

# **Бациллярный ангиоматоз**



# Этиология

- В начале 90-х годов прошлого столетия в развитии **болезни кошачьих царапин** была доказана этиологическая роль членов рода *Rochalimaea*.
- В 1993г. были объединены в группу «Бартонеллезы» (эритроцитарные «риккетсиозы»), **которая включает:**
  - 1) **болезнь кошачьих царапин** и
  - 2) **бациллярный ангиоматоз** (окопная или траншейная лихорадка, бациллярный пурпурный гепатит, бартонеллезный (рохалимический) синдром с бактериемией, эндокардиты)
- В 1993 году бартонеллы были классифицированы в подгруппе А-2 протеобактерий семейства *Bartonella*, которое включает 12 видов бартонелл, из них 5 – патогенных для человека

# Этиология

- Бартонеллы являются грамотрицательными аэробными, факультативно внутриклеточными бактериями, **нуждающимися для своего роста в гемине или продуктах расщепления эритроцитов.**
- Морфологически бартонеллы представлены в виде коротких палочек (от 0,3-0,5 до 1,0-3,0 микрон), которые в срезах из зараженных тканей могут быть изогнутыми, плеоморфными, и часто сгруппированными в компактные скопления (кластеры)

**Биоптат кожного поражения  
- скопления бартонелл (кластеры),  
окраска по по Warthing-Starry**



**Secondary angiomatosis – Extracellular granular material which are demonstrated by Warthin-Starry stain as dense aggregates of bacilli.**

# Эпидемиология

- *B. henselae* (возбудитель болезни кошачьих царапин) и *B. quintana* (возбудитель траншейной или окопной лихорадки) – широко распространены в природе. Их переносчиками являются кошачьи блохи и платяные вши, соответственно.
- Серологические и молекулярно-генетические исследования, проведенные в разных странах, выявили **скрытую циркуляцию *B. quintana* среди населения** (наличие специфических антител у 0,6-2,5% обследованных), а также ее наличие в популяции вшей.
- В фекалиях вшей *B. quintana* сохраняются жизнеспособными до 1312 суток, а в организме насекомого – пожизненно (30-45 суток).
- Единственным источником *B. quintana* считается человек, т.к. до настоящего времени природный резервуар возбудителя не установлен.

# Эпидемиология

- Кошки в своем окружении легко заражаются бартонеллами (после укусов блохами *Ctenocephalides felis*).
- В организме кошки *B. henselae* сохраняется более года без влияния на ее существование и является представителем **нормальной микрофлоры полости рта**.
- Бессимптомная бактериемия у кошек наблюдается длительно (до 17 мес.) и прекращается после курса антибиотикотерапии
- Заражение человека происходит при тесном контакте с кошкой (при укусе, царапании, лизании) при повреждении кожи или конъюнктивы глаза. Блохи могут нападать и на человека, осуществляя трансмиссивную передачу болезни.
- **У 90% заболевших в анамнезе есть указания на контакт с кошками!**
- В ряде случаев болезнь развивалась после контактов с белками, собаками, козами

# Патогенез

## Бациллярный ангиоматоз – генерализованная форма болезни кошачьих царапин

- Распространение возбудителя от места входных ворот происходит **лимфогенным и гематогенным** путями.
- Бартонеллы с помощью жгутиков сначала прикрепляются к поверхности, а затем и внедряются в **эритроциты и эндотелиальные клетки сосудов и эндокарда** и в дальнейшем стимулируют пролиферацию **клеток эндотелия и рост мелких сосудов (капилляров)**, что приводит к развитию ангиоматоза
- Тяжелое поражение сосудистой ткани связано с видом возбудителя - *B. quintana* поражают **и кроветворную ткань костного мозга**



