

# Stawowa postać boreliozy – obraz kliniczny i leczenie

## *Lyme arthritis – symptoms and treatment*

Jolanta Parada-Turska

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

**Słowa kluczowe:** borelioza z Lyme, *Borrelia burgdorferi*, zapalenie stawów.

**Key words:** Lyme borreliosis, *Borrelia burgdorferi*, arthritis.

### Streszczenie

Borelioza z Lyme jest przewlekłą, wieloukładową chorobą zapalną wywołaną przez krętki z gatunku *Borrelia*. Jednym z częstych objawów klinicznych boreliozy jest zajęcie układu kostno-stawowego, a głównym czynnikiem etiologicznym w tej postaci choroby jest krętek *Borrelia burgdorferi*. Objawy reumatologiczne cechuje różnorodna, często niecharakterystyczna symptomatologia i różnie nasilony przebieg. Mogą one przybierać postać od niewielkich, przemijających dolegliwości bólowych ze strony układu kostno-stawowo-mięśniowego, przez objawy ostrego zapalenia stawów z wysiękiem, aż po rzadko występujące postaci przewlekłego zapalenia stawów z destrukcją kostno-stawową (ok. 10% przypadków). Rozpoznanie boreliozowego zapalenia stawów zazwyczaj nie jest łatwe i powinno się opierać na obrazie klinicznym, uzupełnionym szczegółowym wywiadem i badaniami immunoserologicznymi. Rokowanie odległe u większości chorych jest dobre, ponieważ zastosowanie antybiotyków, niezależnie od stadium zakażenia, prowadzi do ustąpienia zapalenia stawów.

### Summary

Lyme borreliosis is a chronic, multisystemic inflammatory disease caused by the tick-borne spirochete *Borrelia*. The musculoskeletal system is often affected during the disease and *Borrelia burgdorferi* is a pathogen. Rheumatological symptoms often vary, with a wide spectrum of often non-characteristic features. They include mild, transient pain in the musculoskeletal system, acute arthritis with articular exudate and chronic destructive arthritis, which, however, is not very common (about 10%). In general, diagnosis of Lyme arthritis is difficult and is based on clinical symptoms of arthritis in combination with clinical history and immunoserological tests. In most patients prognosis is good due to high effectiveness of the antibiotic therapy.

### Wstęp

Borelioza jest chorobą wywołaną przez Gram-ujemne bakterie *Borrelia burgdorferi*, należące do rodziny krętków, przenoszone przez kleszcze z rodzaju *Ixodes*. Jest to przewlekła, wieloukładowa choroba zapalna, której objawy kliniczne są następstwem bezpośredniego działania krętka lub jego antygenów oraz reakcji immunologicznych typu komórkowego i humoralnego [1]. Borelioza charakteryzuje się dużą różnorodnością i zmiennością objawów klinicznych, a na jej obraz składa się zespół objawów dermatologicznych, neurologicznych, kardiologicznych, a także reumatologicznych.

Z epidemiologicznego punktu widzenia objawy reumatologiczne, w tym zapalenie stawów określane bore-

liozowym zapaleniem stawów, częściej występują w Stanach Zjednoczonych niż w Europie [2, 3]. W Stanach Zjednoczonych jedynym czynnikiem przyczynowym są krętki *Borrelia burgdorferi sensu stricto* [2–6]. W Europie, w tym w Polsce, poza *Borrelia burgdorferi sensu stricto* patogenne są też *Borrelia garinii* i *Borrelia afzelii* wykazujące predyspozycję do wywoływania odpowiednio objawów neurologicznych i dermatologicznych [2, 3, 5, 7]. W pierwszych badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych przemijające objawy zapalenia jednego lub wielu stawów stwierdzono u ok. 60% nieleczonych chorych z rumieniem wędrującym [8, 9]. Późniejsze obserwacje (przeprowadzone w latach 2001–2002) wykazały objawy zapalenia stawów u ok. 33% pacjentów z boreliozą [10], co może być wyni-

---

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Jolanta Parada-Turska, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej UM, ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 742 45 15, e-mail: jolanta.turska@am.lublin.pl

kiem wcześniejszego diagnozowania i leczenia choroby. W Europie zapalenie stawów u chorych występuje rzadziej (u 3–15% chorych) [11–13].

