto živočichů bývá vůči boreliím tolerantní a neničí je, dochází v jejich těle pouze k bakteriémii, která se obejde bez vážných následků. Taková zvířata (nejčastěji se jedná o drobné hlodavce – preferované bakterii *Borrelia afzelii* nebo drobné ptactvo – preferované bakterii *Borrelia garinii*) pak přenáší nákazu dále na hmyz a klíšťata, která se živí jejich krví. Ta pak bakterie přenášejí na konečného hostitele – člověka. Člověk pak, s výjimkou přenosu mezi matkou a dítětem, již chorobu dále nepřenáší (tento fakt je prozatím velmi diskutovaný, ale opak dosud nebyl prokázán). Je prokázáno, že se infekce někdy projeví nejen u člověka, ale i u koní, psů a jiných domestikovaných zvířat. S bakterií *Borrelia garinii* se často společně vyskytuje i bakterie *Borrelia valaisiana*, která může způsobovat boreliózu ptací. Ta může mít výrazný hospodářský dopad na chovy drůbeže. Přenos, pro člověka infekční borelie, z ptáka na člověka zatím nebyl prokázán, ale není zcela vyloučen (BEDNÁŘ et al., 1996).

3.5 Imunitní reakce organismu proti borelii

Vzhledem k značné variabilitě mezi jednotlivými druhy i mezi jednotlivými bakteriemi borelie a k velké variabilitě lidského organismu a jeho imunitního systému je nemožné přesně popsat obrannou reakci napadeného jedince. Proto bude následující popis pouze obecný a orientační.

1. Po vniknutí borelií do hostitelského organismu se nejprve během několika prvních dní aktivují složky imunitního systému, konkrétně makrofágy a T-Lymfocyty společně s B-lymfocyty. To vyvolá v těle tvorbu cytokinů. Podobným způsobem reaguje na aktivaci B-lymfocytů i borelie a to tím, že začíná tvořit *interferon gamma* (taktéž jeden z cytokinů). Vztah mezi cytokiny napadeného organismu a bakteriálním interferonem je však bohužel dosud neznámý a je předmětem studií. Dochází k vzniku imunokomplexů, avšak borelie, které se do nich dostanou, nejsou fagocytovány.
2. V rozmezí mezi 1. a 3. týdnem od napadení začíná v těle tvorba protiboreliovým protilátek – *IgM* vyvolaná bičíkovými antigeny a *OspC* proteinem.

3. Zhruba mezi 6. a 8. týdnem se tvoří převážně protilátky *imunoglobulinu-G (IgG*; u savců nejčetnější protilátka obsažená v krvi a tkáňovém moku). Jejich hladina se může udržovat stálá i po řadu několika let, ačkoliv se nemoc jinak klinicky neprojevuje. Jsou dokumentované i případy, kdy tyto protilátky vůbec nebyly v infikovaném člověku přítomny.
4. Protilátky proti *OspA* a *OspB* se tvoří až v pozdní fázi infekce, kdy se opět začínají hojně vyskytovat na povrchu bakteriální vnější membrány. To může trvat řadu měsíců, někdy i let (BARTŮNĚK, 2006).

Pokud výše zmíněné fáze tedy shrneme, dochází po vniknutí borelií do těla a jejich rozšíření lymfatickým systémem a krví do extracelulárních, popř. intracelulárních prostor, k odpovědi organismu ve formě produkce chemokinů a cytokinů. Ty, za prvé působí cytotoxicky, čímž mohou způsobit i zničení napadené tkáně a za druhé mitogenně (podporují dělení buněk), což může způsobit zánětlivou celulizaci (nahromadění buněk v určité oblasti způsobující záněty). K poškození tkání napadeného organismu tedy dochází buď přímým působením bakterie při jejich kontaktu s buňkami tkání (prokazatelně při zánětech kloubů, kožních postiženích a při napadení srdce) nebo vlivem povrchových antigenů borelií, které jsou velmi blízké řadě lidských antigenů, a tím pádem mohou způsobit autoimunitní reakci organismu. Několik studií se zabývá tím, že borelie je zřejmě schopna produkovat specifický neurotoxin působící záněty a různé neurologické symptomy. Toxin by měl být podobný botulinu a pravděpodobně je uskladňován v tukových polštářcích, ve kterých přetrvává velmi dlouhou dobu. Nicméně tento fakt zatím nebyl podložen žádným důkazem, pouze tím, že se u některých pacientů nakažených boreliózou našel dosud neznámý toxin (BURRASCANO, 2008).

Imunitní reakci napadeného organismu může dále borelie ovlivňovat pomocí *HLA* systému (*human leukocyt antigen*). Tak se nazývá *hlavní histokompatibilní systém (MHC -main histocompatibility complex)* u člověka. Jedná se o několik glykoproteinových komplexů, které se nacházejí na povrchu cytoplasmatické membrány buněk. Tyto komplexy se vyskytují téměř u všech buněk těla, které obsahují jádro, a jsou pěti tříd. Z nich nejsou zatím všechny plně prozkoumány (*MHC I-V*). Jejich funkcí je prezentovat imunitnímu systému látky (antigeny), které se na něj naváží. Pokud pak T-lymfocyt najde buňku s takovouto látkou na povrchu, zneškodní ji. Tento systém může způsobovat i potíže při

transplantacích tkání (odtud jeho název). Rozpoznává tedy cizorodé a tělu nebezpečné struktury a zajišťuje na ně účinnou imunitní odpověď. Prezenci antigenů mohou uskutečňovat makrofágy, B-lymfocyty a dendritické buňky (fagocytující typ bílých krvinek). Funkce *MHC* komplexů může být ovlivněna působením cytokininů, tedy i přítomností borelie. Geny pro komplex *MHC I* se u člověka nazývají *HLA-A*, *HLA-B* a *HLA-C*. V populaci jsou značně variabilní, což znemožňuje patogenům snadné přizpůsobení. Jako *HLA-D* se někdy označují geny pro komplex *MHC II*. Ty jsou kódovány v lokusech (DP, DQ, DR). Je prokázáno, že pozitivita HLA-DR-2 má vztah k postižení nervového systému boreliózou a pozitivita HLA-DR-4 ke chronické formě boreliové artritidy. Důvodem je zřejmě zkřížená imunitní odpověď mezi *HLA* a jedním z povrchových proteinů borelie (SAMUELS, RADOLF, 2010).

3.6 Perzistence borelie v hostitelském těle

Z faktů vysvětlených v minulých odstavcích vyplývá, že borelie má neobyčejně mnoho způsobů, jak odolávat imunitnímu systému hostitele, popř. ho oklamat, a je nesmírně těžké ji zničit. Při testech na zvířatech se zjistilo, že borelie je schopná přežít i v organismu s velmi vysokými hladinami specifických protilátek (ovšem velmi zmírňujících průběh a projevy infekce). Vysoká míra perzistence je způsobena mnoha faktory. Kromě schopnosti tvořit nízkometabolické formy, dokáže borelie dlouhodobě přetrvávat intracelulárně ve fibroblastech a endotelech, je schopna se vázat na nervové buňky a může poměrně dlouhou dobu přežít v buňkách, které ji fagocytovaly (makrofágy, lymfocyty). V těchto buňkách je schopna se šířit dál po organismu do míst s velmi obtížnou léčbou (mozek, periferní nervy, synovium). Dokáže osídlit i intersticiální prostory srdce, kůže, svalů a ledvin. Některé experimenty naznačují, že je tato bakterie dokonce schopna napadat a likvidovat T a B-lymfocyty. Borelie je schopná se vázat např. na heparin, heparan, fibronectin a metaloproteinázu leukocytů, což jí umožňuje přilnout k povrchu krevních destiček, vázat se na červené krvinky a leukocyty. Pomocí glykosaminoglykanu p39 a p83 dokáže přilnout také k trombocytům. Tím je tato bakterie částečně chráněna proti zásahům imunitního systému a proti antibiotikům. Dále je borelie chráněna díky vazbě *OspC* na imunoregulační protein *Salp15*, který je obsažen ve slinách klíštěte. Ten její bakteriální buňku při vstupu do těla obalí. Zhorší tak funkci dendritických buněk, které by mohly borelii fagocytovat, a chrání ji před účinky komplementu. Na základě funkce tohoto proteinu se v současné době

vyvíjí vakcína, která by měla způsobit přerušení vazby mezi *OspC* a *Salp15*, a tím i větší náchylnost borelie k protilátkám napadeného organismu (EMBERS et al., 2004).

