

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

8. Nguyen H.Q., Jumaan A.O., Seward J.F. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – V. 352, N 5. – P. 450-458.
9. Seward J.F., Watson B.M., Peterson C.L. et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000 // *JAMA.* – 2002. – V. 287, N 5. – P. 606-611.
10. Yih K.W., Brooks D.R., Lett S.M. et al. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003 // *BMC Public Health.* – 2005. – V. 5, N 68 doi:10.1186/1471-2458-5-68.
11. Donahue J.G., Choo P.W., Manson J.E., Platt R. The incidence of herpes zoster // *Arch. Intern. Med.* – 1995. – V. 155. – P. 1605-1609.
12. Веммер У. Ветряная оспа // *Биологическая терапия.* – 1999. – №1. – С. 33-34.
13. Слюсарчик Я. Сероепідеміологічні дослідження імунітету проти вітряної віспи у Польщі // *Інфекційні хвороби.* – 2003. – № 2. – С. 107-109.
14. de Berbers M., Hester E., Hahei G.A.M. et al. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination // *Vaccine.* – 2006. – V. 24, N 18. – P. 3946-3952.
15. Mohsen A.H., McKendrick M. Varicella pneumonia in adults // *Eur. Respir. J.* – 2003. – V. 21. – P. 886-891.
16. Лапушенко О.В., Бережнов С.П., Мухарська Л.М. та ін. Стан захворюваності на інфекційні та паразитарні хвороби в Україні у 2003 р. // *Сучасні інфекції.* – 2004. – № 2. – С. 4-8.
17. Бобильова О.О., Бережнов С.П., Мухарська Л.М. та ін. Епідемічна та санітарно-гігієнічна ситуація в Україні // *Там само.* – 2002. – № 2. – С. 4-7.
18. Скородумова Н.П., Коваленко Т.І., Гончарова Л.О. та ін. Вітряна віспа у дітей першого року життя // *Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: Матер. VI з'їзду інфекціоністів України (25-27 вересня 2002 р., Одеса).* – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 67-69.
19. Чудная Л.М., Гриневич А.И. Ветряная оспа: анализ проблемы и пути решения // *Сучасні інфекції.* – 2002. – № 2. – С. 117-120.
20. Бобровицька А.І., Біломеря Т.А., Кучеренко Н.П., Матвеева Г.Я. Особливості перебігу вітряної віспи у дітей на тлі неінфекційних захворювань // *Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (5-6 травня 2004 р., Тернопіль).* – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 17-19.
21. Гнатюк В.В., Січкоріз О.Є. До етіотропної терапії вітряної віспи // *Там само.* – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 40-42.
22. Зубленко О.В., Маркович І.Г. Епідеміологічна характеристика вітряної віспи в м. Києві // *Сучасні інфекції.* – 2004. – № 4. – С. 28-31.

CHICKEN-POX IN UKUNG PEOPLE

V.I. Trykhlіb, B.M. Horishny

SUMMARY. *This research shows the chicken-pox morbidity rate among civil population, youth from organized groups and the percentage of complications at this disease.*

Key words: *chicken-pox, complications.*

© Бондаренко А.В., 2008
УДК 616.98:579.881.2]-07-08

А.В. Бондаренко

БАРТОНЕЛЬОЗQUINTANA

Харківський національний медичний університет

Представлено сучасні уявлення про роль Bartonella quintana в патології людини. Розглядаються фундаментальні питання клінічних варіантів B. quintana-інфекції: п'ятиденної гарячки, бактерійного ангіоматозу, пеліозу, хронічної бактеріємії та бактерійного ендокардиту.

Ключові слова: *бартофельози, етіологія, патогенез, епідеміологія, клінічні прояви, лікування.*

Прогрес у галузі клінічної мікробіології та інфектології в останні десятиліття розширив наші уявлення про відомих збудників інфекційних хвороб і дозволив виявити ряд раніше невідомих інфекцій людини. Багато десятиліть у вітчизняній літературі серед представників родини Rickettsiaceae був відомий збудник волинської гарячки Bartonella quintana (до 1993 р. – Rochalimaea

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

quintana), виявлений Schmincke в 1917 р. Хвороба, як і висипний тиф, була супутником війн та інших нещасть і вражала тисячі людей. Епідемія п'ятиденної гарячки, що вибухнула на території військових дій в Європі в роки I світової війни, торкнулася не менше 1 млн солдатів. Під час II світової війни вона знову відродилася в епідемічній формі, але в значно меншому масштабі (перехворіло приблизно 80 тис. осіб). У післявоєнні роки п'ятиденна гарячка вважалася практично зниклою, хоча спорадична захворюваність спостерігалася в Росії, Україні і Польщі, де вона була ендемічною [1, 2].