# Патоморфология

- Морфологическая основа болезни - участковая пролиферация разбухших эндотелиальных клеток, выступающих в просвет сосудов, поэтому при преимущественном поражении **кожного покрова** на различных его участках обнаруживают одиночные или множественные (возможно более 1000) возвышающиеся над уровнем кожи безболезненные **папулы и гемангиомы** (часто с формированием ножки), достигающие иногда величины лимфатических узлов.
- При более глубоком подкожном расположении сосудистых разрастаний **формируются узловатые сплетения** размерами до нескольких сантиметров.
- При микроскопии биоптатов, окрашенных с применением серебрения (по Warthing-Starry), выявляют периваскулярные эозинофильные агрегаты с участками массивных скоплений бактерий.
- Аналогичная картина наблюдается при поражении внутренних органов; возможно развитие некроза костной ткани.

# Проявления бациллярного ангиоматоза

- Например, описанная выше форма «на ножке» (при ВИЧ-инфекции)



# Патоморфология

- Вокруг участков с «набухшими» («эпителиоидными») клетками группируются нейтрофилы и эозинофилы.
- Бактерии обнаруживаются в эритроцитах, клетках эндотелия сосудов, селезенки, лимфатических узлов, печени, костного мозга, кожи.
- В клапанах сердца у больных с выраженным эндокардитом обнаруживаются многочисленные **вегетации**, состоящие из фибрина и тромбоцитов (микроскопически определяются массы внеклеточно расположенных возбудителей и поверхностные воспалительные инфильтраты), **на створках клапанов – перфорации.**

# Клиническая картина

- Инкубационный период при **болезни кошачьих** царапин длится от 3 до 20 дней (обычно 7-14 дней).
- Типичные формы проявляются в развитии **первичного аффекта и регионарного лимфаденита**.
- Болезнь может протекать как в острой форме, так и в хронической. На месте уже зажившей ранки после укуса, укола или царапины появляется небольшая папула от 2 до 5 мм в диаметре с ободком гиперемии кожи, затем она превращается в везикулу, пустулу или в язвочку.
- Первичный аффект локализуется чаще на руках, реже – лице, шее, ногах. Общее состояние при этом остается удовлетворительным.
- В 40 - 75% случаев первичный аффект остается незамеченным (**отсутствует – чаще у больных ВИЧ-инфекцией** - или больной не обращает внимание).

# Клиническая картина

- Бациллярный ангиоматоз протекает с развитием лихорадки, выраженной интоксикацией. При всех формах характерно значительное повышение СОЭ, лейкоцитоз.

# Клиническая картина

- Если входными воротами является **конъюнктив**, происходит развитие окулогландулярного синдрома, напоминающего конъюнктивит Парино, и может наблюдаться у 3-7% больных.
- Через несколько дней лихорадки и интоксикации на фоне резкой гиперемии и отека конъюнктивы появляется один или несколько **узелков, которые могут изъязвляться.**
- Лимфатический узел, находящийся перед мочкой ушной раковины, значительно увеличивается и в последующем часто нагнаивается с образованием свищей, после чего остаются рубцовые изменения.

# Окулогландулярный синдром (по типу конъюнктивита Парино)



# Клиническая картина

- Если преобладает поражение **поверхностно** расположенных сосудов, развивается **ангиоматоз кожи** в виде беспорядочно расположенных на различных участках тела, конечностях, голове и лице одиночных или множественных безболезненных папул
- красного или пурпурного цвета, которые в дальнейшем увеличиваются (до размеров лимфоузлов) и могут возвышаться подобно грибам над кожей.
- Некоторые могут нагнаиваться и напоминать пиогенные гранулемы.
- Многие сосудистые разрастания могут кровоточить из-за истончения поверхностного эпителия. остеолиза.



