

БАЦИЛЛЯРНЫЙ АНГИОМАТОЗ

Доц. А. В. БОНДАРЕНКО

Харьковский национальный медицинский университет

Приведены современные представления о роли *Bartonella henselae* и *Bartonella quintana* в развитии бациллярного ангиоматоза. Рассмотрены различные клинические варианты инфекции, а также методы их диагностики, терапии и профилактики.

Ключевые слова: *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, бациллярный ангиоматоз.

Бациллярный ангиоматоз (БА) — инфекционное псевдонепластическое заболевание бартонеллезной этиологии, характеризующееся длительной бактериемией, персистирующей лихорадкой, пролиферативными изменениями сосудов кожи, лимфатических узлов, костей и внутренних органов.

Впервые БА был описан в 1983 г. в США у ВИЧ-инфицированного пациента. В 1987 г. зарегистрировано еще 6 больных СПИДом с необычными кожными папулами и узелками. Системный характер заболевания стал очевиден после обнаружения на аутопсии узелков в гортани, желудочно-кишечном тракте, брюшине и диафрагме. Заболевание получило название эпителиоидный, а впоследствии бациллярный ангиоматоз. Возбудители были идентифицированы позже: в 1990 г. — *Bartonella henselae* (возбудитель болезни кошачьей царапины) и в 1992 г. — *B. quintana* (возбудитель окопной лихорадки) [1].

Этиология. Представители рода *Bartonella* являются факультативными внутриклеточными бактериями, относящимися к альфа-2-протеобактериям, филогенетически схожими с родом *Brucella*. Бартонеллы — короткие плеоморфные оксидазонегативные грамотрицательные палочки размером 0,3–0,5 мкм в ширину и 1,0–3,0 мкм в длину (рис. 1).

Окрашиваются по Романовскому — Гимзе; в тканевых биоптатах — методом серебрения по Warthing Starry [2]. По характеру питания бартонеллы являются аэробными гематотрофами, требовательными к составу питательных сред. Оптимальными условиями для роста бартонелл являются 5–10% кровяной агар с экстрактом сердечной мышцы крупного рогатого скота, температура 35–37°C, влажность 80% и 5–10% углекислого газа [3].

Эпидемиология. *Quintana*-инфекция ассоциируется с антисанитарными условиями, в которых проживает бродячее население, и передается через инфицированные фекалии платяной вши, втираемые при расчесывании в место укуса. Также к категории риска относятся лица с хроническим алкоголизмом, недоеданием, инъекционной наркоманией. Человек является естественным резервуаром *B. quintana*, а учитывая возможность хронической бактериемии с внутриэритроцитарной локализацией бартонелл, существует потенциал для гемоконтактной передачи [1].

Henselae-инфекция является зоонозной. Кошки — естественный резервуар для *B. henselae*, с серопозитивностью до 81% у бродячих и до 40% у домашних. Главным фактором заражения является контакт с кошками (кошачьи царапины, укусы и ослюнение). Передача между кошками происходит трансмиссивным путем через кошачьих блох, с развитием асимптоматичной многомесячной бактериемии. Чаще всего инфекция у людей развивается вследствие травматической инокуляции фекалий блох. Другим резервуаром могут быть инфицированные собаки. Изоляция *B. henselae* у лесной мыши затрагивает вопрос о возможности естественной инфекции у диких грызунов. Кроме того существует потенциал для трансмиссивной передачи инфекции человеку при укусах блох. Другими возможными переносчиками могут выступать иксодовые клещи и кровососущие мухи, у которых была изолирована ДНК возбудителя [4].

Патогенез. Биологической особенностью *B. henselae* и *B. quintana* является их уникальная способность стимулировать пролиферацию клеток эндотелия и рост мелких сосудов в их капиллярной части, что приводит к ангиоматозу. В местах прикрепления бартонелл к чувствительным клеткам формируются кластеры микроорганизмов и возникает воспалительная реакция с разрастанием клеток эндотелия и прилегающих тканей. Бартонеллы могут вызывать ангиопрлиферацию как минимум двумя способами — прямым, непосредственно запуская пролиферацию и ингибируя апоптоз эндотелиоцитов, и косвенным, стимулируя паракринную ангиогенную петлю продукции сосудистого эндотелиального фактора роста зараженными макрофагами.