Výše zmíněná fakta, proč je schopna borelie přetrvávat v hostiteli, tedy můžeme shrnout v následující body (WIKIPEDIA, 2012):

1. Schopnost přetrvávat intracelulárně
2. Schopnost dostat se do míst hůře přístupných imunitnímu systému
3. Schopnost tvořit alternativní, nízkometabolické formy
4. Schopnost potlačit funkci imunitního systému
5. Vysoká variabilita antigenů a genové exprese

4 *Lymeská borelióza*

4.1 Nakažlivost boreliózou

Ačkoliv je velmi snadné dostat se do styku s borelií, pouze malá část lidí, kteří se s ní setkali, skutečně onemocní. Pokud člověk tuto nemoc prodělá, nevznikne trvalá imunitní ochrana a může se nakazit znovu. Nejčastěji touto chorobou onemocní lidé, kteří žijí v oblastech s vyšším výskytem klíšťat (lesy, oblasti s nízkými porosty, apod.). Věk nehraje v počtu nakažených nijak výraznou roli, avšak bylo zjištěno, že v nedospělé části populace jsou nejvíce postiženy děti ve věku od 5 do 9 let. V dospělé populaci je pak nakaženo nejvíce lidí ve věku od 45 do 49 let. Lidé po 55. a před 30. rokem jsou nakaženi méně často. Bylo dále prokázáno, že ženy bývají nakaženy 1,7 – krát častěji než muži (BARTŮNĚK, 2006).

4.2 Průběh nemoci

Lymeská borelióza je nemoc, která probíhá značně pozvolně. Často při ní dochází k uzdravení, aniž by nakažený věděl, že boreliózu prodělal. Může se projevat i postupně. Většinou napadá tkáň jednoho cílového typu, avšak ve vzácnějších případech může ohrozit více orgánů rozdílných staveb. Průběh nemoci může být chronický, popř. se nemoc může opakovat – symptomy na určitou dobu ustoupí, ale po nějaké době se opět vrátí.

Lymeská borelióza má několik stádií. Některá z nich ovšem vůbec nemusí proběhnout. Popř. se nemusí nutně projevat popořadě. U mnoha případů nákazy boreliózou choroba probíhá bez znatelných symptomů (až 50%). Během prvního stádia nemoci vnikají borelie do těla (stádium rané, lokalizované infekce). Toto stádium začíná několik dnů až týdnů po infikování hostitele. Při druhém stádiu se borelie množí a šíří po těle (stádium rané, diseminované infekce). Začíná několik týdnů až měsíců od nakažení. Během posledního stádia dochází k chronickým projevům nemoci (stádium pozdní, persistentní infekce). Toto stádium může nastat po několika měsících až letech neléčené boreliózy (BEDNÁŘ et al., 1996).

4.3 Symptomy nemoci

Mezi symptomy boreliózy, které však nejsou specifické jen pro tuto chorobu, patří klasické příznaky chřipky (mimo kašle, zánětů dutin a rýmy), tzn. celková únava organismu,

zvýšená teplota až horečky, bolesti kloubů, hlavy a svalů, také se může objevit i třesavka, angína a zažívací potíže. Další, již specifické symptomy, popíši níže. Rozdělím je dle typu tkáně, kde se projevují (KAYSER et al., 2005).

4.3.1 Postižení nervového systému

Rychlost pohybu bakterií borelie jim umožňuje překonat hematoencefalytickou bariéru, která odděluje vnitřní prostor mozku od cévního systému. K nervovým postižením dochází většinou až ve třetím stádiu boreliózy. Pokud nemoc dojde tak daleko, vyskytne se u 40-60% nakažených. Dochází k poškození neuronů a neuroglií a ke vzniku tzv. myelinizačních plaků (poškození myelinu a jeho struktury). Jelikož jak nervová soustava, tak borelie zatím nejsou zdaleka plně prozkoumány, není zatím plně jasné, jaké principy platí při postižení nervové soustavy boreliózou. V současné době jsou vztahy mezi boreliózou a nervovou soustavou člověka předměty mnoha studií.

- Obrna končetin

Vlivem onemocnění může dojít zprvu k bolesti v oblasti dolních končetin a poté i k parestezii (brnění a částečná ztráta citu - hypestezie). Postupně se mohou objevit i úplné parézy (ochrnutí) dolních končetin. Tyto poruchy logicky vyvolávají i potíže s vylučováním.

- Garinův – Bujadouxův -Bannwarthův syndrom

Jedná se o zánětlivé onemocnění mozkových plen, nervových kořenů i nervů. Projevuje se výraznými, často nočními bolestmi, senzitivními i motorickými poruchami periferních nervů, poruchami citlivosti a obrnami končetin a obličeje. Pokud se syndrom zavčas nezačne léčit, může přejít do chronického stádia.

- Periferní obrna lícního nervu

Je postižení lícního nervu a jeho inervace mimických svalů obličeje. Tuto obrnu často doprovází bolesti hlavy a zvukovodu. Postižení bývá často zaměňováno s tzv. Bellovou obrnou, která ale vzniká následky nachlazení.

- Chronická progredientní encefalomyelitida

Jedná se o chronický a šířící se zánět mozku a míchy, probíhající opakovaně s častými úseky útlumu a silných projevů. Destruuje neurony i s axony. Je provázen silnými bolestmi hlavy, poruchami hybnosti (parézy, ataxie – poruchy

koordinace), nevolnostmi, poruchami citlivosti (kůže, fotofobie), zpomalením srdeční frekvence (bradykardie), náladovostí, halucinacemi, poruchami řeči, třesy a křečemi zádového a šíjového svalstva. Ve velmi nízkém procentu případů dochází i k smrti, a to vlivem postižení dýchací soustavy.

Existuje domněnka, že toto onemocnění ve skutečnosti není encefalomyelitida, ale první stádium roztroušené sklerózy, jelikož u několika pacientů s roztroušenou sklerózou bylo nalezeno vyšší množství protilátek proti borelii (BARTŮNĚK, 2006).

- Psychiatrická postižení

S postupem nemoci v organismu se zvyšuje i vliv borelie na psychiku napadeného člověka a to až do té míry, že infekce způsobí další onemocnění. Mezi ně patří v počáteční fázi rozvoje choroby lehké deprese, které se později mohou rozvinout v těžší formu. Během diseminovaného stádia může dojít k značné náladovosti a k poruchám osobnosti různé intenzity. V pokročilém stádiu boreliózy až k psychózám, demenci popř. rozvoji dalších mentálních chorob - např. anorexie (BAEHR et al., 2008).

- Atrofie a degenerace CNS

Je několik způsobů, jakými může borelie degenerativně poškozovat CNS. Mezi dosud objevené patří tyto:

- amyotrofická laterální skleróza
- degenerace postihující centrální i periferní motoneuron, způsobující zánik spinálních motoneuronů (přední rohy míšni), také pyramidových buněk motorického kortexu a motorických jader některých mozkových nervů (příčemž je degenerace spojena s degenerací kortikospinální dráhy)
- myelopatie
- degenerace páteřní míchy vedoucí k velké bolestivosti a poruchám pohybu (koordinace, parézy) a citlivosti
- myastenie
- autoimunitní onemocnění způsobující poruchy přenosu vzruchu mezi svaly a nervy vedoucí k svalové slabosti a únavě
- onemocnění způsobující atrofii a/nebo degeneraci CNS

- patří mezi ně např. Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc, aj. (BARTŮNĚK, 2006)

4.3.2 Bolesti

U nemocných boreliózou se často vyskytuje cefalalgie, což je odborný název pro bolesti hlavy. Objevuje se velmi často a v různých intenzitách společně s mírnou nauseou (nevolnost) a fotofobií (světloplachost). Dále je u nakažených častá neuromyositida - zánět šlach a svalů, způsobující jejich silnou bolestivost. Bolest se také projevuje v kloubech a vazech (KAYSER et al., 2005).

4.3.3 Postižení kůže

Nastává převážně v Evropě. Převážně s ním souvisí napadení druhem bakterie *Borrelia afzelii*.

