

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

© Колектив авторів, 2007  
УДК 616.98:579.881.2]-07-08

**А.В. Бондаренко, В.М. Козько, С.І. Похил, О.В. Бондаренко, Д.В. Кацапов**

### **РАЦІОНАЛЬНА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ БАРТОНЕЛЬОЗУ**

Харківський державний медичний університет

Наведено коротку епідеміологічну й клінічну характеристику бартонельозів. Різноманітність клінічної картини цієї групи інфекційних хвороб залежить від виду мікроорганізму та стану імунної системи макроорганізму, тому рекомендації щодо антибіотикотерапії відмінні в кожній клінічній ситуації. Лікування повинно бути індивідуальним у кожному конкретному випадку та залежати від клінічної форми й варіанту недуги. Дано різноманітні схеми етіотропної терапії окремих хворих.

**Ключові слова:** бартонельоз, антибіотикотерапія, імунітет.

Представники роду *Bartonella* є факультативними внутрішньоклітинними бактеріями, що належать до підгрупи  $\alpha$ -2 класу *Proteobacteria*, філогенетично схожими з родом *Brucella*. Рід *Bartonella* активно розширюється – щорічно кількість представників збільшується за рахунок нових ізолятів. На сьогодні рід нараховує не менше 23 видів і підвидів: *B. alsatica*, *B. bacilliformis*, *B. birtlesii*, *B. chomelii*, *B. clarridgeiae*, *B. doshiae*, *B. elizabethae*, *B. henselae*, *B. grahamii*, *B. koehlerae*, *B. peromysci*, *B. phoceensis*, *B. quintana*, *B. rattimassiliensis*, *B. schoenbuchensis*, *B. talpae*, *B. taylorii*, *B. tribocorum*, *B. vinsonii subsp. arupensis*, *B. vinsonii subsp. berkoffii*, *B. vinsonii subsp. vinsonii*, *B. washoensis*, *B. weissii*. *Bartonella spp.* високо адаптовані до ссавців, що є їх природним резервуаром. Завдяки інтраеритроцитарному паразитуванню, бактерії здатні тривалий час перебувати в кров'яному руслі господаря [1, 2].

Нині термін «бартонельоз» об'єднує дві клінічно досить відмінні категорії інфекційних захворювань: локальні та поширені ураження шкіри (проліферативно-запального характеру з ураженням судин і утворенням ангіом) з регіонарними лімфаденітами – типові й атипові форми хвороби від котячих подряпин (ХКП), у тому числі й окулогландулярна форма (синдром Паріно); генералізовані маніфестні форми – хвороба Карріона з клінічним перебігом у формі гарячки Оройа чи перуанської бородавки, окопна (волинська, п'я-

тиденна, пароксизмальна) гарячка, бацилярний ангіоматоз (БА), бацилярний пеліоз-гепатит (ПГ), форми з ураженням центральної нервової (менінгоенцефаліт, енцефаломієліт), серцево-судинної (хронічна бактеріємія, ендокардит) та ін. систем (табл. 1) [3].

Відповідь макроорганізму на інфекцію, що спричиняється бартонелами, значною мірою залежить не тільки від виду збудника, але й від стану імунної системи хазяїна. Зараження одним і тим же мікроорганізмом (наприклад, *B. henselae*) у різних пацієнтів може приводити до локальної гнійної реакції (типова ХКП в імунокомпетентних пацієнтів), мультифокальної ангіопрولیферативної реакції (БА у пацієнтів зі скомпрометованою імунною системою), ендovasкулярного розмноження бактерій (хронічна бактеріємія, ендокардит) або надмірної запальної реакції в тканинах пацієнта (менінгоенцефаліт) [4].

Деякі хвороби, спричинені бартонелами, можуть регресувати самостійно без лікування, в інших випадках без відповідної антибіотикотерапії і/або оперативного втручання захворювання закінчується летально. Єдиний підхід до лікування захворювань, спричинених бартонелами, все ще не розроблений, у кожному конкретному випадку терапія залежить від різновиду збудника і клінічної картини захворювання [2].

Оскільки представники *Bartonella* є факультативними внутрішньоклітинними організмами, оцінка їх чутливості до антибіотиків проводиться при вирощуванні на культурі еукаріотичних клітин або на стерильних агарових середовищах, збагачених кров'ю. Культивування бартонел становить певні труднощі, колонії з'являються на 1-4-му тижні вирощування на кров'яному агарі [5]. *Bartonella spp.* сприйнятливі до багатьох антибіотиків *in vitro*: зокрема до пеніцилінів і цефалоспоринових, аміноглікозидів, хлорамфеніколу, тетрацикліну, макролідів, рифампіцинів, фторхінолонів і ко-тримоксазолу [6, 7].