Ответ макроорганизма на инфекцию, вызываемую бартонеллами, длительное время паразитирующими в кровяном русле, в значительной степени зависит не только от вида возбудителя, но и от состояния иммунной системы хозяина. БА развивается обычно при уровне CD₄ клеток меньше 50/мм³. У таких больных наблюдается снижение способности к формированию гранулем в ответ на большинство антигенов. В отсутствие гранулематозной реакции (характерной для болезни кошачьей царапины) наблюдается интенсивное разрастание богато васкуляризированной грануляционной ткани [1, 5].

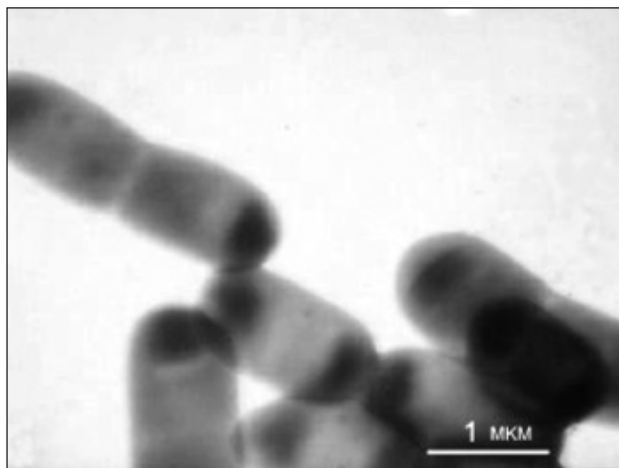


Рис. 1. Электронная микрофотография клеток *B. henselae*, ССUG 30454 ВТ, $\times 100\,000$, контрастирование уранилацетатом

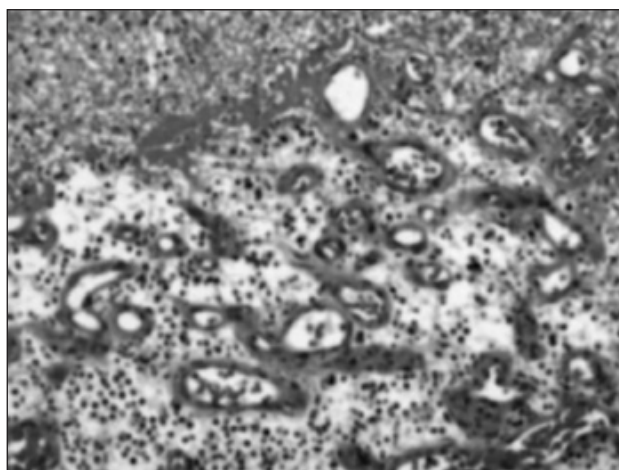


Рис. 2. Большое количество кровеносных сосудов разных размеров, отграниченных увеличенными эндотелиальными клетками, $\times 80$, окраска гематоксилин-эозином



Рис. 3. Кожный вариант БА (красно-фиолетовые папулы)

Морфологическую основу болезни составляет аномальная очаговая пролиферация микрокапилляров, отграниченных увеличенными выпуклыми, кубическими или полигональными широкоцитоплазмными эндотелиальными клетками, с или без признаков цитологической атипии. Воспалительная инфильтрация носит смешанный характер (лимфоцитарно-нейтрофильный) с лейкоцитоклазисом и очаговым некрозом (рис. 2).

Клиника. При всех вариантах БА у пациентов отмечается лихорадка, озноб, недомогание, головная боль, потеря аппетита (с или без потери веса).

Клинические проявления кожного варианта БА могут существенно различаться. Поражения могут быть как кожными, так и подкожными. Кожные поражения чаще представлены единичными или множественными (до сотен) безболезненными мелкими сферическими красно-фиолетовыми папулами (рис. 3). Последние постепенно разрастаются в узелки либо подобно грибам или полипам поднимаются над поверхностью кожи на ножке и достигают величины лимфатических узлов и небольших гемангиом. Поверхность поражений сначала гладкая, прикрытая сверху утонченным эпителием, но впоследствии может эрозировать с формированием в некоторых случаях геморрагической корочки или участков некроза. Повреждения имеют сосудистое происхождение, поэтому обильно кровоточат при травмировании [1].