## Patogeneza boreliozowego zapalenia stawów

Patomechanizm zmian biorących udział w rozwoju zapalenia stawów w przebiegu boreliozy dotychczas nie został do końca wyjaśniony. W okresie początkowym dochodzi do penetracji inwazyjnych krętków *Borrelia burgdorferi* drogą krwi z miejsca ich inokulacji, czyli ze skóry, zarówno do płynu stawowego, jak i do błony maziowej stawów. Bakteryjne zapalenie stawów może wystąpić wcześniej po zakażeniu, nawet po kilku dniach. W tym wczesnym okresie zapalenia stawów w wyniku wzajemnego oddziaływania pomiędzy krętkiem a makrofagami i komórkami śródbłonka za pośrednictwem cząstek adhezyjnych dochodzi do nacieczenia ogniska zapalnego granulocytami obojętnochłonnymi [13]. W patogenezie boreliozowego zapalenia stawów bardzo istotną rolę odgrywają lipoproteiny otoczkowe (Osp) krętka, które inicjują proces zapalny poprzez wbudowywanie się do receptora (*Toll-like receptor*) na makrofagach i stymulację wydzielania chemokin oraz cytokin prozapalnych. Stwierdzono, że istnieje molekularne podobieństwo między antygenem HLA-DR4 i DRB1\*0401 a silnie immunogennym epitopem białka powierzchniowego Osp-A [14, 15].

W przebiegu zapalenia stawów dochodzi też do pobudzenia fibroblastów do produkcji cytokin, chemokin, metaloproteaz i białek adhezyjnych [16]. Profil wytwarzanych cytokin wskazuje na przewagę odpowiedzi Th1 z uwalnianiem czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), interleukiny 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) i interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) [13, 17]. Ponadto w przypadkach boreliozowego zapalenia stawów stwierdzono duże stężenia IL-6, IL-12, IL-15, IL-17 i IL-18 [13, 17, 18]. W późniejszym okresie zapalenia stawów komórki naciekające staw wytwarzają m.in. reaktywne formy tlenu, produkty peroksydacji lipidów, eikozanoidy [13, 19]. W patogenezie krętkowego zapalenia stawów istotną rolę mogą odgrywać kompleksy immunologiczne krążące we krwi i występujące w płynie stawowym [20].

Przewlekłe zapalenie stawów odporne na antybiotykoterapię może być następstwem przetrwałego w stawie zakażenia krętkami *Borrelia* lub rozwijających się poinfekcyjnych reakcji autoimmunologicznych [21]. Do tej postaci zapalenia stawów predysponuje występowanie antygenów zgodności tkankowej HLA-DR4 (allele HLA DRB1\*0401, 0404, 0405, 0101 i 0102) oraz HLA-DR2 [2, 22, 23].

Zmiany histopatologiczne błony maziowej stawów oraz zaburzenia immunologiczne występujące w przebiegu boreliozowego zapalenia stawów przypominają reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Ziarnina ma charakter zapalny, wykazuje obecność rozlanych nacieków zapalnych

w stawach złożonych głównie z limfocytów T i plazmacytów, przerost kosmków, tworzenie nowych naczyń krwionośnych (neangiogeneza), a także odkładanie włókniaka [13].