Сучасні можливості молекулярної біології дали підставу об'єднати в один рід *R. quintana* й, здавалося б, далекого від неї збудника ендемічної південноамериканської хвороби Карріона, що спричинює *Bartonella bacilliformis*. Були виявлені десятки близькородинних організмів, роль яких у патології людини зараз з'ясовується. Виявилось, що традиційно «забуті» мікроорганізми не тільки широко розповсюджені, але й досить небезпечні для людини. Повідомлення про повернення інфекції, пов'язаної з *B. quintana*, з'явилися на початку 1990-х років, коли збудник був виявлений як причина опортуністичної інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб. Серологічні й молекулярно-генетичні дослідження в різних країнах виявили приховану циркуляцію збудника серед населення і його наявність у популяції вошей [3]. У населення України специфічні антитіла до *B. quintana* виявлені у всіх вікових групах в 6,08 % [4].

Широкий спектр захворювань, синдромів і патологічних станів, обумовлений паразитуванням в організмі людини *B. quintana*, входить до групи бартонельозів – захворювань, що викликаються грамнегативними, факультативно внутрішньоклітинними бактеріями-аеробами, які для свого росту потребують гемін або продукти розщеплення еритроцитів. *B. quintana* викликає гостре (п'ятиденна гарячка) і хронічні (ангіоматоз, пеліоз, хронічну бактеріємію та ендокардит) захворювання. Особливо важливо, що бартонели з більшим успіхом вражають імуноскомпрометований організм. У наш час, коли імунодефіцити як інфекційного (ВІЛ-інфекція), так і неінфекційного походження (онкологічні хворі, хронічні реципієнти гормонів, особи після пересадки органів) виникають усе частіше, бартонелам приділяється зростаюча увага [1].

Таксономія. У міру розвитку знань у галузі мікробіології, а особливо молекулярної біології,

були внесені значні зміни в класифікацію мікроорганізмів. В 1984 р. порядок *Rickettsiales* був розділений на три родини: *Rickettsiaceae*, *Bartonellaceae* і *Anaplasmataceae*. У родину *Bartonellaceae* разом з родом *Grahamella* був внесений вид *Bartonella bacilliformis*. *R. quintana* з членами роду *Rickettsia* й *Coxiella* були поміщені в трибу *Rickettsiae* родини *Rickettsiaceae*. Однак у реорганізованій родині *Rickettsiaceae* були помітні деякі невідповідності. Рикетсії є суворо внутрішньоклітинними організмами, а рохалімії, що входили в цю ж родину, можуть культивуватися на живильному середовищі. Рикетсії мають дуже низький сумарний вміст гуаніну та цитозину (28,5-33,3 mol%), у той час як рохалімії мають значно вищий їх вміст (39,0-40,0 mol%), що зближає їх з бартонелами. Однак високий ступінь ДНК-ДНК гібридизації між рохаліміями й рикетсіями (*Rochalimaea quintana* і *Rickettsia prowazeki* – 27-31 %, *Rochalimaea quintana* і *Rickettsia typhi* – 36-53 %) продовжував тісно зв'язувати їх між собою [2].

Нові можливості молекулярних технологій дозволили провести ще одну рекласифікацію. Високий рівень ДНК-ДНК гібридизації між *R. quintana*, *R. vinsonii*, *R. henselae* і *R. elizabethae* показав тісніший зв'язок рохалімії з бартонелами, ніж з рикетсіями. Після одержання даних секвенування гена 16S рибосомної РНК і філогенетичного аналізу була показана тісна міжвидова близькість рохалімії: при порівнянні відрізка гену довжиною в 1446 пар виявлений високий ступінь гомології цього гену серед всіх чотирьох представників роду *Rochalimaea* (99,1-99,7 %), а також між цими видами й *B. bacilliformis* (97,9-98,8 %). Базуючись на фенотипних, філогенетичних, таксономічних і генетичних дослідженнях, D.J. Brenner з колегами запропонували об'єднати рід *Bartonella* й *Rochalimaea*. Більше того, вони показали, що всі нові члени родини *Bartonellaceae* генетично далекі від рикетсій й, унаслідок цього, було запропоновано винести цю родину за межі порядку *Rickettsiales*. Бартонели й рохалімії не є суворими внутрішньоклітинними паразитами, вони здатні за певних умов рости на безклітинних живильних середовищах. Така характеристика роду бартонел дозволила включити в нього мікроорганізми, що раніше належали до роду *Grahamella* [5].

На цей момент систематичне положення бартонел є досить певним й відстояним: всі види цього роду (включаючи колишніх представників роду *Rochalimaea* й *Grahamella*) з 1993 р. відносять до родини *Bartonellaceae*, що перебуває в складі α -2

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

підгрупи протеобактерій. Слід зазначити, що у середині цього підрозділу найближчими до бартонел є *Brucella abortus* [1, 6]. Проведена рекласифікація важлива не тільки для розуміння зв'язку мікроорганізмів у природі, але й, передусім, для медичних цілей. Різні види бартонел викликають подібну патологію в людей і тварин.