У той же час, одержані *in vitro* та *in vivo* дані про чутливість бартонел не збігаються за цілим

Клініко-епідеміологічна характеристика бартонельозів

<i>Bartonella spp.</i>	Вектор трансмісії, резервуар	Захворювання
<i>B. bacilliformis</i>	Москіти, мишопо- дібні гризуни, люди	Хвороба Карріона (гарячка Оройа і перуанська боро- давка)
<i>B. clarridgeiae</i>	Кішки	Бацилярний ангіоматоз, хвороба від котячих подря- пин, персистуюча лихоманка
<i>B. elizabethae</i>	Пацюки	Ендокардит
<i>B. grahamii</i>	?	Ретиніт
<i>B. henselae</i>	Котячі блохи і кліщі, кішки та представ- ники котячих (пуми)	Хвороба від котячих подряпин, бацилярний ангіоматоз, пеліоз-гепатит, хронічна бактеріємія, ендокардит, нейроретиніт, енцефалопатія
<i>B. quintana</i>	Одежні воші людини, можливо – коростя- ні кліщі, мишоподі- бні гризуни, людина	Волинська (окопна) гарячка, бацилярний ангіоматоз, хронічна бактеріємія, хронічна лімфаденопатія, ендо- кардит, перикардит
<i>B. vinsonii subsp. arupensis</i>	Гризуни	Хронічна бактеріємія
<i>B. vinsonii subsp. berkhoffii</i>	Собаки	Ендокардит
<i>B. washoensis</i>	Гризуни	Міокардит

рядом антибіотиків; наприклад, *in vivo* лікування пеніцилінами не ефективно, незважаючи на надзвичайно високу чутливість *in vitro*. Проведені *in vitro* дослідження показують, що тільки аміноглікозиди володіють бактерицидною дією на бартонели, які вирощені на рідких середовищах або на культурі ендотеліальних клітин. При вивченні чутливості бартонел, які вирощували на культурі еритроцитів, доведено, що більшість досліджуваних антибіотиків (доксациклін, фторхінолони і  $\beta$ -лактами) не володіють бактерицидною дією проти них [8]. Гентаміцин і рифампіцин дають бактерицидний ефект у дозі 4 мг/мл. У цій концентрації гентаміцин повільно проникає в еритроцити і досягає пікового рівня 0,26 мг/мл через 24 год. Проте, при досягненні гентаміцином бактерицидної концентрації на *B. quintana*, яка знаходиться поза еритроцитами, було виявлено, що він не забезпечував бактерицидний ефект на внутрішньоклітинні бактерії навіть після 96 год витримки [8]. Припускають, що еритроцити є своєрідним резервуаром для *B. quintana*, тому бактерицидна дія гентаміцину переважно проявляється після виходу бактерій з еритроцитів.

Результати досліджень антибіотикочутливості бартонел, що проводились *in vitro*, не можна порівняти з результатами, отриманими при лікуванні пацієнтів. Такі розбіжності в даних досліджень *in vitro* та *in vivo* можна пояснити недостатньою бактерицидною дією антибіотиків, а також різною локалізацією бартонел у макроорганізмі.

#### Інфекції, зумовлені *B. henselae*

У 1992 р. шляхом серологічних досліджень був доведений зв'язок ХКП з *B. henselae* (раніше *Rochalimaea henselae*). У 1993 р. *B. henselae* була виділена з лімфатичних вузлів пацієнта, хворого на ХКП [3]. Майже одночасно було доведено, що вона також є причиною бактеріємії, БА і ПГ у пацієнтів зі скомпрометованою імунною системою, а також бактеріємії і ендокардиту як в імунокомпетентних пацієнтів, так і в осіб зі скомпрометованою імунною системою [9].