- Erythema migrans

Jedná se o základní příznak prvního stádia lymeské boreliózy, který se objevuje většinou po několika dnech od proniknutí infekce do těla. Bohužel ne u všech nakažených se projeví - jeho výskyt je značně variabilní (v ČR u méně než poloviny nakažených a projevit se může v rozmezí 3-180 dnů od proniknutí infekce). Jedná se o charakteristicky červeně zbarvený erytém (viz obr.2), který se později může zbarvit do nachova. Tento erytém v průběhu času může měnit svoji velikost a opětovně se objevovat a mizet. Nemusí se vyskytovat v místě



Obr.2 – *Erythema migrans*
(http://www.hudlegekontoret.no/var/storage/images/bildearkiv/kliniske/erythema_chronicum_migrans/erythema_chronicum_migrans_01/1926-6-eng-GB/erythema_chronicum_migrans_01_max.jpg)

kousnutí klíštěte, ačkoliv se obvykle vyskytuje právě tam. Často bývá přehlédnut, popř. ignorován. Je jasným signálem pro urychlený začátek léčby boreliózy, která jinak může přejít do mnohem závažnější formy. Pokud se tento

erytém vyskytuje i v dalších fázích onemocnění, jedná se již o tzv. *ECM* (*erythema chronicum migrans*), popř. sekundární migrující erytém. U *erythema migrans* se rozlišují 3 základní typy. Typ anulární (*erythema migrans anulare*), jež se šíří do okolí, má jasně červený lem a dochází u něj k postupnému hojení v jeho centru, čímž ve středu bledne. Typ homogenní (*erythema migrans maculare*) se může a nemusí šířit, a jeho centrum zůstává po celou dobu stejně zarudlé. Poslední typ se nazývá terčovitý, popř. irisovitý (*erythema migrans concentricum*). Vytváří soustředné kruhy, ve kterých se střídá: barva kůže, světle červené kruhy a barva tmavě červená.

- Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

Pokud zůstává borelióza dlouhodobě neléčena, dostavuje se tento symptom. Nejprve se jedná o akutní zánět kůže s červeným zabarvením (ACA *inflammatoria*), projevující se černými makulami a změnou konzistence napadených částí těla na těstovitou. Tento zánět přechází až v atrofii elastických vláken kůže a rozšíření

(dilataci) cév (viz. obr.3). Postiženy jsou vesměs oblasti končetin (nadloktí, hřbety rukou, kolena a nártý)

- Boréliový lymfocytom (*lymphocytoma borreliensis*)

Objevuje se při diseminaci borelií po těle. Jedná se o postižení velmi podobné *erythema migrans* s tím, že se nejčastěji vyskytuje na povrchu nosu nebo ušního boltce (viz obr.4), popř. na prsní

bradavce. Vytváří buď papule (*lymphocytoma borreliensis papulare*) nebo plak (*lymphocytoma borreliensis infiltratum*), které jsou hladké a lesklé. Jejich barva



Obr. 3 – *Acrodermatitis chronica atrophicans*

(http://www.hudlegekontoret.no/var/storage/images/bildearkiv/kliniske/erythema_chronicum_migrans/erythema_chronicum_migrans_01/1926-6-eng-GB/erythema_chronicum_migrans_01_max.jpg)



Obr.4 – *Lymfocytom*

(<http://test.sjukvardsradgivningen.se/admin/bildarkiv/Amnen/Borreliia/ora.jpg>)

může být červená, až fialová. Léčba lymfocytomu trvá relativně dlouho, většinou okolo několika měsíců (BARTŮNĚK, 2006).

4.3.4 Postižení kloubů

Dochází k němu převážně v Severní Americe. Souvisí s ním zejména napadení bakterií rodu *Borrelia Burgdorferi sensu stricto*.

- Lymeská artritida

Jedná se o záněty kloubů, které mohou přerůst až do chronické formy (za chronickou formu se považuje zánět trvající rok a déle). Jsou silně bolestivé a omezují pohyb. U tohoto postižení často dochází k obdobím útlumu, kdy vymizí veškeré známky zánětů. Dle množství napadených kloubů se dělí na *monoartritidu* (1 kloub), *oligoartritidu* (2-4 klouby) a *polyartritidu* (5 a více kloubů). Artritida nenapadá pouze klouby, ale může napadnout i kloubní pouzdra a úpony šlach. Záněty některých šlach (především na ruce) mohou utlačit nervy, a tím způsobovat velmi prudké bolesti a parestazie (např. syndrom karpálního tunelu – zánět flexorů prstů ruky, které poté utlačují *nervus medianus*). Lymeská artritida může v extrémních případech způsobit až erozi kostí nebo chrupavek.

- Artralgie

Jedná se o postižení pohybového aparátu, které se může objevit při druhém nebo třetím stádiu boreliózy. Jde o opakovaně se vracející a migrující bolest kloubů, kostí, šlach, vazů a svalů. Způsobuje značnou únavu postižených, celkovou tělesnou slabost a může být doprovázena myalgiemi - záněty svalů (SAMUELS, RADOLF, 2010).

4.4 Diagnostika nemoci

Z výše uvedených informací o bakterii *Borrelia burgdorferi sensu lato* je zřejmé, že diagnóza lymeské boreliózy není nijak jednoduchá. V současné době neexistuje žádný test, který by spolehlivě určil, zda je člověk boreliózou nakažen nebo ne. Aby bylo vůbec možné lymeskou boreliózu u pacienta prokázat, je zapotřebí komplexního přístupu k diagnóze s kombinováním řady diagnostických metod. Naprosto nutná je úzká spolupráce různých klinických oborů. Diagnóza probíhá pomocí posouzení výskytu

klinických příznaků lymeské boreliózy (symptomy), testů krevního séra a možnosti vystavení nakaženým klíšťatům. Diagnóza lymeské boreliózy je velmi obtížná, pokud se jedná o boreliózu v pozdním stádiu. V takovém případě bývá často diagnostikována jako jiná choroba s podobnými projevy (např. roztroušená skleróza, revmatická artritida, *lupus vulgaris*, chronický únavový syndrom, Crohnova nemoc, autoimunitní nebo neurodegenerativní onemocnění). V následujících řádcích se pokusím popsat možné diagnostické metody konkrétněji.

4.4.1 Anamnéza

Při anamnéze se klade důraz na zjištění možnosti pobytu diagnostikovaného člověka v endemických oblastech výskytu borelie (a tudíž možnost kontaktu s infikovaným přenašečem) a na případné prokazatelné napadení klíštětem. Zjišťuje se, zda-li již diagnostikovaný člověk boreliózu neprodělal (pokud ano, porovnává se podobnost současných symptomů s těmi dřívějšími). Při již zahájené léčbě se posuzují dosavadní reakce organismu na léčbu (BARTŮNĚK, 2006).

4.4.2 Klinické příznaky

Zjišťuje se výskyt všech klinických příznaků lymeské boreliózy (viz kapitola Symptomy nemoci). Pokud je zjištěna *erythema migrans*, zahajuje se okamžitá léčba a to i v případě, že jsou výsledky testů krevního séra u pacienta negativní (internetové stránky o.s. BORELIOZA.CZ, 2012).

4.4.3 Přímé laboratorní metody

- Izolace bakterie *Borrelia burgdorferi sensu lato*

Diagnóza probíhá identifikací této bakterie ze vzorků, popř. klíšťat. Využívá se několik způsobů. Buď pomocí kultivace, která je ovšem velmi náročná, a proto se využívá pouze k výzkumným účelům nebo přímým důkazem ze vzorku. Dále mohou být borelie odhaleny histologickým vyšetřením (obarvení) ze vzorku napadené tkáně, který byl odebrán biopsií. Tento způsob se příliš často nepoužívá, jelikož může dojít k záměně borelie s jinou spirochétou. Možné je též využití metody Warthin-Starryho (impregnace stříbrem), kdy je využíváno k zviditelnění bakterií kyselého roztoku dusičnanu stříbrného, který se následně zredukuje pomocí vyvíjecího roztoku s hydrochlorinem. Takto obarvená

bakterie na snímku ztmavne a je zviditelněna na mnohem světlejším pozadí tkáně.

- Vyšetření mozkomíšního moku

K diagnóze tímto způsobem se přistupuje, pokud je u pacienta podezření na boreliózu napadající nervový systém. Při této diagnóze se sleduje především zvýšený počet lymfocytů, monocytů a bílkovin (albumin, globulin) a přítomnost protilátek proti borelii. Ve vzácných případech je možno spatřit přítomné spirochéty, popř. jejich zbytky (cysty, bičíky, atd.) pomocí elektronového mikroskopu. Pokud pacient podstupuje lumbální punkci, vyplatí se vesměs vyžádat si i toto specifické vyšetření.