# Диссеминированный процесс на коже



- При более глубоком подкожном расположении сосудистых разрастаний развиваются узловатые образования, размеры которых могут достигать нескольких сантиметров.
- Они располагаются также на любом участке тела, часто диффузно по всему телу или голове

**Множественные элементы на коже с поражением внутренних органов у больного ВИЧ-инфекцией** (собств.наблюдение сотрудников ФНМИ ПБСПИЛ)



# Бациллярный ангиоматоз у больного ВИЧ-инфекцией

(собств.наблюдение сотрудников ФНМЦПБСПИД)



# Бациллярный ангиоматоз у больного ВИЧ-инфекцией

(собств.наблюдение сотрудников ФНМЦПБСПИД)



- Часто наблюдается сочетание поверхностного и более глубокого подкожных сосудистых поражений, а также поражение сосудов внутренних органов и костей, вплоть до выраженного остеолиза.
- Поражение костного мозга, протекающее как острый остеолитический процесс, описано у 35% больных с внекожной формой бациллярного ангиоматоза.

# Поражение кости



# Поражение костей





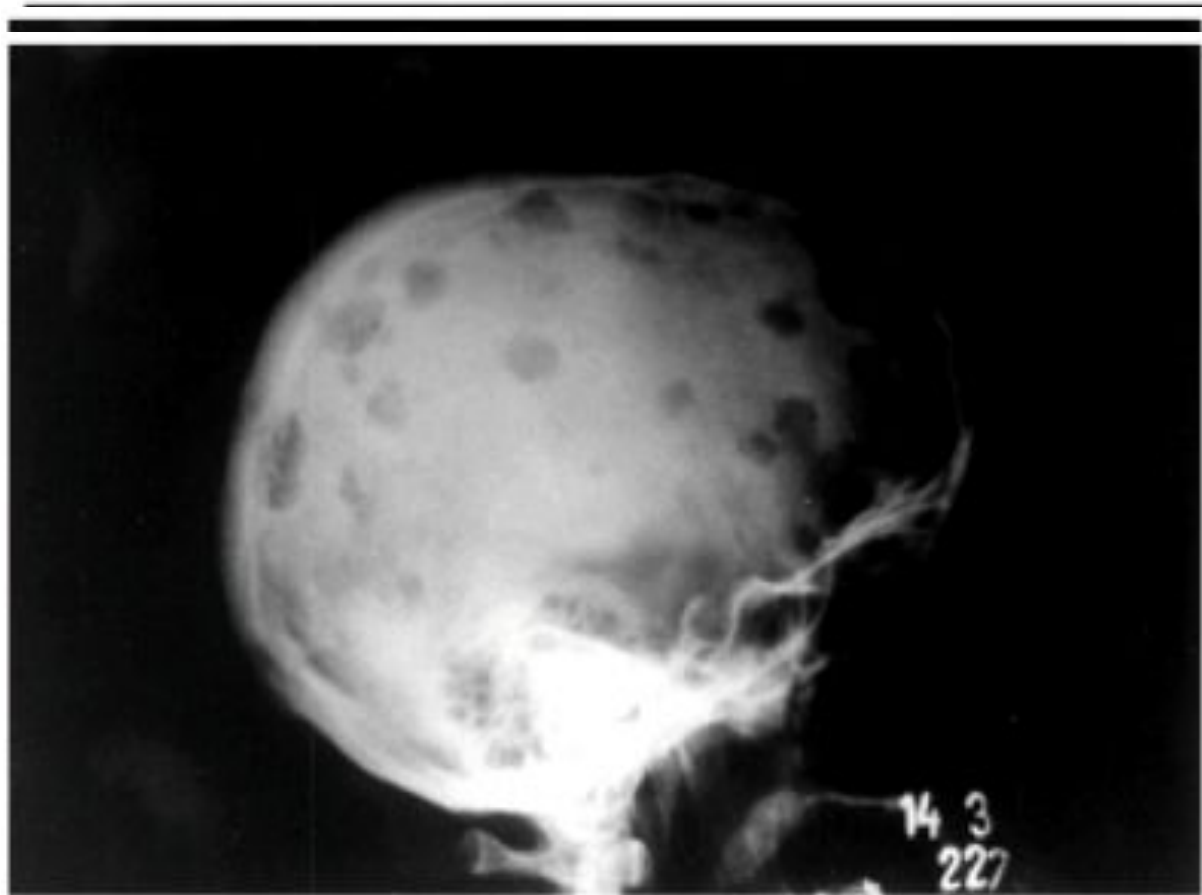
# Литическое поражение тела позвонка

(Courtesy of Dr. B. Herts and *AJR*, 1991).