За даними науковців США, співвідношення між рівнем захворюваності на ХКП та іншими формами системного бартонельозу становить 6:1 (тобто, частка первинно системних форм БА складає не більше 15 %, а на ХКП припадає близько 85 % зареєстрованих випадків бартонельозу). ХКП спостерігається практично в усіх країнах світу, проте достовірних відомостей щодо рівня захворюваності людей на ХКП немає. Нині статистичні дані захворюваності на ХКП відображають лише ту частину зареєстрованих випадків цього захворювання, коли його перебіг був відносно тяжким і тривалим, і хворі мусили звертатись за медичною допомогою в заклади охорони здоров'я. В країнах Європи (Німеччині, Франції, Італії, Великобританії та ін.) та в США рівень щорічно зареєстрованих захворювань на ХКП становить 2,5-9,5 випадків на 100 000 населення.

Кішки є головним резервуаром *B. henselae*, передача бактерій між цими тваринами

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

здійснюється за допомогою котячої блохи (*Ctenocephalides felis*). Більшість пацієнтів заражаються під час контакту з кішкою (подряпини, укуси) [10]. ХКП характеризується поступовим збільшенням регіонарних лімфатичних вузлів, яке супроводжується наявністю подряпини і/або червоно-коричневої папули на периферичній ділянці шкіри. Збільшений лімфатичний вузол часто болючий, м'який. Інфекція звичайно перебігає локалізовано, з розвитком великого регіонарного лімфаденіту, що триває протягом 2-3 міс., іноді довше. Лімфаденопатія найчастіше спостерігається в лімфовузлах, розташованих за ходом судин, що забезпечують відтік лімфи з ділянки локалізації подряпини (шийні або пахові лімфовузли). За відсутності дренажу можливе нагноєння лімфатичного вузла; за необхідності потрібне дренирування (переважною є аспірація вмісту голкою). У більшості хворих на типову ХКП гарячки і системних порушень немає [10].

Тяжкий перебіг ХКП буває в 5-14 % випадків. Атипові прояви включають тривалу гарячку (більше 2 тиж.), нездужання, підвищену втомлюваність, міалгії та артралгії, втрату маси, спленомегалію та окуло-гландулярний синдром Паріно. До менш частих ускладнень ХКП належать енцефалопатія і нейроретиніт [11].

Звичайно ХКП не реагує на антибіотикотерапію. Клінічні прояви недуги, ймовірно, зумовлені імунною реакцією в лімфатичних вузлах. На момент проведення біопсії лімфатичних вузлів у них, можливо, залишається невелика кількість життєздатних бактерій. Дійсно, хоча ПЛР зі зразками, взятими з лімфатичних вузлів у гострій стадії захворювання, дає позитивні результати, виділити бактерію з лімфовузлів вдається вкрай рідко [12]. Ефективність різних антимікробних засобів при лікуванні типового, неускладненого перебігу ХКП оцінювалась у багатьох дослідженнях. Більшість дослідників дійшли висновку, що жодний з використаних у ході дослідження антибіотиків не дозволив скоротити термін захворювання. Хоча поодинокі повідомлення вказували на можливу ефективність ципрофлоксацину, рифампіцину і котримоксазолу [11].

Єдине подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження було проведене з вивчення ефективності азитроміцину при лікуванні неускладнених форм ХКП в імунокомпетентних пацієнтів [13].

Протягом перших 30 днів спостереження зменшення ураженого лімфатичного вузла на 80 % порівняно з початковим об'ємом спостерігалось

у 7 з 14 пацієнтів, які отримували азитроміцин, і в 1 з 15 хворих контрольної групи, які одержували плацебо ( $P=0,026$ ). Крім зменшення розмірів лімфовузлів, зафіксованого за допомогою ультразвукового дослідження, відмінності протягом захворювання не було. Тому рекомендації стосовно лікування імунокомпетентних хворих на ХКП азитроміцином все ще не обґрунтовані.

Ефективність застосування антибіотиків в імунокомпетентних пацієнтів на ХКП не доведена; таким чином, враховуючи ризик виникнення побічних реакцій, а також розвитку стійкості мікрофлори, на даний момент імунокомпетентним хворим з легким і середнім ступенем ХКП рекомендується не проводити антибіотикотерапію (табл. 2). Після того, як шляхом біопсії лімфовузла буде виключена грибкова або мікобактерійна інфекція і злякаєсь новоутворення, пацієнтам необхідно пояснити, що лімфаденопатія доброякісна і зникне протягом 2-4 міс. Лікування полягає у застосуванні беззаспокійливих засобів. Терапія із застосуванням азитроміцину можлива в осіб із значною лімфаденопатією. Можливо також застосування комбінації доксицикліну з рифампіцином (табл. 2). При нагноєнні лімфатичного вузла застосовується аспірація вмісту за допомогою шприца [10].