## Objawy ze strony narządu ruchu

Objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego mogą wystąpić w różnym czasie od początku zakażenia, po kilku dniach, a nawet po kilku latach, i mogą przybierać różną postać, od krótkotrwałych epizodów bólów stawowych, okołostawowych lub mięśniowych, przez epizody przemijających pełnoobjawowych zapaleń stawów, do rzadkich przypadków przewlekłego zapalenia błony maziowej [8]. W przebiegu boreliozy rzadziej obserwuje się zapalenie ścięgien (*tendinitis*), *dactylitis*, zapalenie mięśni oraz podostre zapalenie kości i szpiku kostnego [2, 24]. Już w okresie zakażenia zlokalizowanego, w którym najbardziej charakterystycznym objawem jest rumień wędrujący, często występują łagodne lub umiarkowane bóle kostno-stawowo-mięśniowe, towarzyszące innym objawom rzekomogrypowym [2, 8, 25, 26]. Ustępują one zwykle samoistnie i nie mają związku z późniejszym ujawnieniem się zapalenia stawów. Objawy stawowe najczęściej występują w okresie zakażenia rozsianego, które trwa od kilku dni do 10–12 miesięcy. W tym okresie chorzy zgłaszają krótko trwające, wędrujące bóle stawowo-kostne i mięśniowe oraz okolicy ścięgien i przyczepów ścięgniastych, które cechuje tendencja do nawrotów i zmienna, czasem trudna do określenia lokalizacja.

Zajęcie stawów ujawnia się najczęściej po 6 miesiącach (od 2 tygodni do 2 lat) od wystąpienia pierwszych objawów boreliozy, wg różnych autorów u 20–60% nieleczonych pacjentów [27, 28]. Klinicznie przybiera postać krótkich, nawracających epizodów bólu i obrzęku zazwyczaj jednego, rzadziej kilku stawów [28]. Dolegliwości te często są asymetryczne, niezbyt nasilone, najczęściej dotyczą stawów kończyn. Po kilku tygodniach trwania mogą ustępować samoistnie lub rozwinąć się w pełnoobjawowe ostre zapalenie stawów.

Ostre zapalenie stawów jest jednym z częstszych objawów klinicznych boreliozy; dotyczy ok. 50–60% nieleczonych chorych i ok. 30% leczonych [2, 8, 13, 29]. Występuje zazwyczaj u dzieci i osób młodych, chociaż jego objawy obserwuje się też u ludzi starszych [10, 13]. Zwykle rozwija się w czasie od kilku tygodni do kilku miesięcy od początku zakażenia [8, 13]. Jego typowe objawy to ból, obrzęk, czasem duży wysięk w stawie, wzmożone ucieplenie, ale zwykle bez wyraźnego zaczerwienienia okolicy stawu [9]. Zapalenie stawów cechuje zmienny przebieg, utrzymuje się ono zazwyczaj kilka tygodni (czasem kilka godzin, dni, niekiedy kilka miesięcy). Najczęściej procesem zapalnym zajęty jest jeden staw, rzadziej 2–3 stawy [2, 8]. Zwykle proces zapalny dotyczy dużych stawów kończyn dolnych [8, 25]. Najczęściej zajęte są stawy kolanowe (63%),

czasem z torbielą dołu podkolanowego, która wykazuje skłonność do pęknięcia [8, 28]. Dość często zajęte są też inne stawy kończyn górnych i dolnych, w tym łokciowe, skokowe, barkowe i nadgarstkowe [8, 25]. Rzadziej proces zapalny lokalizuje się w stawach skroniowo-żuchwowych, paluchów, drobnych stawach rąk i stóp [8, 25]. Bardzo rzadko zajęte są stawy biodrowe [8]. Zapalenie stawów w przebiegu boreliozy ma charakter asymetryczny i nawrotowy. Nawroty zapalenia stawów występują nieregularnie, mogą być wielokrotne, przerywane długotrwałymi okresami całkowitych remisji [28]. Ostre zapalenie stawów zazwyczaj nie prowadzi do ich destrukcji. Czasem towarzyszy mu uczucie zmęczenia, rzadko niewielka sztywność poranna. U ok. 10% pacjentów zapalenie stawów nie ustępuje i przechodzi w postać przewlekłą [30].

Przewlekłe zapalenie stawów można rozpoznać w przypadku, gdy objawy zapalenia stawów o tej samej lokalizacji utrzymują się przynajmniej przez rok [30]. Najczęściej dotyczy stawów kolanowych. Może doprowadzić do rozwoju zmian destrukcyjnych w stawie, ale tylko sporadycznie zmiany prowadzą do trwałego uszkodzenia i unieruchomienia stawu [25]. Przewlekłe zapalenie stawów bardzo rzadko przybiera postać zapalenia wielostawowego przebiegającego ze zwężeniem szpar stawowych oraz obecnością nadżerek, naśladując obraz RZS [28].