# Множественные очаги остеолиза при бацилярном ангиоматозе у больного ВИЧ- инфекцией

*George L. D. GAZINEO, Beatriz M. TROPE et al., 2001, S. Paulo*



**Fig. 1** - Osteolytic lesions due to bacillary angiomatosis.

- При поражении внутренних органов возможны самые различные клинические проявления и **осложнения** (например, закупорка просвета бронха, обструкция желчевыводящих путей, абсцессы печени, мозга).

- *В самостоятельную форму* заболевания выделяют **бациллярный пурпурный гепатит**, как вариант течения бациллярного ангиоматоза с преобладанием признаков поражения паренхимы печени.
- Поражение мелких сосудов печени приводит к формированию в них кистозных образований, переполненных кровью, которые сдавливают клетки печени.
- При **обследовании** выявляют гепатоспленомегалию, анемию, тромбоцитопению, повышение печеночных ферментов в сыворотке крови,
- а гистологически в биоптатах печени - множественные расширенные капилляры и переполненные кровью кавернозные пространства в паренхиме

- **В отдельную форму выделен также бартонеллезный (рохалимийный) синдром с бактериемией**

*(B. quintana)*, который протекает длительно, сопровождается недомоганием, потерей аппетита, снижением веса, рецидивами **лихорадки**.

При этом развивается **эндокардит** и признаки сердечной недостаточности. Синдром проявляется развитием (*в течение нескольких месяцев и лет*) быстрой утомляемости, умеренной лихорадки, снижением веса до 6-15 кг, иногда носовыми кровотечениями, сыпью на конечностях, кашлем.

Возможны увеличение печени и селезенки, отеки. Отмечается тахикардия (до 100 в мин.), сосудистая гипотония, систолический шум, нарушение ритма.

Развивается анемия, умеренный лейкоцитоз, иногда тромбоцитопения.

Чаще наблюдается у лиц, ведущих бродячий образ жизни и страдающих хроническим алкоголизмом.

# Вариант поражения



# Вариант поражения



# Вариант узелкового поражения





# Поражение слизистых оболочек с изъязвлением элементов



# Сочетание БА (на носу) и СК (на щеке)

Оба поражения подтверждены гистологически



# Узловые элементы



# Изъязвление узлового элемента (1) *B. henselae*.

(Copyright Alexander von Humboldt Institute, Peru).



# Язвенный дефект (2)

## (стадия грануляции)

(Copyright Alexander von Humboldt Institute, Peru)



# Поражение сигмовидной кишки



- Множественные гиперемированные узелковые элементы, часть с изъязвлениями (маскируется под СК) у 60-летнего больного СПИДом (после болезни Крона), который жаловался на диарею с примесью крови, тенезмы, вздутие живота

**Число CD4 клеток  
189/mm<sup>3</sup>**

# Диагностика

- Микробиологическое исследование крови
- Гистологически – исследованием ткани папулы или лимфатического узла с окрашиванием с применением серебра для обнаружения скоплений **бактерий**. Гнездные скопления бартонелл обнаруживают в массивных периваскулярных эозинофильных инфильтратах.
- При электронной микроскопии отчетливо видны плеоморфные палочки с трехслойной грамотрицательной оболочкой.
- Используется серодиагностика (**на поздних стадиях ВИЧ-инфекции эффективность низкая**): для выявления антител в крови (и нарастания их титра) к специфическому антигену бартонелл (метод иммунофлюоресцирующих антител и ИФА).
- Разработаны молекулярно-генетические методы с использованием **ПЦР**.