Для лікування пацієнтів з ускладненим перебігом ХКП (ретиніт, енцефалопатія, вісцеральні форми) застосовуються різні схеми антибіотикотерапії. Комбінація доксицикліну з рифампіцином дає позитивні результати при лікуванні хворих з ретинітом (табл. 2) [14]. Оптимальна тривалість антибіотикотерапії в імунокомпетентних хворих з ускладненим перебігом ХКП не визначена. Необхідно відзначити, що у пацієнтів з ослабленою імунною системою, на відміну від імунокомпетентних пацієнтів, при застосуванні антибіотиків спостерігається значне клінічне поліпшення.

### **Інфекції, зумовлені *B. quintana***

Переносником *B. quintana* є людська воша, а єдиним природним резервуаром – людина. У пацієнтів з нормальною імунною системою бувають як гостра (окопна гарячка), так і хронічна форма інфекції (хронічна бактеріємія) [3].

Окопна (п'ятиденна, або волинська) гарячка є проявом первинного зараження *B. quintana*. Траншейна гарячка може перебігати як безсимптомно, так і з тяжкою клінічною картиною. Класичний варіант захворювання має гострий початок, супроводжується лихоманкою, сильним болем голови, запамороченням і болем у гомілках. Рідше

Рекомендації щодо антибактерійної терапії бартонельозів

Клінічна форма	Препарат, доза, спосіб застосування
ХКП	Азитроміцин (0,5 г – 1-й день, 0,25 г – 2-5 діб, <i>per os</i> )
Ретиніт	Доксициклін (0,1x2 рази/добу 4-6 тиж.) + рифампіцин (0,3x2 рази/добу 4-6 тиж.)
<i>B. quintana</i> - інфекція	Доксициклін (0,2x1 раз/добу 4 тиж.) + гентаміцин (3 мг/кгx1 раз/добу внутрішньовенно 2 тиж.)
БА/ПГ	Еритроміцин (0,5x4 рази/добу 3-4 міс.) або доксициклін (0,1x2 рази/добу 3-4 міс.)
Ендокардит, ймовірно бартонельозний	Гентаміцин (3 мг/кгx1 раз/добу внутрішньовенно 2 тиж.) + цефтриаксон (2,0x1 раз/добу внутрішньовенно або внутрішньом'язово 6 тиж.) + доксициклін (0,1x2 рази/добу <i>per os</i> або внутрішньовенно 6 тиж.)
Ендокардит, бактеріологічно підтверджений	Доксициклін (0,1x2 рази/добу 6 тиж.) + гентаміцин (3 мг/кгx1 раз/добу внутрішньовенно 2 тиж.) або рифампіцин (0,3x2 рази/добу 6 тиж.)
Гарячка Оройа	Хлорамфенікол (0,5x4 рази/добу <i>per os</i> або внутрішньовенно 2 тиж.) + ципрофлоксацин (0,5x2 рази/добу 10 діб) або бета-лактами
Перуанська бородавка	Рифампіцин (10 мг/кг 2 тиж.) або стрептоміцин 15-20 мг/кг внутрішньом'язово 10 діб)

виникає хронічна форма захворювання, при якій гарячки і болів може не бути; в окремих випадках розвивається хронічна бактеріємія. Частіше (до 14 %) бактеріємія, зумовлена *B. quintana*, розвивається в осіб, які не мають постійного місця проживання, з безсимптомним перебігом протягом декількох місяців [15].

Більшість випадків траншейної гарячки описані в антибіотичну еру. Захворювання перебігало протягом 4-6 тиж. і закінчувалося повним одужанням. Летальні випадки не описані. Під час II світової війни відомі поодинокі випадки успішного лікування хворих тетрацикліном і хлорамфеніколом. Крім того, рекомендується лікування гострої форми бактеріємії, зумовленої *B. quintana*, гентаміцином у комбінації з доксицикліном (табл. 2). Лікування малосимптомної, затяжної бактеріємії є важливою умовою профілактики ендокардиту у пацієнтів [15]. Ретроспективне дослідження історій хворих з хронічною бактеріємією показало, що пацієнти, які отримували комбіноване лікування доксицикліном і гентаміцином, повністю видужали, тоді як монотерапія антибіотиками, резистентними до  $\beta$ -лактамаз, або доксицикліном не мала позитивного ефекту [15]. Ці результати були підтверджені в ході плацебо-контрольованого клінічного дослідження, в якому брали участь бездомні люди з позитивними результатами бактеріо-