## Rozpoznanie boreliozowego zapalenia stawów

Borelioza z uwagi na duży polimorfizm objawów klinicznych, podobieństwo do wielu chorób, m.in. zakaźnych, neurologicznych, reumatologicznych, oraz często niejednoznaczne wyniki badań serologicznych jest chorobą, która stwarza wiele trudności diagnostycznych. W każdym przypadku występowania objawów ze strony układu kostno-stawowego, których przyczyny nie udaje się jednoznacznie ustalić, należy wziąć pod uwagę możliwość zakażenia krętkami *Borrelia*. Bardzo istotne znaczenie w rozpoznaniu boreliozy ma prawidłowo zebrany wywiad epidemiologiczny i zawodowy, badanie fizykalne oraz badania serologiczne. Należy pytać pacjentów o miejsce zamieszkania, rodzaj wykonywanej pracy, incydent ukłucia przez kleszcza, pobyty w pobliżu kompleksów leśnych. W przebiegu boreliozy z zajęciem układu ruchu nie ma charakterystycznych odchyień w wynikach badań laboratoryjnych. Czasem obserwowany jest niewielki wzrost wskaźników ostrej fazy, nieznaczna leukocytoza, zwiększenie stężenia aminotransferaz, immunoglobulin klasy IgM, obecność krioglobulin i krążących kompleksów immunologicznych [20, 28]. Czynniki reumatoidalne jest zwykle nieobecny lub ma niskie miano, nie stwierdza się również przeciwciał przeciwjądrowych lub ich miano może być nieznacznie podwyższone [9].

Płyn stawowy zazwyczaj ma charakter zapalny, nieswoisty, z podwyższoną liczbą komórek (średnio 25 000/ $\mu$ l), z przewagą neutrofilów, umiarkowanie zwiększonym stężeniem białka, przy prawidłowym stężeniu glukozy [8]. Badanie mikroskopowe bezpośrednie oraz hodowle z płynu stawowego nawet u chorych nieleczonych antybiotykami dają zwykle wyniki ujemne. U większości pacjentów nieleczonych lub krótko leczonych antybiotykami badanie płynu stawowego metodą PCR (*polymerase chain reaction*), która określa obecność DNA *Borrelia burgdorferi*, daje wynik dodatni, natomiast u pacjentów prawidłowo leczonych antybiotykami testy PCR szybko stają się ujemne zarówno w płynie stawowym, jak i w błonie maziowej [16, 31].

Badanie radiologiczne zajętych stawów zazwyczaj nie wykazuje odchyień od stanu prawidłowego, szczególnie w krótko trwających zapaleniach stawów. W przewlekłym zapaleniu stawów czasem występują cechy zaniku kostnego, przewężenie szpar stawowych, nadżerki kostne, kostnienie okołokostnowe i przyczepów ścięgien [31].

Rozpoznanie boreliozowego zapalenia stawów ustala się na podstawie wyników badań serologicznych oraz badania podmiotowego i przedmiotowego. Obecnie w każdej postaci boreliozy (poza rumieniem wędrującym) zaleca się dwuetapowy protokół diagnostyczny z tej samej próbki surowicy [4, 32]. Pierwszy etap obejmuje wykonanie testu przesiewowego metodą ELISA o mniejszej swoistości i dużej czułości, który wykazuje obecność swoistych przeciwciał w klasie IgM lub IgG. Drugi etap to potwierdzenie specyficznym, standaryzowanym testem Western blot, który jest zlecany u chorych z dodatnimi lub wątpliwymi wynikami testu ELISA [4, 32].