- PCR (polymerase chain reaction)

Při této diagnostické metodě dochází k detekci známé DNA borelie, a to jak jaderné (genomové), tak plazmidové. Jako důkaz přítomnosti borelií se považuje pouze přítomnost jaderné DNA. Pokud je nalezena pouze DNA plazmidová, je možné, že se jedná o pozůstatky po již prodělané infekci (bakterie jsou totiž schopny si plazmidovou DNA předávat mezi sebou, a to i mezidruhově). Tato metoda funguje na principu replikace nukleových kyselin. Provádí se v termocykleru, což je nádoba, která umožňuje velmi rychle měnit teplotu, a je při ní využíváno bakteriální DNA polymerázy (nejčastěji tzv. Taq polymerázy – z bakterie *Thermus aquaticus*). Nejprve při ní dojde k prudkému zahřátí DNA, čímž dojde k rozrušení vodíkových můstků a rozvolnění dvoušroubovice. Následně se teplota prudce sníží, což má za následek nasednutí primerů na specifická místa v DNA, na která se váže polymeráza. Třetím krokem je změna teploty dle typu použité polymerázy, tak, aby byla optimálně aktivní. Následuje syntéza DNA. Tento postup se opakuje několikrát za sebou (cca 30-krát) tak, aby bylo možné odebrat dostatečné množství nasyntetizovaných molekul DNA pro užší analýzu. Tato diagnostická metoda se nepoužívá příliš často, jelikož u mnoha jedinců bývá výsledek falešně negativní (zvláště pokud se provádí na vzorku mozkomíšního moku nebo krve) (Schwarzová, Kost'anová et. al., 2009).

4.4.4 Nepřímé laboratorní metody

- ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

Někdy se též nazývá EIA (enzyme immunoassay). Jedná se o serologický test, který měří hladinu protilátek IgM a IgG v krevním séru (lze použít i pro mozkomíšni mok a synoviální tekutinu). Využívá se při ní reakce protilátek s příslušným enzymem (dochází ke zbarvení, jehož míra se následně měří). K chybné diagnóze při této diagnostické metodě může dojít kvůli vysoké variabilitě antigenů borelií a imunitního systému lidí. Test se provádí, pokud je podezření na boreliózu, která trvá již delší dobu, jelikož u rané boreliózy se zatím protilátky nevytváří (cca 6 týdnů). Používá se velmi často vzhledem ke své nenáročnosti, avšak bývá kombinován ještě s dalšími testy, kvůli své nedostatečné spolehlivosti (BARTŮNĚK, 2006).

- Western blot (imunoblot)

Jde o analytickou metodu, která používá k detekci protilátek gelovou elektroforézu (metoda separující proteiny dle velikostí, díky jejich odlišné pohyblivosti ve stejnosměrném elektrickém poli). Tyto proteiny (antigeny) jsou pak přeneseny na membránu, kde jsou detekovány specifickými protilátkami, pokud je nález pozitivní. Při tomto testu stejně jako při testu ELISA platí, že testování má smysl pouze, pokud je pacient již ve fázi boreliózy, kdy dochází k syntéze protiboreliových protilátek. Jednotlivé antigeny se při tomto testu označují svými molekulovými hmotnostmi, které se měří v kilodaltonech (kD). Posuzuje se jejich specifita, tzn. v tomto případě vztah ke konkrétnímu onemocnění (o.s. BORELIOZA CZ, 2012).

Test imunoblot se používá méně často než ELISA, jelikož je mnohem náročnější (finančně zhruba 4-krát), avšak bývá také mnohem přesnější. Nejčastěji se tyto testy kombinují a doplňují ještě dalšími diagnostickými metodami.

- Nepřímá imunofluorescence

Jedná se o nejméně přesnou nepřímou laboratorní diagnostickou metodu boreliózy. Protilátky IgM a IgG v krevním séru, mozkomíšním moku, popř. synoviální tekutině se při ní odhalují díky své přímé reakci s boreliemi popř. s buňkami boreliemi infikovanými. Protilátky se při této metodě navážou na

fluoreskující látku a následně se vyhodnocuje míra fluorescence testovaného vzorku (BAEHR et al., 2008).

4.5 Léčba nemoci

4.5.1 Primární léčba

Léčba lymeské boreliózy probíhá pomocí antibiotik, která přímo ničí nebo omezují původce této nemoci – bakterii *Borrelia burgdorferi sensu lato* (WIKIPEDIA, 2012). Jejich dávkování a jejich druh se značně liší případ od případu. Mezi rozhodujícími faktory hrají hlavní roli věk pacienta, stadium a typ boreliózy (s ohledem na nutnost průniku antibiotik do mozkomíšního moku při borelióze napadající nervový systém a injekčně popř. infúzí při borelióze napadající srdeční tkáň). S léčbou se začíná ihned po výskytu *erythma migrans* nebo po diagnóze této choroby jiným způsobem. Při léčbě je velmi důležité průběžně sledovat stav jater, ledvin a krve, aby se mohla při výskytu vedlejších účinků antibiotika změnit. Také je vhodné v průběhu léčby občas nechat zkontrolovat stav protiboreliových protilátek v těle pacienta. Antibiotika využívající se pro léčbu lymeské boreliózy jsou následující:

- Phenoxymethylpenicilin

Jedná se o penicilinové antibiotikum, které se používá při rané formě boreliózy a je vhodný i pro děti a těhotné ženy. Působí ve všech tkáních, ale v centrální nervové soustavě a v oku bývá jeho účinek nižší.

- Prokainbenzylpenicilin

Další penicilinové antibiotikum, které přednostně ovlivňuje místa, kde dochází k tvorbě zánětů a působí tam ve vyšších koncentracích než jinde. Není rozpustný v tukách, tudíž není schopen pronikat do buněk.

- Amoxicilin

Je penicilinové antibiotikum, které bývá při nakažení lymeskou boreliózou často používáno. Je vhodné i pro děti a těhotné ženy. Způsobuje zastavení syntézy buněčné stěny při dělení bakterií a stimuluje fagocytózu a intracelulární ničení bakterií granulocyty. Často se používá v kombinované formě s kyselinou klavulenovou, která působí jako inhibitor enzymu (beta-laktamáza), který způsobuje bakteriální resistenci vůči antibiotikům (WIKISKRIPTA, 2012).

- Ampicilin
Je širokospektrální penicilinové antibiotikum. Dnes se již příliš neužívá. Zastavuje syntézu buněčné stěny při množení bakterií. Může pronikat skrze bakteriální membránu díky přítomnosti NH₂ skupiny.
- Clarithromycin
Toto antibiotikum se používá v kombinované formě nebo pokud je pacient alergický na penicilin. Nesmí se podávat dětem do 2 let, ani těhotným ženám. Nepoužívá se příliš často.
- Ceftriaxon
Je cefalosporinové antibiotikum (poprvé izolováno z plísně *Cephalosporium*). Působí inhibičně na syntézu buněčné stěny bakterií při jejich dělení a vyvolává rozpad bakterií. Podává se intravenózně. Bývá velmi účinný při rané formě boreliózy napadající nervový systém. Jeho nevýhodou je vysoká cena a nutnost poměrně dlouhodobého užívání k efektivní léčbě. Zároveň má negativní vliv na střevní mikroflóru a na žlučovod (z velké části je vylučován žlučí, v níž může vytvořit mikrokrystalky a tím ucpat žlučovod). Využívá se ho i jako startovacího antibiotika pro déletrvající léčbu. Dle novějších studií je toto antibiotikum neúčinné při chronické formě boreliózy, při intracelulárním napadení borelií a pokud borelie tvoří cysty.
- Cefuroxim axetyl
Jedná se o cefalosporinové antibiotikum, kterého se používá při selhání léčby amoxycylinem a doxycylinem. Mimo jiné je vhodný pro těhotné ženy a pro děti. Může vyvolat řadu vedlejších účinků. Alergie na něj bývá častější než na penicilin.
- Roxithromycin
Je schopný překonat hematoencefalickou bariéru, avšak používá se méně často - spíše v kombinované léčbě.
- Azithromycin
Je širokospektrální antibiotikum, které se často používá díky snadnému podávání a vstřebatelnosti. Koncentruje se ve fagocytech, ve kterých přechází na místo infekce. V tkáních setrvává relativně dlouhou dobu ve vysoké

koncentraci. Je vhodný i pro děti a alergiky na penicilin. Používá se spíše v kombinované léčbě.

- Doxycyklin

Je tetracyklinové antibiotikum, často využívané díky své dostupnosti. Používá se i při jiných bakteriálních onemocněních, avšak při borelióze se používají silnější dávky. Není vhodný pro děti a těhotné ženy. Může způsobovat vyrážky a žaludeční potíže.

- Minocyklin

Používá se jako náhražka doxycyklinu. Je však těžko sehnatelný a poměrně drahý. Dávkuje se v menších dávkách a nezpůsobuje na rozdíl od doxycyklinu žaludeční potíže. Dle nových studií je v kombinaci s plaquenilem (antimalarikum) velmi účinný při chronické formě boreliózy s tím, že plaquenil se do léčby přidává až v jejím průběhu. Taktéž není vhodný pro těhotné ženy a pro děti (16th Consensus conference on anti-infective therapy, 2006).