логічного дослідження на *B. quintana*. Контрольна група не отримувала лікування, інші ж одержували комбіноване лікування із застосуванням гентаміцину і доксицикліну. Результати оцінювали за даними бактеріологічного дослідження, які проводили з 28-го (закінчення терапії) по 90-й день включно. Одужання настало в 7 із 7 пацієнтів, які одержували лікування, і в 2 з 9 осіб контрольної групи ( $P=0,003$ ). У пацієнтів з нирковою недостатністю, ожирінням або порушеним водним балансом необхідно суворо контролювати рівень гентаміцину в крові. Таким пацієнтам гентаміцин потрібно призначати в менших дозах для запобігання нефротоксичної дії препарату.

#### **Інфекції, зумовлені *B. henselae* або *B. quintana***

БА і ПГ є тяжкими, швидко прогресуючими захворюваннями з тенденцією до дисемінації патологічного процесу. Без адекватної терапії захворювання переходить в генералізовану форму, із залученням практично будь-якого органу, часто закінчуючись летально [11].

БА – судинне проліферативне захворювання, що найчастіше уражає шкіру, зумовлене *B. quintana* або *B. henselae*. Спочатку БА був описаний у ВІЛ-інфікованих пацієнтів і осіб, які перенесли пересадку органів або тканин. Однак, в окремих випадках можливий розвиток БА у

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

пацієнтів з нормальною імунною системою. Диференційна діагностика БА проводиться з гнійною грануломою, гемангіомою, підшкірними пухлинами і саркомою Капоші. Ураження шкіри схожі з проявами при перуанській бородавці. При БА в процес також можуть залучатися кістковий мозок, печінка, селезінка та лімфовузли [16].

ПГ є судинною проліферацією синусоїдальних печінкових капілярів, що призводить до виникнення в печінці ділянок, заповнених кров'ю. Спочатку захворювання описане у хворих на туберкульоз і злаякісні новоутворення, а також у тих пацієнтів, які приймають певні лікарські засоби, наприклад анаболічні стероїди. На сьогодні інфекційним чинником, що зумовлює розвиток ПГ, вважається *B. henselae*. Крім того, у ВІЛ-інфікованих осіб, у пацієнтів, які перенесли трансплантацію органів і тканин [17], ПГ може розвиватися в комбінації з пеліозом селезінки, а також з БА шкіри.

Перший описаний випадок лікування БА включав призначення еритроміцину з повним одужанням. Згодом еритроміцин став препаратом вибору й успішно використовувався при лікуванні БА (табл. 2). При тяжкому ступеню недуги еритроміцин призначається внутрішньовенно. За підвищеної чутливості до еритроміцину необхідно призначати доксициклін перорально або внутрішньовенно двічі на добу [16]. Застосування доксицикліну й еритроміцину однаково ефективно. Хворим з ослабленою імунною системою і тяжким ступенем інфекції рекомендується проводити комплексну терапію з додаванням рифампіцину. При лікуванні хворих з ураженням ЦНС, зумовленим *Bartonella*, переважною є комбінація доксицикліну і рифампіцину, оскільки, порівняно з іншими антибіотиками вибору, доксициклін має підвищену проникність через гематоенцефалічний бар'єр.

При лікуванні цефтриаксоном і фторхінолонами у декількох пацієнтів вдалося досягти одужання, проте при лікуванні ципрофлоксацином хворих на БА недуга прогресувала. Крім того, представники бартонел були виявлені у крові хворих на БА, що отримували лікування цефалоспоринами вузького спектру дії, гентаміцином і триметоприм-сульфометаксозолом (на відміну від пацієнтів, які одержували макроліди, рифампіцин або тетрациклін). Отже, при лікуванні БА і ПГ не рекомендується призначати фторхінолони, триметоприм-сульфометаксозол, цефалоспорини вузького спектру дії [18].

Хронічні прояви недуги зникають повільно, проте через 4-7 діб терапії спостерігається пози-

тивний ефект при лікуванні шкірних уражень БА, а через 1 міс. терапії вони зникають повністю. Порушення при лікуванні бацилярного ПГ зникають повільніше, ніж при шкірному БА, проте після декількох місяців лікування виявляється позитивний ефект.