## Borelioza z zajęciem układu kostno-stawowego – różnicowanie

Zapalenie stawów w przebiegu boreliozy wymaga różnicowania ze spondyloartropatiami zapalnymi (SpA). Klinicznie objawy zapalenia stawów obwodowych w przebiegu SpA są podobne do boreliozowego zapalenia stawów, ponieważ dotyczą zazwyczaj dużych stawów kończyn dolnych, głównie kolanowych, mają charakter asymetrycznego zapalenia stawów, płyn stawowy ma nieswoisty charakter zapalny. Boreliozowe zapalenie stawów najbardziej przypomina reaktywne zapalenie stawów (ReZS), które jednak przebiega zwykle bardziej burzliwie i utrzymuje się dłużej. Za chorobami z grupy SpA może przemawiać obecność zapalnego bólu kręgosłupa, poprzedzające objawy zapalenia cewki moczowej, pęcherza moczowego lub szyjki macicy, przebyta biegunka lub infekcja dróg oddechowych, łuszczyca skóry lub paznokci, dodatnie wyniki badań serologicznych oraz obecność antygenu HLA-B27.

W odróżnieniu od ostrego zapalenia stawów w przebiegu boreliozy, w septycznym zapaleniu stawów wystę-

pują znacznie bardziej nasilone dolegliwości bólowe, wyraźne zaczerwienienie, obrzęk i ucieplenie okolicy zajętego stawu. Płyn stawowy jest mętny, mleczny lub żółtozielonkawy, cechuje się wysoką pleocytozą często przekraczającą 100 000/μl z przewagą neutrofilów, a ponadto – dodatnim wynikiem hodowli, najczęściej wskazującym na obecność gronkowca złocistego. W diagnostyce różnicowej należy też uwzględnić odczynowe zapalenie stawów w przebiegu infekcji wirusowych i chorób nowotworowych. Podstawę rozpoznania dny moczanowej stanowi natomiast stwierdzenie w płynie stawowym obecności sfagocytowanych kryształów moczanu jednosodowego, a dny rzekowej – kryształów pirofosforanu wapnia. Borelioza ma bogatą symptomatologię i w znacznym odsetku przypadków może przypominać wczesny okres układowej choroby tkanki łącznej. Wymaga zatem różnicowania m.in. z toczniem rumieniowatym układowym przebiegającym z zajęciem stawów czy układu nerwowego lub układu krążenia, RZS, zapaleniem wielomięśniowym.

## Leczenie boreliozowego zapalenia stawów

Podstawowymi lekami zalecanymi w leczeniu boreliozy są antybiotyki z grupy penicylin, cefalosporyn III generacji lub tetracyklin, rzadziej makrolidów. Objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, w tym zapalenie stawów, dobrze reagują na leczenie i bardzo rzadko obserwuje się oporność na antybiotykoterapię. U większości pacjentów pod wpływem antybiotyków stosowanych przez 2–4 tygodnie dochodzi do całkowitego ustąpienia zapalenia stawów, a także innych objawów ze strony układu ruchu [2, 30].

Według aktualnych zaleceń antybiotykoterapia w boreliozie nie powinna być powtarzana częściej niż 2–3 razy [33].

Aktualne zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych opublikowane przez Flisiaka i Pancewicza w *Przeglądzie Epidemiologicznym* w 2008 r. (aktualizowane w 2011 r.) [4, 34] uwzględniają leczenie ostrych i przewlekłych postaci boreliozy, w tym także zapalenia stawów (tab. I). Pierwszy rzut zapalenia stawów, zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w Polsce, należy leczyć antybiotykiem stosowanym doustnie przez 14–28 dni, natomiast w nawrocie zapalenia stawów zaleca się antybiotykoterapię dożylną również przez 14–28 dni (tab. I). Do leczenia doustnego rekomendowanymi antybiotykami są amoksycylina, doksycyklina i cefuroksym, natomiast do stosowania dożylnego – ceftriakson, cefotaksym i penicylina G. Należy pamiętać, że u dzieci poniżej 8. roku życia oraz u kobiet w ciąży doksycyklina jest przeciwwskazana.