Léčba lymeské boreliózy nemusí nutně probíhat pouze kauzálně (likvidací původce onemocnění), ale často se léčí též symptomaticky (zvláště pokud je tato choroba chybně diagnostikována a zaměněna za jinou nemoc s podobnými projevy). Tato léčba však postrádá smysl, dokud v těle pacienta stále působí aktivní bakterie borelie, jelikož tím dojde maximálně ke krátké remisi. Pokud není borelióza včas odhalena, může dojít i přes zahájení léčby k nevratnému poškození některých tkání napadeného organismu. U zhruba 15% nakažených, u kterých borelióza dospěla do 3. stádia (chronické), nezabírají žádná dosud známá antibiotika, a jejich zdravotní potíže přetrvávají. Toto je pravděpodobně způsobeno tím, že se jednotlivé generace borelií postupně přizpůsobují imunitnímu systému napadeného jedince a také použitým metodám léčby (dlouhodobé). (BARTŮNĚK, 2006).

4.5.2 Sekundární – podpůrná léčba

Mimo základní léčbu pomocí antibiotik se občas používá i jiných - alternativních postupů. Některé z nich jsou vyloženě škodlivé. Jiné nemají žádný účinek. Některé ale mohou zvýšit účinnost léčby antibiotiky, celkově urychlit uzdravení, popř. zlepšit fyzický stav nakaženého člověka tak, že je schopen tuto chorobu lépe snášet. Při léčbě nemoci je velmi důležité probrat alternativní postupy nejdříve s lékařem, aby nedošlo ke kontraindikaci.

Níže se pokusím popsat nejčastěji používané alternativní metody léčby lymeské boreliózy a jejich pozitivní, popř. negativní vliv, na průběh a léčbu této nemoci.

- Pohyb a zdravý životní styl

Zdravý životní styl, jak známo, dokáže zdraví ovlivnit poměrně výrazným způsobem. Jelikož spirochéty nepřežívají teploty od 40 stupňů Celsia výš, může rozumný pohybový režim značně pomoci s léčbou této choroby (při pohybu dochází ke zvýšení tělesné teploty). Během cvičení se zvyšuje hladina kyslíku v krvi (kyslík je důležitý pro řadu fyziologických pochodů, mimo jiné podporuje vylučování toxinů a stimuluje hojení) a dochází také k lepšímu prokrvení a k zlepšení funkce lymfatického systému, včetně T-lymfocytů. Pravidelné cvičení nesmí být anaerobního typu a není vhodné pro kardiaky. Je důležité pravidelně střídat dny odpočinku a aerobního cvičení.

Pro podporu léčby a pro zlepšení fyzického stavu pacienta je nutný dostatek spánku, odpočinku a pravidelný pitný režim (podporuje detoxikaci organismu od bakteriálních endotoxinů). Doporučuje se neuzívat žádných povzbuzujících prostředků (alkohol, kofein, pacient by neměl kouřit). Lymeská borelióza často velmi zasahuje do života a celkově snižuje jeho kvalitu, což se může projevit i na psychice nakaženého člověka. Proto je vhodné zařadit do podpůrné léčby i duševní hygienu.

- Doplnky stravy

Z doplňků stravy je velmi důležité se vyhnout přípravkům, které obsahují zinek, glukosaminsulfát a chitosin, jelikož tyto látky naopak podporují růst a množení borelií.

Pro podporu léčby se doporučují probiotika (z přirozených např. kefíry, přírodní jogurty). Pomáhají navrátit do původního stavu antibiotiky negativně ovlivněnou střevní mikroflóru. Kromě toho je prokázán jejich pozitivní vliv na imunitu – tvorba antibakteriálních látek, stimulace tvorby protilátek a fagocytární aktivity. Jejich užívání se doporučuje ještě měsíc po dokončení léčby antibiotiky. Koncentrovaná probiotika nesmí být užívána v krátkém časovém intervalu po požití antibiotik.

Jako další doplněk stravy bývá využíván koenzym Q10. Jedná se o přírodní antioxidant (omezení procesu oxidace pomocí regulace aktivity kyslíkových radikálů), který se vyskytuje např. v ovoci a v čajích. Značně přispívá správné tvorbě ATP v mitochondriích, z čehož vyplývá, že je důležitý pro správný energetický metabolismus. Při léčbě boreliózy je jeho dostatek důležitý, jelikož působí proti únavě, podporuje činnost imunitního systému a činnost srdce. Pro zvýšení účinnosti koenzymu Q10 je možné ho kombinovat s kyselinou alfa-lipoovou. Ta patří také mezi antioxidanty. Napomáhá obnově a činnosti dalších antioxidantů (včetně koenzymu Q10) a léčení nervů, pokud dojde k jejich poškození (neurodegenerativní vliv boreliózy).

Při neurologických potížích se dále využívá B-vitaminů, ty kromě toho, že napomáhají správné funkci nervového systému, podporují tvorbu střevní mikroflóry a mohou tak kompenzovat vedlejší účinky některých antibiotik.

Mezi další využívané doplňky stravy patří hořčík. Ten je využíván při řadě fyziologických dějů (syntéza energie, bílkovin, DNA, RNA). Je velmi důležitý pro správnou funkci svalů a nervového systému (ovlivňuje vedení vzruchu). Mimo to má i zklidňující účinky. Při borelióze pomáhá jak proti postižení nervového systému, tak při napadení svalů.

Mezi další látky mající pozitivní vliv na léčbu lymeské boreliózy patří nenasycené mastné omega-3 kyseliny. Jedná se o esenciální mastné kyseliny, které jsou obsaženy např. v olivovém a rybím oleji. Je prokázán jejich pozitivní vliv na funkci nervové soustavy (snížení únavy, zlepšení paměti a koncentrace, atd.) a na srdeční aktivitu (snižuje pravděpodobnost fatálního infarktu myokardu). Kromě toho působí pozitivně i při artróze (snižuje bolest kloubů), což napomáhá při borelióze napadající klouby.

Přípravky na klouby a kloubní chrupavky by se neměly vůbec užívat, protože je prokázáno, že naopak stimulují a přitahují bakterie borelií.

- **Imunostimulanty**

Jedná se o látky zvyšující činnost imunitního systému. Jejich použití se při nákaze lymeskou boreliózou nedoporučuje, kvůli zvýšené možnosti vzniku autoimunitního onemocnění. Pokud u nakaženého již k autoimunitním reakcím dochází, může mít užívání imunostimulantů vážné následky. Navíc tyto látky

zbytečně zatěžují imunitní systém. Pro zesílení imunity je mnohem lepší odstranit nejdříve borelie, které samy snižují aktivitu imunitního systému.

- Imunosupresiva

Používá se jich při vzniku autoimunitních reakcí organismu k dočasnému snížení aktivity imunitního systému, a tím i ochraně organismu (využívají se ale většinou pouze v kritických případech). Užití je v případě nákazy boreliózou a vzniku autoimunitních reakcí velmi nebezpečné, jelikož způsobí jen krátký relaps, během něhož naopak napomůže namnožení a rozšíření bakterií po těle, a opětovný projev choroby je pak mnohem silnější.

- Přípravky pro zmírnění neurologických poruch

Kromě již zmíněných doplňků stravy, pozitivně ovlivňujících funkci nervové soustavy, se občas využívají i jiné přípravky, které pomáhají při některých psychických projevech lymeské boreliózy (nervozita, třas, deprese, nespavost, výpadky paměti). Pro zvýšení kvality života nemocného je tedy možné využít uklidňujících přípravků, léků na spaní, apod. Tyto přípravky však na léčení nemoci nemají žádný vliv, pouze pomáhají snižovat některé její projevy na únosnou mez (BURRASCANO, 2008).

4.6 Preventivní opatření proti borelióze

Současná preventivní opatření jsou převážně zaměřena na prevenci kontaktu s přenašečem lymeské boreliózy, tedy s klíštětem, popř. krev sajícím hmyzem. V současné době neexistuje na trhu žádná ověřená a účinná vakcína proti této chorobě, ačkoli je její tvorba neustále předmětem výzkumů (BARTŮNĚK, 2006).