Бактеріологія. Бартонели - короткі плеоморфні оксидазонегативні грамнегативні палички розміром 0,3-0,5 мкм завширшки й 1,0-3,0 мкм завдовжки, нерухомі у висячій краплі. У *B. quintana* виявлені вузликіві пілі – тимчасові утворення, що сприяють проникненню бактерій в еукаріотичні клітини хазяїна. При культивуванні на кров'яному агарі пілі можуть зникати [7]. Розмноження бартонел відбувається простим поперечним діленням. У зрізах з інфікованих тканин бартонели можуть бути зігнутими, згрупованими в компактні скупчення (кластери). Забарвлюються за Романовським-Гімзою; у біоптатах з тканин – фарбуванням із застосуванням срібла за *Warthing Starry*; сприймають також акридинпомаранчевий барвник.

Бартонели мають мембрану і чітко структуровану тришарову оболонку, остання містить до 12 протеїнів з молекулярною масою від 174 до 28 кДа. Геном *B. quintana*, розміром $1,6 \times 10^6$ пар основ (співвідношення гуаніну і цитозину – 39,0 mol%), є похідним більшого геному *B. henselae* ($1,9 \times 10^6$ пар) [8]. При порівнянні його з геномом *R. prowazekii* виявлено чимало подібностей, особливо в базових, інформаційних генах. У той же час, у *B. quintana* немає багатьох генів риккетсій, що відповідають за синтез амінокислот, нуклеотидних основ та ін., що пояснює здатність бартонел рости на безклітинних середовищах. Плазмиди у *B. quintana* не виявлені [2].

Фактори патогенності бартонел практично не вивчені. Ідентифіковано імунодомінантні поверхневі мембранні протеїни, що непостійно експресуються, масою 100 кДа (з класу протеобактерійних афімбріальних адгезинів) – *VompA*, *VompB*, *VompC*, *VompD*, які характеризують автоагрегативні властивості бартонел та адгезію до клітин-мішеней хазяїна та переносника. Специфічність зв'язування з клітинами унікальна для кожного *Vomp* [9].

За характером росту бартонели є аеробами-гематотрофами, вимогливими до складу живильних середовищ. На відміну від риккетсій, ріст бартонел на жовткових мішечках дуже незначний, тому тривалий час *B. quintana* вирощували на одяжних вошах, яких вигодовували на добровольцях, що небезпечно для людини й утруднює

ведення чистої культури. Нині культивування *B. quintana* здійснюється на 5-10 % кров'яному агарі з екстрактом серцевого м'язу великої рогатої худоби. Добрий ріст на щільному середовищі може бути досягнутий додаванням у нього замість крові геміну. Поліпшують ріст такі добавки, як фетальна сироватка рогатої худоби (FCS), крохмаль, вугілля. Як джерело енергії використовується сукцинат, піруват або глутамін. Кров'яний агар може бути заміщений шоколадним або соєвим агаром, але ріст на них незначний.

Оптимальними умовами росту бартонел є температура 35-37 °С, 80 % вологості й 5-10 % вуглекислого газу. При первинному виділенні бартонел з біологічних зразків (крові, біоптатів лімфатичних вузлів, патологічних розростань на клапанах серця, папул й інших органів) білі шорсткі колонії, врослі в агар, формуються через 15-45 діб і більше. При пересівах час їхнього формування скорочується до 3-5 днів, колонії стають круглими й менш щільно з'єднані з агаром [7].

Виділення бартонел значно полегшується при використанні культури клітин. Для вирощування *B. quintana* використовують широкий спектр клітин, часто *Vero* й *ECV-304* з використанням *shell-vial technique*. Чутливість цього методу коливається від 13 до 44 % залежно від джерела виділення, а метод уможливлюється тільки при великій кількості (не менше 500) мікробних одиниць на клітину. Незважаючи на успіхи виділення культур, ПЛР залишається в 2-2,5 рази чутливішим методом [10].

Для заснованої на ПЛР детекції й ідентифікації бартонел можна використовувати різний спектр праймерів. ПЛР-детекцію *B. quintana*, що базується на ампліфікації фрагмента гену *htrA*, який кодує 17-кДа антиген, здійснюють традиційно за допомогою дегенеративних широкоспецифічних праймерів *CAT-1* (5'-GAT TCA ATT GGT TTG AA(A/G) GAG GCT) і *CAT-2* (5'-TCACAT CAC CAG G(A/G)C GTATTC). Можливе застосування праймерів, що розроблені для ампліфікації ділянки гену цитрат-синтази (*glTA*) *BhCS.781p* (5'-GGG GAC CAG CTC ATG GTG G) і (5'-AAT GCA AAA AGA ACA GTA AAC A), які також ампліфікують ДНК *B. henselae* і не ампліфікують ДНК *B. elizabethae*, *B. vinsonii* й *B. bacilliformis*. Крім того використовуються праймери, які розроблені для ампліфікації широко розповсюджених і відносно маловаріабельних генів бартонел (ген 16S рРНК та ін.) [2].