Иногда папулы и узелки могут быть гиперпигментированными (почти черного цвета) и покрытыми чешуйками с минимальными признаками кровеносных сосудов. Кожные поражения достигают в диаметре до 10 см. Реже встречаются целлюлитные бляшки, расположенные, как правило, над остеолитическими поражениями [1, 6, 7].

При более глубоком подкожном расположении патологических сосудистых разрастаний формируются узловатые сплетения, которые достигают нескольких сантиметров в диаметре. Они могут быть выявлены как диффузные увеличенные узлы, расположенные подкожно на любом участке тела, включая голову и спину. Подкожные поражения представлены в виде одного или нескольких глубоких узлов с кожной гиперемией над ними, они могут разъедать поверхность кожи, становиться рыхлыми и инфицироваться [6–8].

Поскольку висцеральный вариант БА может клинически проявляться только кожными поражениями, очевидно, что БА кожи расценивается как маркер возможного внутреннего поражения.

Костный вариант БА: поражения очень болезненные и чаще всего возникают в длинных трубчатых костях (голень, малоберцовая или лучевая кости). Также описаны поражения пяточной кости, черепа, ребер и позвонков с вовлечением костного мозга или без. При поражении костного мозга, как правило, у больных имеет место сопутствующая гепатоспленомегалия и тромбоцитопения. Костные поражения могут возникать в одном или нескольких местах и предшествовать развитию кожной

формы. Рентгенологически костный БА определяется как хорошо отграниченный остеолит, иногда с периоститом. Сканирование с технецием метилен-дифосфонатом позволяет выявить фокальное накопление радиофармпрепарата в зоне поражения. Глубокие мягкотканые массы с изменениями или без на поверхности кожи часто залегают над костными поражениями [6, 9].

В случае гастроинтестинального БА при эндоскопической визуализации полостного варианта отмечается поднятая, холмистая, измененная язвенными или ангиоматозными поражениями слизистая оболочка желудка, тонкого и толстого кишечника. Экстраполостной вариант диагностируется при наличии большого внутрибрюшного мягкотканного образования, прорастающего в просвет кишечника, что приводит к массивным желудочно-кишечным кровотечениям. Увеличенные в размерах перипанкреатические, брюшинные и порточечные узлы могут привести к компрессии общего желчного протока с развитием механической желтухи [1, 10].

При респираторном БА полипозные ангиоматозные поражения обнаруживаются во время бронхоскопии в трахее и бронхах. Возможна обструкция гортани ангиомой [1, 11].

Единичная или генерализованная лимфаденопатия часто регистрируется у пациентов с БА. Привлеченные в патологический процесс лимфатические узлы могут непосредственно дренировать кожные поражения. Размеры лимфатических узлов варьируют от 1×3×2 см (прикорневые селезеночные) до 6×3×8 см (паховые). Нагноения и дренирования лимфатических узлов, вовлеченных в процесс, не описаны [6, 12].

Возможно формирование ангиоматозных масс в головном мозге с манифестацией в виде эпилептических припадков и вовлечением черепно-мозговых нервов [8].

Дифференциальная диагностика проводится с саркомой Капоши, акнеформной сыпью, узелковым миофиброматозом, лимфомами, капиллярной и эпителиоидной гемангиомами, ангиосаркомой, ангионейромой, ангиокератомой, пиогенной гранулемой и другими подкожными опухолями и инфекциями, при которых также может наблюдаться сосудистая пролиферация [1, 6, 9, 10, 12].

При диагностике проводится биопсия с гистопатологическим исследованием. Наиболее характерные и диагностические изменения выявляются при окраске тканей серебрением (по Warthin — Starry): многочисленный мелкий гранулированный волоконный амфотильный материал (бартофельлы) может быть разбросан по всей соединительной ткани, как правило, в ассоциации с прилегающими эндотелиальными клетками в непосредственной близости от сосудистого просвета, окруженного нейтрофильными агрегатами [4, 6, 8, 12].