U pacjentów z zapaleniem stawów opornym na antybiotykoterapię kolejne kuracje antybiotykami lub ich przedłużone stosowanie nie przynosi korzyści [2, 35]. W tych przypadkach zaleca się stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych [2, 4, 34]. W leczeniu przewlekłego zapalenia stawów niereagującego na leczenie antybiotykami w przebiegu boreliozy dobre wyniki przynosi stosowanie hydroksychlorochiny, która wykazuje zarówno działanie przeciwkrętkowe, jak i przeciwzapalne [2, 21, 36]. Obecnie nie zaleca się stosowania silnie działających leków modyfikujących przebieg choroby, np. metotreksatu, ponieważ brakuje danych świadczących o ich skuteczności, jak również z uwagi na możliwość ich niekorzystnego działania w okresie aktywnego zakażenia [21]. Uważa się, że iniekcje dosta-

**Tabela I.** Postępowanie terapeutyczne w zapaleniu stawów w przebiegu boreliozy (wg Zaleceń Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych opracowanych przez Flisiaka i Pancewicza, 2011 r.)  
**Table I.** Therapeutic treatment for arthritis in the course of Lyme boreliosis (acc. To the recommendations of the Polish Society of Epidemiologists and Infectious Diseases and prepared by Flisiak and Pancewic, 2011)

Objawy	Lek	Dawkowanie	Droga podania	Czas leczenia (dni)
pierwszy rzut zapalenia stawów	amoksycylina	3 × 500–1000 mg (dzieci: 50 mg/kg m.c. na dobę)	doustnie	14–28
	doksycyklina	2 × 100 mg lub 1 × 200 mg	doustnie	14–28
	aksetyl cefuroksymu	2 × 500 mg (dzieci: 30 mg/kg m.c. na dobę)	doustnie	14–28
nawrót zapalenia stawów	ceftriakson	1 × 2000 mg (dzieci: 50–75 mg/kg m.c. na dobę)	dożylnie	14–28
	cefotaksym	3 × 2000 mg (dzieci: 150–200 mg/kg m.c. na dobę w 3–4 dawkach)	dożylnie	14–28
	penicylina G	3–4 MU co 4 godz. (dzieci: 0,2–0,4 MU/kg m.c. na dobę w 4–6 dawkach)	dożylnie	14–28
zapalenie stawów oporne na antybiotykoterapię	niesteroidowe leki przeciwzapalne lub inna terapia objawowa; należy szukać innej przyczyny dolegliwości			

wowe glikokortykosteroidów u pacjentów z ostrym boreliozowym zapaleniem stawów nie powinny być stosowane, zwłaszcza przed rozpoczęciem leczenia antybiotykami pierwszego rzutu choroby. Może się to przyczynić do rozwoju przewlekłego zapalenia stawów [32]. Rzadko też zaleca się dostawowe iniekcje steroidów po przebytej kuracji antybiotykami [21], chociaż u niektórych pacjentów z przewlekłym zapaleniem stawów opornym na antybiotyki podanie steroidów przynosi dobre efekty [2]. Jeśli przewlekłe zapalenie stawów utrzymuje się ponad 12 miesięcy, zaleca się wykonanie artroskopowej synowektomii [21]. W zapaleniu stawów w przebiegu boreliozy stosuje się też objawowe leczenie przeciwbólowe. Pomocna jest również fizykoterapia.

---

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów i źródeł zewnętrznego finansowania.*