Рецидиви при ПГ, кісткових і шкірних ураженнях при БА виникають часто. Вони зумовлені недостатньою тривалістю лікування (менше 3 міс.), особливо у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжким імунодефіцитом. Тому рекомендується проводити лікування не менше 3 міс. при БА і не менше 4 міс. при ПГ. Пацієнтам, у яких після проведеної терапії виникали рецидиви, необхідно проводити вторинну профілактику еритроміцином або доксицикліном в період імуносупресії. Необхідно відзначити, що у хворих на СНІД, які отримували макроліди або рифампіцин як профілактику *Mycobacterium avium* інфекції, не розвиваються захворювання, спричинені представниками *Bartonella*. У деяких пацієнтів з імунодефіцитами через декілька годин після початку антибіотикотерапії може виникнути Jarisch-Herxheimer-подібна реакція. Тому хворі з тяжкими дихальними і/або серцево-судинними порушеннями повинні отримувати антибіотикотерапію під ретельним спостереженням персоналу [18].

Наявність збудників з роду *Bartonella* (*B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae*, *B. vinsonii subsp. berkhoffii*) була встановлена у 3 % пацієнтів з ендокардитом, обстежених у діагностичних центрах трьох різних країн [3, 19].

*B. quintana*-асоційований ендокардит найчастіше розвивається у безпритульних людей з хронічним алкоголізмом і наявністю вошей, а також у пацієнтів з раніше не діагностованим ураженням клапанів. *B. henselae*-асоційований ендокардит частіше трапляється у хворих з ураженням клапанів серця, які були в контакт з котами або котячими блохами.

Бартонельозний ендокардит звичайно перебігає без клінічних проявів і з негативними результатами бактеріологічних досліджень, що веде до пізньої постановки діагнозу, вищого рівня смертності та частіше потребує хірургічного втручання на клапанах серця, ніж у хворих на ендокардити, спричинені іншими інфекційними агентами. Вибір адекватного режиму лікування дуже важливий, навіть у випадках, коли бартонельозна інфекція запідозрена, але не підтверджена. Серед 101 хворого на бартонельозний ендокардит, які брали участь у проведеному ретроспек-

тивному дослідженні, 82 одержували аміноглікозиди в поєднанні з резистентними до  $\beta$ -лактамаз антибіотиками або з ванкомицином, доксицикліном, рифампіцином, ко-тримоксазолом. 74 особи, які отримували аміноглікозиди, видужали, тоді як з 19 пацієнтів, які їх не одержували, видужало лише 13 ( $P=0,02$ ) [19]. Серед 69 хворих, які приймали аміноглікозиди протягом 14 і більше днів, видужало 65 людей, а з 13 пацієнтів, які одержували аміноглікозиди менше 14 днів, – лише 9 ( $P=0,02$ ). Таким чином, пацієнти, які лікувалися аміноглікозидами, мали більші шанси на одужання. При тривалості терапії не менше 14 днів шанси на видужання суттєво зростали [19]. Аміноглікозиди (особливо у пацієнтів з негативними бактеріологічними дослідженнями крові для адекватного лікування інших можливих інфекцій, що супроводжуються ендокардитом) необхідно поєднувати з антибіотиками, резистентними до  $\beta$ -лактамаз (переважно цефтриаксоном), та доксицикліном.

Необхідно відзначити, що лікування аміноглікозидами не впливає на частоту хірургічних втручань на клапанах серця. Можливо, це пояснюється тяжкими ураженнями клапанів серця, які розвиваються до моменту постановки діагнозу. Необхідне постійне спостереження за пацієнтами, які отримують лікування, а також ретельний підбір дози гентаміцину з урахуванням стану функції нирок пацієнта. Якщо є протипоказання до призначення гентаміцину (ниркова недостатність), необхідно призначати поєднання рифампіцину і доксицикліну [19].

#### **Інфекції, зумовлені *B. bacilliformis***

Гарячка Оройа (гостра хвороба Карріона) – природно-вогнищеве трансмісивне захворювання, спричинене *B. bacilliformis*, яке характеризується тяжким септичним процесом з гемолізом еритроцитів. Найчастіше це захворювання виявляють в Андах (Перу), особливо у туристів і приїжджих працівників. Гарячка Оройа виникає в результаті масивного ураження еритроцитів *B. bacilliformis*, призводячи за відсутності лікування до летальних вислідів у 40-85 % хворих. У 35 % випадків захворювання ускладнюється приєднанням суперінфекції, передусім – сальмонельозу і сепсису, спричиненого *Enterobacter spp*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* та іншими збудниками.