Серологическая диагностика заключается в выявлении специфических противобартофельных антител, для чего используется непрямая реакция иммунофлюоресценции. Появление противобарто-

фельных антител может происходить за несколько лет до развития БА, что свидетельствует о заражении этой бактерией за годы до появления клинической картины заболевания. Титры обычно уменьшаются, по крайней мере в четыре раза при проведении антибиотикотерапии, что может использоваться для мониторинга эффективности терапии. Повышение титра является предиктором рецидива [6, 13, 14].

Бартофельлы легче выделяются из крови, чем из тканей, и оптимальным является посев крови на свежий оптимизированный шоколадный агар [6, 15].

Выявление бартофельной ДНК с помощью полимеразной цепной реакции детекции из образцов тканей является основным методом диагностики костного и гастроинтестинального БА [4, 6, 16].

Рентгенография рекомендуется для выявления типичных литических повреждений кости. Рентгенография органов грудной клетки может выявить легочные паренхиматозные узелки. Компьютерная томография или ангиография дает возможность контрастно визуализировать увеличенные узелки.

Терапия. Без адекватной терапии БА быстро прогрессирует с тенденцией к диссеминации патологического процесса и привлечению практически любого органа, часто приводя к летальному исходу. Антибактериальная терапия рекомендуется всем ВИЧ-инфицированным с БА. До начала проведения антибиотикотерапии у больных с кожным вариантом БА должны быть исключены паренхиматозные и костные поражения, наличие которых требует более длительного лечения. Терапию БА кожи, полости рта, глаз или лимфатических узлов проводят эритромицином, назначаемым перорально в дозе 500 мг 4 раза в сут в течение 3 мес. При его непереносимости назначается доксициклин в дозе 100 мг 2 раза в сут. БА костей требует внутривенного введения эритромицина в дозе 500 мг 4 раза в сут на протяжении 4 нед, а затем перорально еще 3 месяца. При БА ЦНС или тяжелой инфекции рекомендуется доксициклин внутривенно в дозе 100 мг 2 раза в сут на протяжении 4 нед, а затем перорально еще 3 мес, возможна комбинация с рифампицином или гентамицином. При непереносимости эритромицина и доксициклина назначается тетрациклин, кларитромицин или азитромицин. Клиническое улучшение наступает медленно, часто отмечаются рецидивы. Пациенты с рецидивирующим течением должны принимать препараты на протяжении всей жизни [1, 4, 6, 8, 9, 17].

При адекватном и своевременном проведении терапии прогноз благоприятный. Однако задержка в этиотропной терапии может приводить к распространению процесса и летальным исходам.

Специфическая профилактика бартофельных не разработана. Рекомендуется уменьшение тесного общения с кошками. Любую рану, нанесенную кошкой, нужно немедленно тщательным образом промыть водой и мылом. Уход за кошкой должен включать уничтожение блох. Профилактика *quintana*-инфекции основана на полном истреблении вшей в окружении заболевших. Необходимы меры относительно предупреждения возможной

гемоконтактной передачи инфекции. Медикаментозная профилактика не рекомендуется.

Таким образом, учитывая распространенность БА среди ВИЧ-инфицированных и лиц с другими иммунодефицитами, атипичность клинической симптоматики и возможность неблагоприятного течения болезни без адекватной этиотропной терапии, целесообразным является включение

диагностики бартонеллез в схему мониторинга при иммунодефицитных состояниях.

Внедрение диагностики БА в работу лечебно-профилактических учреждений будет способствовать повышению уровня расшифровки заболевания, эффективности лечения, предотвращению осложнений и, как следствие, инвалидности и смертности.