Bartonella spp. чутливі до багатьох антибіотиків *in vitro*: зокрема до пеніцилінів і цефалоспоринів (за винятком оксациліну й цефалотину), аміноглі-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

козидів, хлорамфеніколу, тетрациклінів, макролідів (крім кліндаміцину), рифампіцинів, фторхінолонів і ко-тримоксазолу [1]. Однак результати досліджень антибіотикочутливості бартонел, що проводились *in vitro*, не можна порівняти з результатами, одержаними при лікуванні пацієнтів. 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. Проте, при досягненні гентаміцином бактерицидної концентрації до *B. quintana*, яка знаходиться поза еритроцитами, було виявлено, що він не дав бактерицидного ефекту на внутрішньоклітинні бактерії навіть після 96 год витримки [11]. Припускається, що еритроцити є своєрідним резервуаром для *B. quintana*, тому бактерицидна дія гентаміцину переважно виявляється після виходу бактерій з еритроцитів. Розбіжності цих досліджень *in vitro* і *in vivo* можна пояснити недостатньою бактерицидною дією антибіотиків, а також різною локалізацією бартонел у макроорганізмі.

Епідеміологія. Природний резервуар *B. quintana* досі не встановлений, єдиним джерелом збудника вважається людина. Припускають ймовірність участі мишоподібних гризунів. У людини, крім гострого гарячкового захворювання, можливе тривале (до 2-5 років) приховане безсимптомне носійство або ж хронічні форми недуги [1, 12]. Справжнє число хворих на бартонельоз, обумовлений *B. quintana*, залишається неясним.

Епідемії п'ятиденної гарячки пов'язані з одяжними вошами людини – *Pediculus vestimenti de Geer* [12, 13]. Останні є майже убіквітарними комахами й, очевидно, бартонельози, зумовлені *B. quintana*, поширені по всій земній кулі в межах місць постійного проживання людей. Можливими переносниками можуть виступати коростяні кліщі.

Зараження зумовлене механічним втиранням контамінованих фекалій вошей у шкіру або кон'юнктиву. У вошей, на відміну від висипнотифозного рикетсіозу, бартонельоз перебігає безсимптомно, мікроорганізм зберігається довічно (до 30-45 діб), трансваріальна передача відсутня. У фекаліях вошей *B. quintana* зберігає свою життєздатність винятково довго – до 1312 діб. За відсутності переносника захворювання неконтагіозне.

Патогенез. На місці вхідних воріт яких-небудь специфічних слідів, пов'язаних з мікроорганізмом, зазвичай не залишається. Розповсюдження мікроорганізмів від місця вхідних воріт відбувається

лімфогенним і гематогенним шляхами, що призводить до генералізації інфекції з відповідною клінікою гострої або хронічної форми недуги. Фазова варіація експресії різних *Vomp* протеїнів створює адаптаційний потенціал бактерій до різних оточень (еритроцити людини, ендотеліальні клітини серцево-судинної системи, кровотворні кістково-мозкові клітини та кишковий епітелій воші), що характеризує патогенетичну стратегію *B. quintana*. У результаті цього розвивається ангіоматоз, лімфаденопатії чи їх поєднання з одночасним ураженням кістково-мозкових клітин і еритроцитів. Бактерії можна виявити в еритроцитах, клітинах ендотелію судин, селезінки, лімфатичних вузлів, печінки, кісткового мозку, шкіри.

Негайно після інфікування бактерії колонізують первинну нішу – ендотеліальні клітини. Протягом вторгнення в ендотеліальні клітини бартонели формують на поверхні щільно агреговані бактерійні маси – кластери, внаслідок чого виникає запальна реакція з проліферацією ендотеліальних клітин і прилеглих тканин. Зазвичай пошкоджується найбільш уразлива частина судинної системи людини – мікроциркуляторне русло, причому частина ендотеліальних клітин некротизується. Показано, що бартонели можуть викликати ангіопрولیферацію як мінімум двома способами – прямим, безпосередньо запускаючи проліферацію та пригнічуючи апоптоз ендотеліоцитів, і непрямим, стимулюючи паракринну ангіогенну петлю продукції судинного ендотеліального фактора росту зараженими макрофагами [14]. Крім того, автоагрегація сприяє комунікації серед бактерій у разі локальної тканинної інфекції [9]. Кожні п'ять днів частина бартонел з ендотеліальних клітин надходить у кровоплин, де вони уражають еритроцити. Бактерії вторгаються усередину еритроциту і розмножуються в межах фагосоми (інвасоми), поки не досягнуть критичної кількості. Ліпополісахариди бартонел здатні селективно стимулювати деякі протизапальні медіатори; лейкоцитоз, спричинений *B. quintana*, опосередкований через α -адренергічні рецептори. Також вони здатні пригнічувати апоптоз у лейкоцитах і стимулювати виділення хемокінів, чим, ймовірно, можна пояснити відсутність тяжких септичних шоків у хворих на бартонельози, незважаючи на «кров'яний» характер інфекції [15].