Aby se předešlo kontaktu s přenašečem, doporučuje se v přírodě a zvláště při pohybu v rizikových oblastech výskytu klíšťat, nosit dlouhé rukávy a dlouhé nohavice zastrčené do pevných bot. Klíšťata se nejčastěji vyskytují v porostech na okrajích lesů (zvláště listnatých) a křovinách. Pro ztížení možnosti zachycení klíšťat se doporučuje nosit oděv z hladkého materiálu, pokud možno světlé barvy. Na trhu jsou k dostání i různé ochranné návleky, které snižují možnost přenosu nemoci klíšťat (vylučují látku, která snižuje orientaci klíšťat a působí na ně odpudivě). Před návštěvou přírody je vhodné oblečení ošetřit repelentními přípravky, jak proti klíšťatům, tak proti krev sajícímu hmyzu. Velmi se osvědčily repelentní přípravky s účinnou látkou DEET (diethyltoluamid), která má ovšem

poměrně krátkou dobu účinnosti, a proto je třeba použít repelent po určité době znovu. DEET narušuje identifikaci hostitele klíšťat a některých druhů hmyzu (podle teploty, pachu, a různých vylučovaných látek) a činí tak uživatele repelentu s koncentrovaným obsahem DEETu pro tyto živočichy „neviditelným“ (ČECHOVÁ, 2009). Repelentní účinky mají i některé impregnace. Při používání repelentů je třeba dávat pozor na přítomnost domácích mazlíčků, jelikož pro některé z nich jsou látky v těchto sprejích a mastech jedovaté. Přírozené repelentní účinky mají z přírodních látek např. eukalyptový olej, citronelový olej, mentol, kafr a další (TLUČHOŘOVÁ, 2010).

Pokud již dojde k přisátí klíštěte, dbáme na jeho správné, a co nejrychlejší, odstranění. Nežádoucí je používání krémů, olejů a mastí, jelikož před udušením klíště do hostitele vypustí obsah svých střev a slin. Klíšťata se zásadně nevytahují holou rukou, ale používá se rukavic a háčku na klíšťata. Použití pinzety a holých rukou se nedoporučuje, protože může dojít k rozmáčknutí klíštěte a kontaktu s infekčním obsahem střev a slin (borelie mohou do těla pronikat i kůží), popř. k vypuštění obsahu střeva a slin do těla hostitele těsně před smrtí. Po vytažení je nutné napadené místo důkladně vydesinfikovat. Na preventivní podání antibiotik po přisátí panují různé názory (internetové stránky Pozor klíště, 2012).

4.7 Epidemiologie boreliózy

4.7.1 Borelióza ve světě

Jak jsem se již zmiňoval, borelie jsou bakterie rozšířené převážně v mírném pásu severní polokoule, avšak jejich výskyt byl zaznamenán i na polokouli jižní (zjištěné protiboreliové protilátky v populaci a nálezy známých i dosud nepopsaných druhů borelií).

V zemích severní polokoule je borelie nejvíce rozšířena na severovýchodním pobřeží USA (státy: Massachusetts, Connecticut, New Jersey, Maryland, Delaware, Rhode Island, východní Pennsylvanie, jihovýchod státu New York, jižní Maine a jižní New Hampshire), ve vnitrozemí USA pak v hraniční oblasti mezi státy Minnesota a Wisconsin (CDC, 2007). V kontinentu Severní Ameriky se dále vyskytuje zvýšený počet borelií v Kanadě, na malém území provincie Ontario (JOHNSON, 2005), vzhledem k postupně se měnícímu klimatu bylo zaznamenáno šíření klíšťat schopných hostit borelie i dále na sever této provincie, směrem na východ pak do oblasti jižního Quebecu, na jihozápad Nového Skotska. Nejvýchodnější případy nákazy byly zaznamenány až na Newfoundlandu.

Směrem na západ od Ontaria se klíšťata rozšířila do Manitoby a Britské Kolumbie. Bakterie *Borrelia burgdorferi sensu lato* je rozšířená po celé Evropě. Nejvyšší prevalence populace klíšťat borelií je v Rakousku a Slovinsku. V jižních částech Evropy počet nakažených klíšťat poměrně prudce klesá (WIKIPEDIA, 2012). V Asii je borelie nejvíce rozšířena v Japonsku, severozápadní Číně, v Nepálu, Thajsku a v nejvýchodnější části Ruska. Izolována byla také v Mongolsku (MASUZAVA, 2004).

Na jižní polokouli byl výskyt borelií zaručeně prokázán v severní Africe (Maroko, Egypt, Tunis, Alžír). V subsaharských zemích Afriky nebyl výskyt lymeské boreliózy potvrzen, ačkoliv některé zprávy naznačují, že by se tato choroba mohla vyskytovat i zde (FIVAZ, PETNEY, 1989). V Jižní Americe jsou klíšťata infikovaná boreliemi značně rozšířená v Brazílii, ačkoliv přesný druh bakterie zatím nebyl popsán. V Bolívii a Columbii byl prokázán výskyt protiboreliových protilátek v lidské populaci, tudíž se předpokládá, že borelie se vyskytují i zde (MANTOVANI, COSTA, GAUDITANO, et al, 2007). V Austrálii byla borelióza až donedávna popisována jako „syndrom podobný lymeské nemoci“, popř. se poukazovalo na to, že nakažení byli infikováni ještě před přicestováním do této země. V roce 1991 ovšem byla prokázána možná afinita borelií k australským klíšťatům, a tím pádem i možnost nákazy lymeskou boreliózou. Borelie v Austrálii nejčastěji napadají nervovou soustavu (MAYNE, 2011).

4.7.2 Borelióza v České republice

V České republice patří onemocnění lymeskou boreliózou k nemocem s poměrně častým výskytem. Historicky nejvyšší dokumentovaný výskyt onemocnění byl v roce 1995 (6302 nahlášených případů). Přímou souvisel se zvýšeným výskytem klíšťat. Během posledních 10 let bývá počet nahlášených případů zhruba konstantní (okolo 3500), s občasnými vzestupnými výkyvy pohybujícími se zhruba v rozmezí od 4200 do 4500 (podle Státního zdravotního ústavu, 2012). Posledních 30 let, kdy se borelióze v České republice věnuje vyšší pozornost, se statistiky o geografickém rozšíření lymeské boreliózy průběžně kompletují. Pro získání obrazu o rozšíření boreliózy bych zde uvedl dvě statistiky (a jedno rozšíření). První statistika se týká výskytu lymeské boreliózy v letech 1993-2004 a druhá v letech 2006-2010 (nedávno rozšířena o rok 2011). Při porovnání obou je patrné, že došlo k mírným změnám v rozšíření borelií. Oblasti s nejprevalentnějšími populacemi klíšťat se

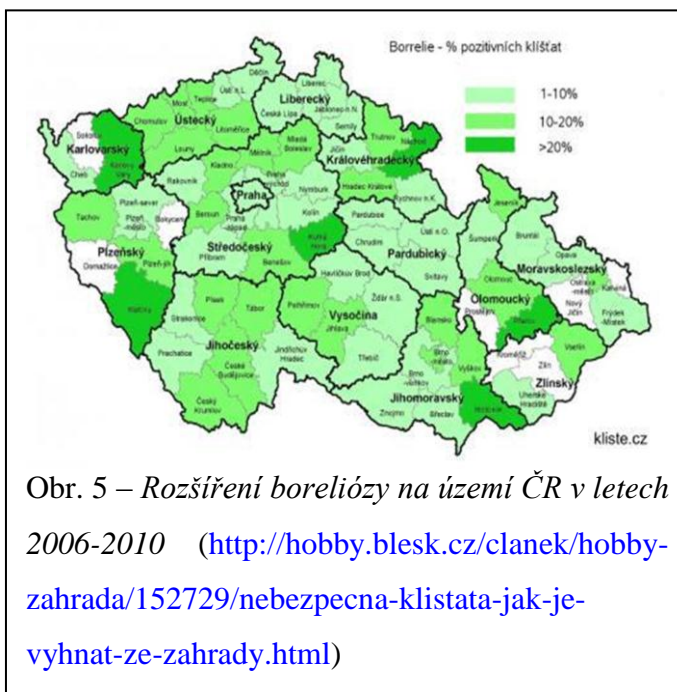
však příliš nezměnily. Z těchto statistických údajů lze vyčíst i změny v rozšíření borelií, které se v průběhu času na území České republiky udály.

- Statistika z let 1993-2004

Okres Frýdek-Místek je jednoznačně oblastí s nejvyšším výskytem borelií. Celorepublikový průměr převyšuje dokonce několikanásobně. Další výraznou endemickou oblastí je okres Příbram. K méně výrazným, avšak stále v republikovém měřítku poměrně silným oblastem výskytu boreliózy, patří okresy Mladá Boleslav, Sokolov, Děčín, Písek, Klatovy, Bruntál, Olomouc a Přerov (BARTŮNĚK, 2006).