### Piśmiennictwo

1. Sigal LH. Lyme disease: a review of aspects of its immunology and immunopathogenesis. *Ann Rev Immunol* 1997; 15: 63-92.
2. Hytönen J, Hartiala P, Oksi J, et al. Borreliosis: recent research, diagnosis, and management. *Scand J Rheumatol* 2008; 37: 161-172.
3. Nadelman RB, Wormser GP. Lyme borreliosis. *Lancet* 1998; 352: 557-565.
4. Flisiak R, Pancewicz S. Diagnostyka i leczenie Boreliozy z Lyme – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epidemiologicznego i Lekarzy Chorób Zakaźnych. *Przegl Epidemiol* 2008; 62: 193-199.
5. Grygorczuk S, Pancewicz S, Zajkowska J i wsp. Postać stawowa boreliozy z Lyme. *Pol Merkur Lek* 2008; 24: 542-544.
6. Orloski KA, Hayes EB, Campbell GL, et al. Surveillance for Lyme disease – United States, 1992–1998. *MMWR CDC Surveill Summ* 2000; 49: 1-11.
7. Balmelli T, Piffaretti JC. Association between different clinical manifestations of Lyme disease and different species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Res Microbiol* 1995; 146: 329-340.
8. Steere AC, Schoen R, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 725-731.
9. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 115-125.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme disease – United States, 2001–2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 365-369.
11. Cimmino MA. Relative frequency of Lyme borreliosis and of its clinical manifestations in Europe. European Community Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis. *Infection* 1998; 26: 298-300.
12. Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, et al. Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 697-703.
13. Pancewicz SA, Rutkowski R, Rutkowski K i wsp. Zaburzenia immunologiczne w zapaleniu stawów w boreliozie z Lyme. *Pol Merkur Lek* 2007; 23: 141-144.
14. Steere AC, Drouin EE, Glickstein LJ. Relationship between immunity to *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A (OspA) and Lyme arthritis. *Clin Infect Dis* 2011; 52 Suppl 3: 259-265.
15. Trollmo C, Meyer AL, Steere AC, et al. Molecular mimicry in Lyme arthritis demonstrated at the single cell level: LFA-1 alpha L is a partial agonist for outer surface protein A-reactive T cells. *J Immunol* 2001; 166: 5286-5291.
16. Szechiński J. Borelioza. W: Reumatologia kliniczna. Zimmermann-Górska I (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 799-804.
17. Kondrusik M, Swierżbińska R, Zajkowska JM i wsp. Wpływ antybiotykoterapii na stężenie cytokin prozapalnych: interleukin – IL-1, IL-6 oraz czynnika martwicy nowotworu – TNF-alfa w surowicy chorych z boreliozą z Lyme. *Wiad Lek* 2002; 55: 276-281.
18. Jabłońska E, Marcinczyk M, Talarek L i wsp. IL-15 in the culture supernatants of PMN and PBMC and the serum of patients with Lyme disease. *Rocz Akad Med Białystok* 2003; 48: 78-81.
19. Łuczaj W, Moniuszko A, Rusak M, et al. Lipid peroxidation products as potential bioindicators of Lyme arthritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 415-422.
20. Steere AC, Hardin JA, Malawista SE. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: cryoimmunoglobulins and clinical activity of skin and joints. *Science* 1977; 196: 1121-1122.
21. Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3079-3086.
22. Steere AC, Dwyer E, Winchester R. Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 alleles. *N Engl J Med* 1990; 323: 219-223.
23. Steere AC, Klitz W, Drouin EE, et al. Antibiotic-refractory Lyme arthritis is associated with HLA-DR molecules that bind a *Borrelia burgdorferi* peptide. *J Exp Med* 2006; 203: 961-971.
24. Holmgren AR, Matteson EL. Lyme myositis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2697-2700.
25. Dybowska D. Borelioza – narastający problem kliniczny. *Wiad Lek* 2006; LIX, 1–2.
26. Flisiak R. Boreliozy. W: Choroby przenoszone przez kleszcze. Prokopowicz D (red.) Wydawnictwo Fundacji PJB Büchnera. Warszawa 1995; 119-143.
27. Flisiak R, Prokopowicz D. Clinical picture of Lyme borreliosis. *Wiad Parazytol* 1999; 45: 143-149.
28. Rydz-Stryszowska I, Batko B, Krawiec P i wsp. Boreliozowe zapalenie stawów. *Przegl Lek* 2007; 64: 111-114.
29. Sigal LH. Lyme disease: a review of aspects of its immunology and immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 63-92.
30. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 878-888.
31. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994; 330: 229-234.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 590-591.
33. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *CID*, 2006; 43: 1089-1133.
34. <http://www.pteilchz.org.pl/standardy.htm>
35. Steere A. Duration of Antibiotic therapy in Lyme Disease, *Ann Int Med* 2003; 9: 761-762.
36. Brorson O, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. *Int Microbiol* 2002; 5: 25-31.