Ослаблення імунного захисту внаслідок дисфункції і дискординації діяльності системи ендотеліальних клітин, порушення кровообігу і гіпоксія органів та тканин обумовлюють появу і наростання

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

тання загальнотоксичних симптомів (гарячка, озноб, гіпотензія, нудота, блювота, ослаблення серцевої діяльності). Поступова поява в крові хворих захисних антитіл зупиняє інфекційний процес, хворі поступово видужують з формуванням імунітету різної тривалості. При хронічних формах бартонельозів, що розвиваються найчастіше в осіб з імунною недостатністю, встановлюється тривала бактеріємія, всупереч інтенсивній багатомісячній терапії антибіотиками. Останнє пояснюється внутрішньоклітинною локалізацією частини популяції збудника в запальних інфільтратах.

Незважаючи на те, що розвиток і форма бартонельозної інфекції залежать від імунного статусу організму хазяїна, роль імунітету в патологічному процесі тільки починає вивчатися. Виходячи з того, що у частини пацієнтів бактеріємія супроводжується високим рівнем антитіл, не виключено, що імунітет є штамоспецифічним і можлива реінфекція.

У клапанах серця, уражених бартонелами у хворих з клінічно маніфестним ендокардитом, формується численна вегетація з фібрину і тромбоцитів, на стулках клапанів спостерігаються перфорації, а в тканинах видалених клапанів – маса екстрацелюлярно розташованих мікроорганізмів і поверхневі запальні інфільтрати. Фарбування зрізів у біоптатах із застосуванням сріблення виявляє ділянки з «набряклими» ендотеліальними клітинами і периваскулярні еозинофільні та нейтрофільні агрегати зі згущенням бактерій, видимих у світловому мікроскопі як чорна маса переплетених паличок.

Клінічна картина. П'ятиденна гарячка (волинська, окопна, траншейна, молдавсько-валахська, тибіальна, рикетсіоз Вейгля-Мосинга) є проявом первинного зараження *B. quintana* (гостра форма інфекції). Може перебігати як безсимптомно, так і з тяжким ступенем. Інкубаційний період становить 10-30 діб. Класичний варіант перебігу захворювання має гострий початок, який супроводжується ознобом, підйомом температури тіла до 39,0-40,5 °С з подальшим її утримуванням на цьому рівні до 3-4 днів. Розвиваються загальне нездужання, слабкість, виражений біль голови, ін'єкція кон'юнктив, болі в ретроорбітальній ділянці, у м'язах, попереку, суглобах, кістках тіла і кінцівок, особливо великих гомілкових. У 20-80 % хворих розвивається слабкий розеолезний або макуло-папулезний висип. У майже половини хворих після поступового повернення температури до норми, через 5-6 діб, настає нове її підви-

щення із загостренням хвороби. Повторні напади (від 1 до 8) гарячки тривалістю біля 5 діб, супроводжуються відновленням тих самих симптомів хвороби, що і під час першої атаки, але вони виражені меншою мірою. Іноді спостерігаються анемія та гепатолієнальний синдром, особливо при затяжному перебігу недуги. Захворювання триває протягом 4-8 тиж. та закінчується повним одужанням. Однак у незначній частини хворих бактеріємія може зберігатися тривалий час і супроводжуватись загальною слабкістю, підвищеною дратливістю, а іноді гарячкою. Клінічні рецидиви описувалися навіть через 10 років після гострого захворювання [1]. У ВІЛ-інфікованих осіб п'ятиденна гарячка має поступовий початок. Виникає слабкість, біль голови, м'язів і суглобів, гарячка реєструється пізніше.

Диференційна діагностика проводиться з тифами, лептоспірозом, малярією. Прогноз захворювання сприятливий. Летальні випадки не описані. У разі хронізації процесу у віддалені терміни формується специфічний ендокардит з ураженням клапанів або розвивається бацилярний ангіоматоз, а також інші хронічні форми бартонельозу.

Бацилярний ангіоматоз (епітеліоїдний ангіоматоз). Хвороба відрізняється поліморфізмом клінічної картини та визначається як «псевдонепластичне шкірно-судинне інфекційне захворювання». Бацилярний ангіоматоз є тяжким, швидко прогресуючим захворюванням з тенденцією до дисемінації патологічного процесу. Без адекватної терапії хвороба переходить в генералізовану форму, із залученням практично будь-якого органу, часто закінчуючись летально. Спочатку бацилярний ангіоматоз був описаний у ВІЛ-інфікованих пацієнтів і пацієнтів, які перенесли пересадку органів або тканин. Однак в окремих випадках можливий його розвиток у пацієнтів з нормальною імунною системою.

Бацилярний ангіоматоз може проявлятися в двох формах: уражень, які помітні на шкірі, та позашкірних ураженнях. У тому випадку, коли домінує ушкодження поверхнево розташованих судин, розвивається ангіоматоз шкіри у вигляді безладно локалізованих на різних ділянках тіла (від обличчя до кінцівок) одиноких або множинних (до 1000 і більше в одного хворого) безболісних папул. Останні, подібно до грибів, піднімаються над поверхнею шкіри на ніжці й досягають величини лімфатичних вузлів або невеликих гемангіом. Судинні утворення прикриті зверху витонченим епітелієм, при проколі верхівки вони рясно кро-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

воточать. При глибокому підшкірному розташуванні патологічних судинних розростань формуються вузлуваті сплетення, що досягають декількох сантиметрів у діаметрі. Вони можуть бути виявлені як дифузно збільшені вузли, розташовані підшкірно на будь-якій ділянці тіла, включаючи голову і спину. Позашкірна форма бацилярного ангіоматозу супроводжується розвитком гарячкового стану, ознобом, нічним потовиділенням, анорексією, блювотою, втратою маси. У процесі також можуть залучатися кістковий мозок, легені, печінка, селезінка та лімфовузли [13, 16].