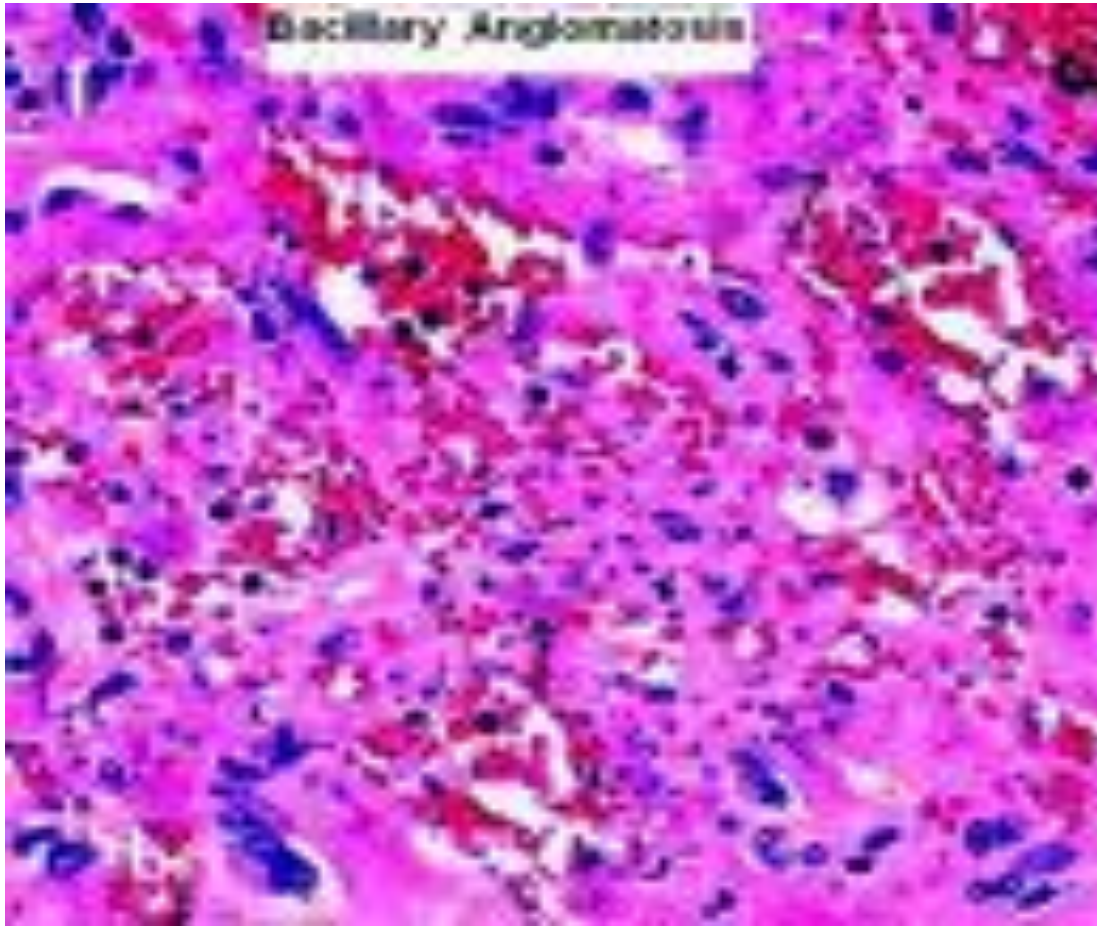
**Биоптат кожного поражения  
- скопления бартонелл (кластеры),  
окраска по по Warthing-Starry**