Литература

1. Koehler J. E. Bartonella-associated infections in HIV-infected patients // AIDS Clinical Care.— 1995.— Vol. 7, № 12.— P. 97–102.
2. Jacomo V., Kelly P. J., Raoult D. Natural History of Bartonella Infections (an Exception to Koch's Postulate) // Clin. Diagn. Lab. Immunol.— 2002.— Vol. 9.— P. 8–18.
3. Kyme P., Dillon B., Iredell J. Phase variation in Bartonella henselae // Microbiology.— 2003.— Vol. 149 (3).— P. 621–629.
4. Epidemiology bacillary angiomatosis and bacillary peliosis / J. W. Tappero, J. Mohle-Boetani, J. E. Koehler et al. // JAMA.— 1993.— Vol. 269.— P. 770–775.
5. Resto-Ruiz S., Burgess A., Anderson B. E. Role host immune response in pathogenesis Bartonella henselae // DNA Cell Biol.— 2003.— Vol. 22.— P. 431–440.
6. Isolation Rochalimaea species from cutaneous and osseous lesions bacillary angiomatosis / J. E. Koehler, F. D. Quinn, T. G. Berger et al. // N. Engl. J. Med.— 1992.— Vol. 327.— P. 1625–1631.
7. Webster G. F., Cockerell C. J., Friedman-Kien A. E. Clinical spectrum bacillary angiomatosis // Br. J. Dermatol.— 1992.— Vol. 126.— P. 535–541.
8. Intracerebral bacillary angiomatosis in a patient infected with human immunodeficiency virus / D. H. Spach, L. A. Panther, D. R. Thorning et al. // Ann. Intern. Med.— 1992.— Vol. 116.— P. 740–742.
9. Herts B. R., Rafii M., Spiegel G. Soft-tissue and osseous lesions caused bacillary angiomatosis: Unusual manifestations cat-scratch fever in patients with AIDS // Am. J. Radiol.— 1991.— Vol. 157.— P. 1249–1251.
10. Osseous manifestations bacillary angiomatosis / J. T. Gomez-Jorge, F. Donahue, W. Ganz et al. // Skeletal. Radiol.— 1996.— Vol. 25.— P. 505–508.
11. Slater L. N., Min K. W. Polypoid endobronchial lesions. A manifestation bacillary angiomatosis // Chest.— 1992.— Vol. 102.— P. 972–974.
12. Histopathology bacillary angiomatosis lymph node / J. K. C. Chan, K. J. Lewin, C. M. Lombard et al. // Am. J. Surg. Pathol.— 1991.— Vol. 15.— P. 430–437.
13. Бондаренко А. В., Кацапов Д. В. Экспериментальное изучение тест-системы для определения антибартонеллезных антител // Эксперимент. і кліні. медицина.— 2009.— № 4.— С. 29–32.
14. Козько В. Н., Бондаренко А. В., Кацапов Д. В. Диагностика бартонельозной инфекции у ВИЛ-инфицированных осіб: Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 259 // Інфекц. та паразитарні хвороби.— 2009.— Вип. 9.— 4 с.
15. Бактеріологічний метод діагностики бартонельозної інфекції / А. В. Бондаренко, С. І. Похил, О. В. Бондаренко та ін. // Лабораторная диагностика.— 2007.— № 2 (40).— С. 51–56.
16. Бондаренко А. В., Козько В. М., Кацапов Д. В. Диагностика бартонельозной инфекции методом полимерно-ланцюгової реакції // Матер. наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і парентеральних гепатитів».— Харків: ХНМУ, 2009.— С. 47–48.
17. Раціональна антибіотикотерапія бартонельозу / А. В. Бондаренко, С. І. Похил, В. М. Козько та ін. // Інфекц. хвороби.— 2007.— № 2.— С. 80–86.

БАЦИЛЯРНИЙ АНГІОМАТОЗ

А. В. БОНДАРЕНКО

Наведено сучасні уявлення щодо ролі *Bartonella henselae* і *Bartonella quintana* у розвитку бациллярного ангіоматозу. Розглянуто різні клінічні варіанти інфекції, а також методи їх діагностики, терапії та профілактики.

Ключові слова: *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, бациллярний ангіоматоз.

BACILLARY ANGIOMATOSIS

A. V. BONDARENKO

Contemporary ideas about the role of *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* in development of bacillary angiomatosis are presented. Different clinical variants of infection as well as the methods of their diagnosis, treatment and prevention are featured.

Key words: *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, bacillary angiomatosis.

Поступила 16.11.2010