Клінічний діагноз бацилярного ангіоматозу ґрунтується на зіставленні маніфестної картини захворювання і результатів гістологічного дослідження біоптату. Диференційна діагностика проводиться з гнійною гранулемою, гемангіомою, підшкірними пухлинами і саркомою Капоші.

Пеліозний гепатит (бацилярний пурпуровий гепатит). Пеліоз-гепатит є окремим випадком так званого вісцерального пеліозу черевної порожнини. Пеліоз – рідкісна своєрідна патологічна нозоформа, що розвивається в основному у внутрішніх великих органах як множинні заповнені кров'ю цисти, іноді до декількох сантиметрів у діаметрі. Вони можуть бути безладно розкидані в паренхімі ураженої тканини, зазвичай без явного обмеження клітинами. По суті, пеліоз є ізольованим або супутнім процесом шкірної і позашкірної форм бацилярного ангіоматозу.

Пеліоз-гепатит виділений в самостійну форму захворювання на підставі домінування симптомів ураження паренхіми печінки на фоні загальної дисемінації збудника в організмі, особливо в осіб з дефіцитом імунної системи. Пеліоз-гепатит є судинною проліферацією синусоїдальних печінкових капілярів, що призводить до виникнення в печінці ділянок, заповнених кров'ю. Ураження дрібних судин печінки призводить до формування в них кіст, які переповнюються кров'ю, здавлюють печінкові клітини, порушуючи їх функції. Розвиваються застійні явища і симптоматика у вигляді нудоти, блювоти, діареї, здуття живота на фоні гарячки й ознобу. Одночасно з'являється гепатоспленомегалія, анемія, тромбоцитопенія і відбувається підйом рівня печінкових трансаміназ. Окрім печінки, в патологічний процес також можуть бути включені інші структури ретикулоендотеліальної системи, такі як селезінка, лімфатичні вузли черевної порожнини і кістковий мозок [17]. Описані рідкісні випадки ураження нирок, наднирників, підшлункової залози, легенів і травного каналу.

Гістологічно в біоптатах печінки виявляються множинні розширені капіляри, а також переповнені кров'ю кавернозні простори в паренхімі органу. Етіологія може бути підтверджена забарвленням зрізів із застосуванням срібла за *Warthing–Starry*, мікроскопічним та електронно-мікроскопічним дослідженням препаратів.

Бартонельозний синдром з бактеріємією.

В окремих випадках розвивається хронічна бактеріємія (до 78 тиж.), що реєструється в імунокомпетентних пацієнтів дуже рідко. Частіше бактеріємія обумовлена *B. quintana*, трапляється в осіб, які не мають постійного місця проживання, та у більшій частині перебігає безсимптомно протягом декількох місяців [1, 12].

Зазначений синдром відображає пролонгований комплекс симптомів і ознак, що супроводжуються нездужанням, зниженням працездатності, анорексією, втратою маси і рецидивами гарячки. При огляді можливе виявлення ін'єкції кон'юнктив, макуло-папульозної висипки, ністагму, гепатоспленомегалії, лімфаденопатії та чутливості м'язів і суглобів. При лабораторному обстеженні у частини хворих спостерігається лейкоцитоз, тромбоцитопенія або протеїнурія. Симптоми можуть зберігатися протягом тижнів і місяців, поки, на решті, не буде встановлений діагноз шляхом виділення збудника висівом крові на елективне живильне середовище і його подальшої ідентифікації або ж у результаті генно-молекулярного дослідження біоптату з лімфатичного вузла [18].