- Statistika z let 2006-2010 (viz obr. 5)

Dochází k několika změnám v endemických oblastech výskytu nakažených klíšťat. Asi největším rozdílem oproti minulé statistice je změna hyperendemické oblasti okresu Frýdek-Místek. Ten nyní patří k průměrným až mírně podprůměrným oblastem



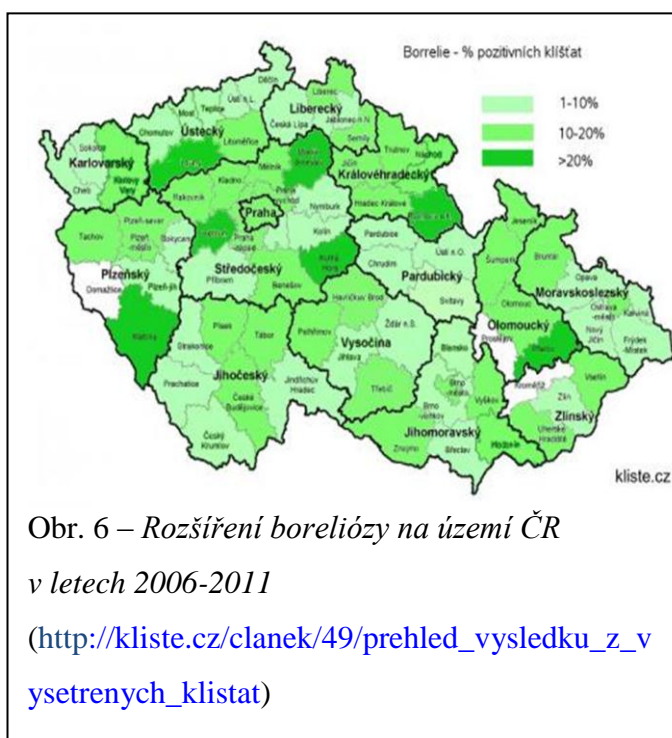
Obr. 5 – Rozšíření boreliózy na území ČR v letech 2006-2010 (<http://hobby.blesk.cz/clanek/hobby-zahrada/152729/nebezpecna-klisata-jak-je-vyhnat-ze-zahrady.html>)

výskytu borelií. K výraznějším změnám nedošlo jen u dvou dříve endemicky silných okresů – Klatovy a Přerov. U většiny ostatních okresů došlo k celkovému snížení výskytu borelií. K mírnému zvýšení výskytu došlo v okrese Kutná Hora, k výraznějšímu pak v okrese Náchod a Hodonín. V okrese Sokolov došlo k pravděpodobnému rozsáhlejšímu přesunu klíšťat do sousedního okresu Karlovy Vary (KLISTE.CZ, 2011).

- Rozšířená statistika z let 2006-2010 - o rok 2011 (viz obr.6)

Stále stejně silnými endemickými oblastmi zůstávají okresy Kutná Hora, Klatovy a Přešov. K snížení většího výskytu došlo v okrese Karlovy Vary, k opětovnému snížení výskytu pak v okresech Náchod a Hodonín. K zvýšení došlo v okresech Louny, Beroun a Rychnov

nad Kněžnou. K opětovnému navýšení pak došlo v okrese Mladá Boleslav (KLISTE.CZ, 2012).



Obr. 6 – Rozšíření boreliózy na území ČR v letech 2006-2011

(http://kliste.cz/clanek/49/prehled_vysledku_z_vysetrenych_klistat)

5 Závěr

Na závěr bych chtěl shrnout fakta, jimiž se zabývaly jednotlivé části této práce.

V části týkající se historie jsem nastínil dosud známé významné body v dějinách lymeské boreliózy, včetně objevení jejího původce, vzniku jejího názvu a několika historicky významných mezníků.

V následující části je popsán samotný původce této choroby – bakterie *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Popis je všeobecný - týká se celé mikrobiologie této bakterie, od její stavby, přes metabolismus, množení a pohyb, až po metodu přenosu bakterie. Zabývá se způsoby, jakými na tuto bakterii reaguje napadený organismus, a metodami, kterými se vůči imunitním reakcím borelie brání a snaží se přetrvávat v něm.

Třetí část této práce je věnována podrobněji onemocnění lymeskou boreliózou. Je v ní vysvětlen možný průběh nemoci včetně rozdělení nákazy do několika stádií. Jsou zde podrobně popsány jednotlivé symptomy, které se mohou u nakažených lidí projevit. Jsou zde vysvětleny diagnostické metody, kterými se zjišťuje, zda je člověk boreliózou nakažen. Nachází se zde popis antibiotik, kterými se v současné době lymeská borelióza léčí, včetně jejich rizik a vedlejších účinků. Navíc jsou v této části práce uvedena i doporučení metod podpůrné léčby boreliózy, které by měly vést buď k urychlení léčby této nemoci, nebo k zmírnění jejích příznaků. Dále tato část obsahuje kapitola věnovanou prevenci nakažení lymeskou boreliózou, a dalších onemocnění přenášených klíšťaty a hmyzem. Obsahuje doporučení ohledně použití ochranných prostředků a návod na správné odstranění již přisátého klíštěte s co největším snížením rizika přenosu infekce. Poslední kapitola této části je věnována rozšíření lymeské boreliózy ve světě, a v České republice. Podrobně jsou popsány rizikové oblasti výskytu nákazy ve více promořených a méně promořených částech naší planety. Zvláštní pozornost je věnovaná výskytu boreliózy v České republice, a to jak v nedávné minulosti, tak v současnosti. Popsány jsou vzestupné a sestupné tendence výskytu této choroby, z kterých lze získat představu o budoucím možném vývoji situace u nás.

6 Seznam použité literatury a informačních zdrojů

1. Baehr, R. et al. *Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose*. Deutschland. 2008 [Cit. 25.3. 2012]. Dostupné z <http://www.naturheilpraxis-hollmann.de/Borreliose.pdf>.
2. Bartůněk, P. a kolektiv. *Lymeská Borelióza*. Grada. Praha. 2006. ISNB-80-247-1543-0.
3. Burrascano, J.J. Jr. *Diagnostic hints and treatment guidelines for lyme and other tick borne illnesses*. 2008 [Cit. 2.4. 2012]. Dostupné z http://ilads.org/lyme_disease/B_guidelines_12_17_08.pdf.
4. Bednář, M. a kolektiv. *Lékařská mikrobiologie*. Praha. Marvil. 1996. ISBN 80-238-0297-6
5. CDC (Center for Disease Control). *Morbidity and mortality weekly report – Lyme disease – Unites States 2003-2005*. USA. 2007 [Cit. 6.4. 2012]. Dostupné z <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5623.pdf>
6. Embers, E.M. et al. *Survival strategies of Borrelia burgdorferi, the etiologic agent of Lyme disease*. 2004 [Cit. 30.3. 2012]. Dostupné z <http://www.lymepa.org/03%20Survival%20strategies%20of%20Borrelia%20burgdorferi.pdf>
7. Fraser, M.C et al., *Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete Borrelia burgdorferi*. USA. Nature. 1997 [Cit. 25.3. 2012]. Dostupné na <http://bioinformatics.igm.jhmi.edu/salzberg/docs/BorreliaGenomePaperReprint.pdf>
8. Fivaz, B.H, Petney, T.N. *Lyme disease--a new disease in southern Africa?* Grahams Town. South Africa. 1989 [Cit. 1.4. 2012]. Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2699499>
9. Gray, J. S., Kahl, O., Lane, R.S., Stanek, G. *Lyme borreliosis – biology, epidemiology and control*. United Kingdom. Cromwell Press. 2002. ISBN 0-85199-632-9
10. Johnson, Lorraine. *Borrelia burgdorferi – fact sheet*. 2005 [Cit. 10.4. 2012]. Dostupný z <http://www.lymedisease.org/pdf/Bbfacts.pdf>
11. Kayser, H. F. et al. *Medical mikrobiologie*. Stuttgart, New York. Thieme. 2005.