Для лікування таких хворих використовувалися пеніцилін G, хлорамфенікол, тетрациклін і еритроміцин. При цьому звичайно протягом 24 год відбувається швидке зниження температури, зник-

нення мікроорганізмів з крові [11]. Проте, у зв'язку з частим приєднанням вторинних інфекцій, спричинених ентеропатогенними бактеріями, в лікуванні переважно застосовують хлорамфенікол. У дослідженні, проведеному в Перу, 88 % хворих на гарячку Оройа, які не отримували лікування, загинули, тоді як всі пацієнти, які приймали хлорамфенікол, одужали [18]. Під час недавнього дослідження, при лікуванні гарячки Оройа з використанням хлорамфеніколу спостерігалися випадки неефективності лікування (14 % при монотерапії), розвитку хронічної бактеріємії та перуанської бородавки через 3 міс. від початку недуги. Оскільки хлорамфенікол ефективний у більшості випадків гарячки Оройа, рекомендується комбінація його з іншими резистентними до  $\beta$ -лактамаз антибіотиками [20]. У деяких хворих позитивний ефект був досягнутий при лікуванні з використанням триметоприм-сульфометаксозолу, макролідів (рокситроміцин) і фторхінолонів (норфлоксацин і ципрофлоксацин) [18]. Фторхінолони успішно застосовувалися протягом останніх 5 років при лікуванні гарячки Оройа у дорослих і дітей старше 6 років і представляють альтернативу хлорамфеніколу (табл. 2). Необхідно відзначити, що при призначенні дітям фторхінолонів потрібно бути край обережним.

Серед місцевого населення Анд хвороба Карріона може виникати у вигляді хронічної форми перуанської бородавки. Інфекція характеризується доброякісними ураженнями судин шкіри, що зазвичай мають вигляд круглих папул, які часто сверблять і кровоточать. Тільки у 13 % хворих на перуанську бородавку *B. bacilliformis* може бути бактеріологічно виділена з крові або виявлена в мазках крові, що вказує на періодично виникаючу бактеріємію [20].

Незважаючи на те, що перуанська бородавка, як і гарячка Оройа, спричинена *B. bacilliformis*, хлорамфенікол неефективний при лікуванні цієї форми недуги. Для лікування традиційно використовується стрептоміцин, а з 1975 р. препаратом вибору став рифампіцин [20]. У недавньому дослідженні 55 з 77 хворих на перуанську бородавку отримали антимікробну терапію; 46 з них перорально рифампіцин і 9 – внутрішньом'язово стрептоміцин. У той час як позитивну відповідь на терапію спостерігали в 80 % представників групи пацієнтів, які отримували рифампіцин, у групі, яка отримувала стрептоміцин, – тільки в 56 %. Ефективність терапії рифампіцином, що визначалась зникненням шкірних проявів про-

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

тягом місяця від проведеної терапії, була зіставлена зі стрептоміцином [18]. Не рекомендується застосовувати один лише рифампіцин для лікування будь-якої бартонельозної інфекції, за винятком перуанської бородавки, через швидке виникнення резистентності. Азитроміцин або ципрофлоксацин з успіхом використовувались для лікування дорослих хворих з множинними шкірними проявами [21].

Таким чином, тактика етіотропної терапії бартонельозів суперечлива, що пов'язано з частими загостреннями інфекційного процесу та внутрішньоеритроцитарним паразитуванням, яке, очевидно, забезпечує їм захисну нішу та тривалу персистенцію в організмі хазяїна. Різноманітність клінічної картини бартонельозів залежить від виду мікроорганізму та стану імунної системи макроорганізму, тому рекомендації щодо антибіотикотерапії відмінні в кожній клінічній ситуації. Терапія бартонельозів повинна бути індивідуальною в кожному конкретному випадку та залежати від клінічної форми й варіанту хвороби. Своєчасна постановка діагнозу і проведення адекватної антибіотикотерапії приводить до повного одужання.