Ендокардит. Одним з маніфестних проявів *B. quintana*-інфекції є розвиток ендокардиту з ознаками серцевої недостатності. Такий ендокардит найчастіше виявляється у бездомних осіб, що страждають хронічним алкоголізмом і наявністю вошей, а також у пацієнтів з раніше не діагностованим ураженням клапанів [1, 13]. Бартонельозний ендокардит звичайно перебігає без клінічних проявів і з негативними результатами бактеріологічних досліджень, що призводить до пізньої постановки діагнозу, вищого рівня смертності та частіше потребує хірургічного втручання на клапанах серця, ніж у хворих на ендокардити, спричинені іншими інфекційними агентами. В деяких випадках синдром виявляється поступовим, протягом декількох місяців (а можливо й років) розвитком відчуття швидкої стомлюваності, появою помірної гарячки, втратою маси тіла (до 15 кг) й іншими симптомами. З боку серця спостерігається систолічний аортальний або мітральний шуми і порушення ритму. Іноді можливий розвиток перикардиту.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Діагностика. Однією з найважливіших проблем залишається гіподіагностика захворювання. Причиною є низький рівень забезпеченості лабораторної служби сертифікованими діагностичними тест-системами нового покоління, зокрема призначеними для ранньої діагностики (ІФА, ПЛР та ін.). Тим часом, пізня і тим більше неправильна постановка діагнозу і, відповідно, невчасне й неадекватне лікування можуть призвести до розвитку хронічних форм хвороби і пізніх ускладнень. Діагноз *B. quintana*-інфекції встановлюється на основі характерної клінічної картини та епідеміологічних даних, підтверджується серологічним визначенням специфічних антитіл у крові, виділенням культури збудника та за допомогою молекулярно-генетичних досліджень (оцінка поліморфізму довжин секвенованих або рестрикційних фрагментів ампліфікованих в ПЛР генів: ген цитрат-синтази (*gltA*), ген α -ланцюга рибофлавін-синтази (*ribC*), гени *OmpA* та *OmpB*, ген 16S рРНК, міжгенна спейсерна ділянка (*ITS*) 16S-23S; ген білка теплового шоку (*groEL*); специфічна ампліфікація гену білка клітинного ділення (*ftsZ*); пряме секвенування ПЛР-продукту для внутрішньовидового генотипування та ін.) [2, 19].

Лікування. Оптимальні режими лікування бартонельозів ще не встановлені. Етіотропне лікування у всіх випадках, щоб уникнути ускладнень, пов'язаних з вторинною інфекцією і для запобігання тривалій бактеріємії, повинне проводитися енергійно й наполегливо із застосуванням будь-яких препаратів, що діють на грамнегативні бактерії і глибоко проникають у тканини.

Препаратом вибору є еритроміцин. При тяжкому перебігу недуги еритроміцин призначається внутрішньовенно. При підвищеній чутливості до еритроміцину призначається доксициклін перорально або внутрішньовенно двічі на день. Застосування доксицикліну і еритроміцину однаково ефективно. Хворим з ослабленою імунною системою і тяжким ступенем інфекції рекомендується проводити комплексну терапію з додаванням рифампіцину. Для лікування хворих з ураженням ЦНС переважно пропонують комбінацію доксицикліну і рифампіцину, оскільки порівняно з іншими антибіотиками вибору доксициклін має підвищену проникність через гематоенцефалічний бар'єр.

При лікуванні цефтриаксоном і фторхінолонами у деяких пацієнтів вдалося досягти одужання, проте при застосуванні ципрофлоксацину у хворих на бациллярний ангіоматоз захворювання прогресувало. Крім того, бартонели були виявлені

в крові хворих, які одержували лікування цефалоспорином вузького спектру дії, гентаміцином і триметоприм-сульфометаксозолом (на відміну від пацієнтів, які одержували макроліди, рифампіцин або тетрациклін). Отже, при лікуванні бациллярного ангіоматозу і пеліозу не рекомендується призначення фторхінолонів, триметоприм-сульфометаксозолу, цефалоспоринів вузького спектру дії [11, 18].

Хронічні прояви недуги зникають повільно, проте через 4-7 днів терапії спостерігається позитивний ефект при лікуванні шкірних уражень при бациллярному ангіоматозі, а через 1 міс. лікування вони зникають повністю. Порушення при лікуванні пеліозу зникають повільніше, проте після декількох місяців лікування виявляється позитивний ефект.

Рецидиви при пеліоз-гепатиті, кісткових і шкірних ураженнях трапляються часто. Вони зумовлені недостатньою тривалістю лікування (менше 3 міс.), особливо у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжким імунodefіцитом. Тому рекомендується проводити лікування не менше 3 міс. при бациллярному ангіоматозі і не менше 4 міс. при пеліозі. 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, що приймають макроліди або рифампіцин як профілактику *Mycobacterium avium*-інфекції, не розвиваються захворювання, спричинені *Bartonella spp.*

Лікування малосимптомної, затяжної бактеріємії є важливою умовою профілактики ендокартиту. Пацієнти з хронічною бактеріємією, які отримували комбіноване лікування доксицикліном і гентаміцином, повністю видужали, тоді як монотерапія антибіотиками, резистентними до β -лактамаз, або доксицикліном не мала позитивного ефекту [11, 12]. Для лікування ендокартиту бартонельозної етіології рекомендується пролонгований курс антимікробної терапії (гентаміцин – у дозі 3 мг/кг одноразово внутрішньовенно протягом 14 днів) і доксициклін – 200 мг на добу протягом 28 днів) з подальшим хірургічним видаленням уражених клапанів і продовженням внутрішньовенного введення препарату до 6 тиж. після операції [20]. У пацієнтів з нирковою недостатністю, ожирінням або порушенням водним балансом необхідно суворо контролювати рівень гентаміцину в крові; таким пацієнтам гентаміцин потрібно призначати в менших дозах для запобігання не-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

фротоксичної дії препарату. Якщо є протипоказання до призначення гентаміцину (ниркова недостатність), необхідно використовувати поєднання рифампіцину і доксицикліну.