12. Kliste.cz [online]. *Přehled klíšťat vyšetřených týmem Dr. Buryškové v laboratoři v letech 2006-2011*. Aktualizováno 23.3.2012 [Cit. 31.3. 2012]. Dostupné z http://kliste.cz/clanek/43/mapa_vyskytu_infikovanych_klistat_v_cr
13. Kliste.cz [online]. *Přehled klíšťat vyšetřených v laboratoři v letech 2006-2010*. [Cit. 31.3. 2012] Dostupné z <http://hobby.blesk.cz/clanek/hobby-zahrada/152729/nebezpecna-klistata-jak-je-vyhnat-ze-zahrady.html>
14. Mantovani, E. et al. *Description of Lyme disease-like syndrome in Brazil. Is it a new tick borne disease or Lyme disease variation?* Brasil. 2007 [Cit. 7.4. 2012]. Dostupné z http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2007000400002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
15. Masuzawa, T. *Terrestrial distribution of the lyme borreliosis agent Borrelia burgdorferi sensu lato in East Asia*. Shizuoka. Japan. 2004 [Cit. 14.4. 2012]. Dostupné z <http://www.nih.go.jp/niid/JJID/57/229.pdf>
16. Mayne, J.P. *Emerging incidence of Lyme borreliosis, babesiosis, bartonellosis, and granulocytic ehrlichiosis in Australia*. Bethesda. USA. 2011 [Cit. 15.4. 2012]. Dostupné z <http://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=11638>
17. Čechová, L.. *Ochrana před klíšťaty a obtížným hmyzem*. Praktické lékařství. 2009 [Cit. 4.4. 2012]. Dostupné z <http://www.solen.cz/pdfs/lek/2009/04/08.pdf>
18. Křupka, M. et al. *Lymská borelióza – biologie, patogeneze, diagnostika a léčba*. 2009 [Cit. 30.3. 2012]. Dostupné z http://www.solen.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=3847&magazine_id=11
19. Tluchořová, D. *Repelenty*. Internetové stránky České lékárnické komory. 2010 [Cit. 31.3. 2012]. Dostupné z <http://www.lekarnici.cz/getattachment/Pro-verejnost/PORADENSTVI---KONZULTACE-%281%29/PORADENSTVI---KONZULTACE-%282%29/Repelenty/repelenty.pdf.aspx>
20. Microbewiki [online] *Cell structure and metabolism, Genome structure*. Naposledy upraveno 4.7.2011 [Cit. 11.4. 2012]. Dostupné z http://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Borrelia_burgdorferi

21. Mursic, P.V. et al., *Lyme disease – studies on the cystic forms of borrelia burgdorferi*. Infection Vol. 24 No. 3, p.222. 1996 [Cit. 3.4. 2012]. Dostupný z <http://www.lymeinfo.net/medical/LDCysts.pdf>
22. Občanské sdružení Borelióza CZ [online] *Léčba Lymské boreliózy*. [Cit. 28.3. 2012] Dostupné na http://www.borelioza.cz/cs/lecba_boreliozy/
23. Pozorkliste.cz [online]. *Jak správně odstranit klíště*. [Cit. 30.3. 2012] Dostupné z <http://www.pozorkliste.cz/text-jak-spravne-odstranit-kliste>
24. Rosypal, S.. *Bakteriologie a virologie*. Praha. Scientia. 1994. ISBN 80-85827-16-6
25. Samuels, D.S. a Radolf, J.D. *Borrelia – Molecular biology, host interaction and pathogenesis*. Norfolk. United Kingdom. Caister Academic Press. 2010. ISBN -978-1-904455-58-5
26. Schwarzová, K. et al. *Důkaz spirochét Borrelia burgdorferi u pacientů s včasnou diseminovanou formou Lymeské boreliózy*. Cent Eur J Public Health. 2009 [Cit. 7.4. 2012]. Dostupné z <http://www.borelioza.cz/download/?filename=ce4ba43c5d1ba95b5165618d79c890be.pdf>
27. Státní zdravotní ústav ČR [online]. *Hlášený výskyt vybraných infekčních nemocí v České republice v Epidatu v letech 2002-2011, na 100 000 obyvatel*. [Cit. 8.4. 2012] Dostupné z <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-1998-2007-relativne>
28. Vanderhoor-Forschner, K. *Everything you need to know about Lyme disease*. John Wiley a Sons, Inc. Hoboken. New Jersey. 1997. ISBN 0-471-40793-3
29. 16th Consensus conference on anti-infective therapy. *Lyme borreliosis: diagnosis, treatment and prevention*. Paris. 2006 [Cit. 1.4. 2012]. Dostupné z http://www.infectiologie.com/site/medias/english/Lyme_shorttext-2006.pdf
30. Wikipedia, the free encyclopedia [online] *Lyme disease*. Naposledy upraveno 7.4.2012 [Cit. 25.3. 2012]. Dostupné z http://en.wikipedia.org/wiki/Lyme_disease
31. Wikipedia, the free encyclopedia [online] *Lyme disease microbiology*. Naposledy upraveno 7.3.2012 [Cit. 26.3. 2012]. Dostupné z http://en.wikipedia.org/wiki/Lyme_disease

32. Wikipedia, the free encyclopedia [online]. *Antibiotikum*. Naposledy upraveno 9.3.2012 [Cit. 7.4. 2012]. Dostupné z http://en.wikipedia.org/wiki/Lyme_disease_microbiology
33. Wikiskripta [online]. *Antibiotika*. Poslední úprava 28.11. 2011 [Cit. 7.4.2012]. Dostupné z <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Antibiotika>

7 Příloha

Výčet antigenů posuzovaných při Western-Blot testu a jejich specifita (*Občanské sdružení Borelióza CZ [online]. Seznam možných antigenů ve Western blot testu a jejich význam. [27.3.2012] Dostupné z*

http://www.borelioza.cz/cs/test_western_blot/?)

- 14 kD - pravděpodobně specifický, vnitřní protein bičků
- 17 kD - specifický (DbpA)
- 18 kD - povrchová bílkovina (OspF), pravděpodobně specifická, zejména v časných fázích infekce
- 19 kD - povrchová bílkovina (OspE), při časně infekci deaktivuje komplement a umožní obejít buněčnou imunitu
- 20 kD - nově objevený protein receptoru pro decorin, pomocí něj se borelie vážou na kolagen
- 21-25 kD (nejčastěji se uvádí 25kD) - povrchová bílkovina OspC, vysoce specifická, borelie ji začnou vytvářet na svém povrchu okamžitě po vniknutí do lidského těla, aby se tak bránily před útokem imunitního systému. Protilátky proti OspC jsou proto často považovány za známku časně infekce, tvoří se zejména v IgM.
- 28, 29 - povrchová bílkovina OspD, hraje roli v přežívání borelií uvnitř hostitelských buněk a je spojována s možnou produkcí exotoxinu, jedu podobného botulinu (není zcela prokázáno, že borelie skutečně tento exotoxin produkuje)
- 30kD - málo prozkoumaný, mohl by patřit do komplexu OspA
- 31 kD - povrchová bílkovina OspA, vysoce specifická, tvoří se až při déletrvajících infekci
- 32 kD - pravděpodobně patří do komplexu OspA, některými laboratořemi je ale považován za nespecifický
- 34 kD - povrchová bílkovina OspB, vysoce specifická
- 35 kD - patří pravděpodobně do komplexu OspB, dle některých zdrojů společně s 36 kD
- 36,37 kD - pravděpodobně nespecifické, ale při nálezu dalšího antigenu podporuje pozitivní výsledek testu

- 39 kD (Bmp A) - vysoce specifický, často se vyskytuje při časně infekci společně s OspC, v IgM
- 41 kD - vnější protein bičků, bílkovina společná pro všechny bičkaté bakterie (treponemy, leptospiry), samotný nález není přímým potvrzením boreliové infekce, ale je nejčastějším nacházeným antigenem
- 43 kD - nespecifický
- 45 kD - bílkovina tepelného šoku (heat shock protein, hsp)
- 47,48 kD - pravděpodobně specifické, málo prozkoumané
- 50, 55 kD - nespecifický
- 57 kD - nespecifický
- 58 kD - bílkovina tepelného šoku, nespecifický
- 59 kD - bílkovina tepelného šoku, nespecifický
- 60 kD - nespecifický
- 62-72 kD - bílkoviny tepelného šoku, z nich 66kD je velmi často nalezený při borelióze, i když osamoceně nejsou specifické, nález více těchto antigenů ukazuje na chronickou infekci
- 73,75 kD - bílkoviny tepelného šoku, nespecifické
- 83 kD - vysoce specifický, genetický materiál membránových vesikul, stejně jako
- 93 kD - oba tyto antigeny jsou označovány také jako p100, protilátky proti němu jsou velice typické pro pozdní, chronickou infekci (p100 je oficiálně označený jako "marker 3. stadia boreliózy"), zejména pro neuroboreliózu, borelie nalezené v mozkomíšním moku při chronické neuroborelióze mají na povrchu silnou vrstvu tohoto antigenu
- VlsE - směsný antigen, který vytvářejí borelie pouze v lidském těle, vysoce specifický, nepochybné potvrzení infekce
- další, méně používané ale vysoce specifické z této skupiny jsou BBA36, BBO323, Crasp3 a pG, označované také jako iv1-iv4
- v některých nových setech western blot testů je možno najít také protilátky proti povrchovým lipidům borelií