### Література

1. Breitschwerdt E.B., Kordick D.L. Bartonella infection in animals: carriership, reservoir potential, pathogenicity and zoonotic potential for human infection // Clin. Microbiol. Rev. – 2000. – V. 13. – P. 428-438.
2. Jacomo V., Kelly P.J., Raoult D. Natural history of Bartonella infections (an exception to Koch's postulate) // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2002. – V. 9. – P. 8-18.
3. Maurin M., Birtles R.J., Raoult D. Current knowledge of Bartonella species // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1997. – V. 16. – P. 487-506.
4. Resto-Ruiz S., Burgess A., Anderson B.E. The role of the host immune response in pathogenesis of Bartonella henselae // DNA Cell Biol. – 2003. – V. 22. – P. 431-440.
5. La Scola B., Raoult D. Culture of Bartonella quintana and Bartonella henselae from human samples: a 5-year experience (1993 to 1998) // J. Clin. Microbiol. – 1999. – V. 37. – P. 1899-1905.
6. Ives T.J., Manzewitsch P., Regnery R.L. et al. In vitro susceptibilities of Bartonella henselae, B. quintana, B. elizabethae, Rickettsia rickettsii, R. conorii, R. akari, and R. prowazekii to macrolide antibiotics as determined by immunofluorescent-antibody analysis of infected Vero cell monolayers // Antimicrob. Agents Chemother. – 1997. – V. 41. – P. 578-582.
7. Ives T.J., Marston E.L., Regnery R.L., Butts J.D. In vitro susceptibilities of Bartonella and Rickettsia spp. to fluoroquinolone antibiotics as determined by immunofluorescent antibody analysis of infected Vero cell monolayers // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2001. – V. 18. – P. 217-222.
8. Rolain J.M., Maurin M., Mallet M.N. et al. Culture and antibiotic susceptibility of Bartonella quintana in human erythrocytes // Antimicrob. Agents Chemother. – 2003. – V. 47. – P. 614-619.
9. Anderson B.E., Neuman M.A. Bartonella spp. as emerging human pathogens // Clin. Microbiol. Rev. – 1997. – V. 10. – P. 203-219.
10. Margileth A.M. Recent advances in diagnosis and treatment of cat scratch disease // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2000. – V. 2. – P. 141-146.
11. Bass J.W., Vincent J.M., Person D.A. The expanding spectrum of Bartonella infections: I. Bartonellosis and trench fever // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1997. – V. 16. – P. 2-10.
12. Zeaiter Z., Fournier P.E., Raoult D. Genomic variation of Bartonella henselae strains detected in lymph nodes of patients with cat scratch disease // J. Clin. Microbiol. – 2002. – V. 40. – P. 1023-1030.
13. Bass J.W., Freitas B.C., Freitas A.D. et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1998. – V. 17. – P. 447-452.
14. Reed J.B., Scales D.K., Wong M.T. et al. Bartonella henselae neuroretinitis in cat scratch disease // Ophthalmology. – 1998. – V. 105. – P. 459-466.
15. Foucault C., Barrau K., Brouqui P., Raoult D. Bartonella quintana bacteremia among homeless people // Clin. Infect. Dis. – 2002. – V. 35. – P. 684-689.
16. Ramirez Ramirez C.R., Saavedra S., Ramirez Ronda C.H. Bacillary angiomatosis: microbiology, histopathology, clinical presentation, diagnosis and management // Bol. Asoc. Med. P. R. – 1996. – V. 88. – P. 46-51.
17. Ahsan N., Holman M.J., Riley T.R. et al. Peliosis hepatis due to Bartonella henselae in transplantation: a hemato-hepato-renal syndrome // Transplantation. – 1998. – V. 65. – P. 1000-1003.
18. Rolain J.M., Brouqui P., Koehler J.E. et al. Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – V. 48, N 6. – P. 1921-1933
19. Raoult D., Fournier P.E., Vandenesch F. et al. Outcome and treatment of Bartonella endocarditis // Arch. Intern. Med. – 2003. – V. 163. – P. 226-230.
20. Maguina C., Garcia P.J., Gotuzzo E. et al. Bartonellosis (Carrion's disease) in the modern era // Clin. Infect. Dis. – 2001. – V. 33. – P. 772-779.
21. Maguina C., Gotuzzo E. Bartonellosis – new and old // Infect. Dis. Clin. N. Am. – 2000. – V. 14. – P. 1-22.

### RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY OF BARTONELLOSIS

A.V. Bondarenko, V.M. Kozko, S.I. Pokhyl, O.V. Bondarenko, D.V. Katsapov

*SUMMARY. The brief epidemiologic and clinical characteristics of bartonellosis is adduced. The variety of clinical signs of this group of infectious diseases depends on the type of microorganism and condition of macroorganism immune system. Because of that recommendations concerning antibiotic therapy are different in each clinical situation. The treatment should be individual in each*