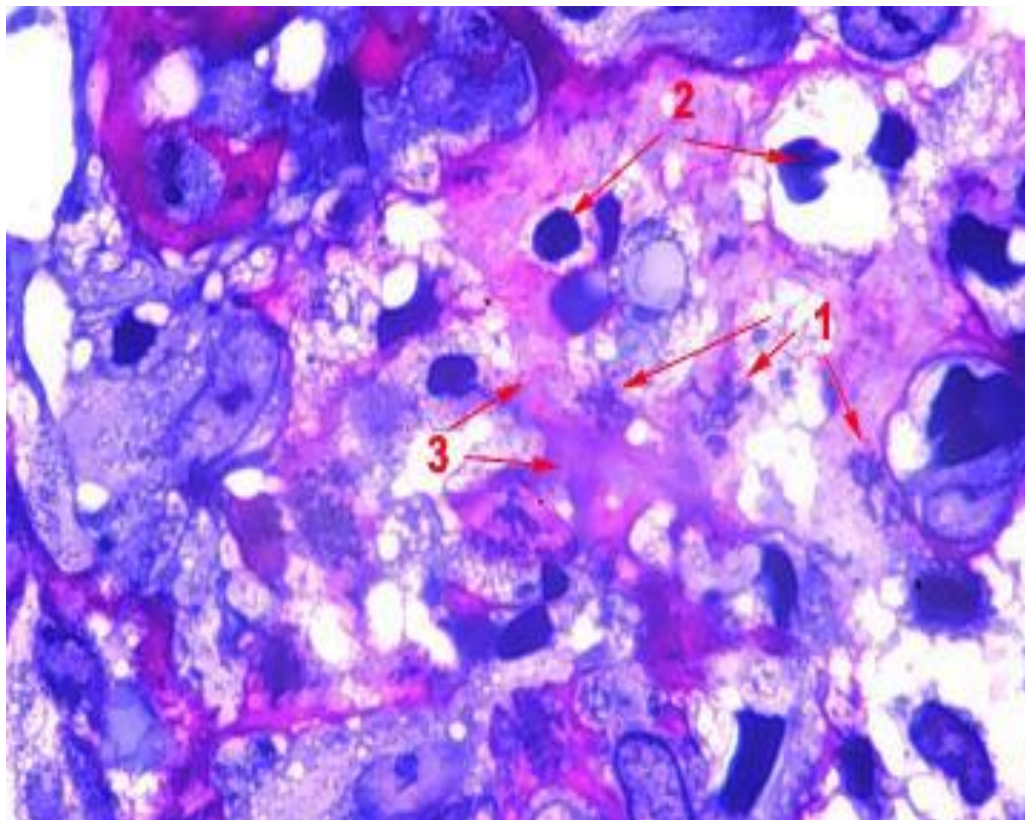
Secondary angiomatosis – Eosinophilic granular material which are demonstrated by Warthin-Starry stain as dense aggregates of bacilli.



# Скопления бартонелл в очаге поражения



## *B. henselae* в очаге поражения



1 - *B. henselae*, 2 - эритроциты, 3 - коллаген

# Лечение

- Эритромицин (при пероральном приеме 200-500 мг 4 раза в день)
- Доксициклин, тетрациклин, рокситромицин, норфлоксацин и цифрофлоксацин
- Лечение должно длиться от нескольких недель до нескольких месяцев, так как бациллярный ангиоматоз склонен к рецидивированию, особенно у лиц с выраженным иммунодефицитом
- При **поражении костей** рекомендуется комбинированное применение фторхинолонов и рифампицина
- Больным ВИЧ-инфекцией, кроме антибиотиков, назначают противоретровирусную терапию (по показаниям)

## Рекомендации унив.им.Дж.Гопкинса (Дж.Бартлетт, Дж.Галлант, 2007)

- **Схема выбора (поражение слизистых рта, глаз, кожи):** эритромицин 500 мг внутрь или в/в 4 р/сут или доксициклин 100 мг внутрь или в/в более 3 мес.
- Альтернатива: азитромицин 600мг 1 р/сут или кларитромицин 500 мг 2 р/сут
- **В/в терапия (поражений костей, в/органов, эндокардит):** перечисленные препараты +рифампицин или рифабутин
- **Поражение ЦНС:** доксициклин 100 мг в/в 2 р/сут

# Прогноз

- Эффект от лечения не всегда явно выражен, однако антибиотикотерапия быстро приводит к снижению количества возбудителя.
- Клиническое улучшение происходит медленно, возможны рецидивы.