У деяких пацієнтів з імунodefіцитами через декілька годин після початку антибіотикотерапії може виникнути *Jarisch-Herxheimer*-подібна реакція. Тому хворі з тяжкими дихальними і/або серцево-судинними порушеннями повинні одержувати антибіотикотерапію під ретельним спостереженням персоналу.

Прогноз бартонельозної інфекції у людини повністю залежить від форми її прояву. У багатьох випадках захворювання закінчувалося спонтанно, без будь-яких наслідків у найближчому і віддаленому майбутньому. При хронічних формах, особливо за відсутності лікування і розвитку морфологічних уражень життєво важливих органів, зокрема, клапанів серця при ендокардиті, він несприятливий.

Профілактика заснована на повному знищенні вошей в оточенні хворих. Специфічна профілактика бартонельозів не розроблена.

Література

1. Maurin M., Birtles R.J., Raoult D. Current knowledge of Bartonella species // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1997. – V. 16. – P. 487-506.
2. Медяников О.Ю., Лиходед Л.Я., Пенкина Г.А. и др. Бартонеллы и бартонеллезы – новые и возвращающиеся. Таксономия, бактериология, патогенез и генетика // Журн. микробиол. – 2004. – № 4. – С. 113-121.
3. Игнатович В.Ф., Лукин Е.П., Умнова Н.С. и др. Сероиммунологический мониторинг микроорганизмов родов Rickettsia и Bartonella в Московском регионе // Там же. – 2001. – № 1. – С. 14-17.
4. Климчук М.Д., Любінський С.Ю., Кіцара М.С. Серологічні методи діагностики волинської гарячки з антигенами Rochalimaea quintana // AML. – 1997. – № 3-4. – С. 59-62.
5. Brenner D.J., O'Connor S.P., Winkler H.H., Steigerwalt A.G. Proposals to unify the genera Bartonella and Rochalimaea with descriptions of Bartonella quintana comb. nov., Bartonella vinsonii comb. nov., Bartonella henselae comb. nov., and Bartonella elizabethae comb. nov., and to remove the family Bartonellaceae from the Order Rickettsiales // Ibid. – 1993. – V. 43. – P. 777-786.
6. 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.
7. Kyme P., Dillon B., Iredell J. Phase variation in Bartonella henselae // Microbiology. – 2003. – V. 149, N 3. – P. 621-629.
8. Alsmark U.C., Frank A.C., Karlberg E.O. et al. The louse-borne human pathogen Bartonella quintana is a genomic derivative of the zoonotic agent Bartonella henselae. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – V. 101. – P. 9716-9721.
9. Peng Zhang, Chomel B.B., Schau M.K. et al. A family of variably expressed outer-membrane proteins (Vomp) mediates adhesion and autoaggregation in Bartonella quintana // Ibid. – 2004. – V. 101, N 37. – P. 13630-13635.
10. La Scola B., Raoult D. Culture of Bartonella quintana and Bartonella henselae from human samples: a 5-year experience (1993-1998) // J. Clin. Microbiol. – 1999. – V. 37. – P. 1899-1905.
11. 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.
12. Foucault C., Barrau K., Brouqui P., Raoult D. Bartonella quintana bacteremia among homeless people // Clin. Infect. Dis. – 2002. – V. 35. – P. 684-689.
13. Raoult D., Roux V. The body louse as a vector of reemerging human diseases // Ibid. – 1999. – V. 29. – P. 888-911.
14. Liberto M.C., Matera G., Lamberti A.G. et al. In vitro Bartonella quintana infection modulates the programmed cell death and inflammatory reaction of endothelial cells // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2003. – V. 45, N 2. – P. 107-115.
15. Matera G., Liberto M.C., Quirino A. et al. Bartonella quintana lipopolysaccharide effects on leukocytes, CXC chemokines and apoptosis: a study on the human whole blood and a rat model // Int. Immunopharmacol. – 2003. – V. 3, N 6. – P. 853-864.
16. Ramirez R.C.R., Saavedra S., Ramirez R.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. Ohl M.E., Spach D.H. Bartonella quintana and urban trench fever // Clin. Infect. Dis. – 2000. – V. 31, N 1. – P. 131-135.
19. Jensen W.A., Fall M.Z., Rooney J. et al. Rapid identification and differentiation of Bartonella species using a single-step PCR assay // J. Clin. Microbiol. – 2000. – V. 38. – P. 1717-1722.
20. Raoult D., Fournier P.E., Vandenesch F. et al. Outcome and treatment of bartonella endocarditis // Arch. Intern. Med. – 2003. – V. 163. – P. 226-230.

BARTONELLASIS QUINTANA

A.V. Bondarenko

SUMMARY. The recent conceptions on Bartonella quintana role in human pathology are presented in the article. The fundamental questions of B. quintana-infection clinical manifestations (trench fever, bacillary angiomatosis, peliosis, chronic bacteremia and bacterial endocarditis) are reviewed. **Key words:** bartonellas, Volyn fever, etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical manifestations, treatment.