

УДК 616.98:578.828.6+616.114

Похил С. І., Торяник І. І., Тимченко О. М., Чигиринська Н. А.,
Костиря І. А., Круглова Т. А., *Данильченко С. І.

ЗАСТОСУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ШКІРНИХ ПРОЯВІВ БАРТОНЕЛЬОЗУ (ПЕРУАНСЬКОЇ БОРОДАВКИ) У СУЧАСНІЙ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІЙ ПРАКТИЦІ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків

*Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, м. Миколаїв

kamysh_in@ukr.net

Останнім часом гемопаразитарні захворювання людини відіграють важливу роль у диференційно-діагностичній та клініко-лабораторній практиці сучасної медицини. Вони визначаються складністю життєвого циклу збудника, який є паразитом, як в організмі членистоногих, так і хребетних хазяїнів.

Складність цього процесу обумовлена факторами різноманітності хребетних хазяїнів, що мешкають у різних біотопах, відновленням колишніх промислових об'єктів, які призводять до розвитку нових біотопів, та залежить від життєвого циклу рослин, клімату, та/або антропогенного впливу. Природою, таким чином, власноруч створюються нові місця існування для рослин і тварин, в тому числі москітів – переносників небезпечних хвороб, однією із яких є емерджентне трансмісивне захворювання бартонельоз. Перше повідомлення про випадок захворювання було зареєстроване у минулому сторіччі на північному сході Перу, пізніше – півночі Еквадору, у Болівії та Бразилії. Згодом в цьому регіоні протягом кожного сезону реєструвалось до кількох сотень випадків. Захворювання характеризувалось двома типами перебігу: лихоманкою Оройя та перуанською бородавкою. Іншими провідними симптомами були слабкість, головний біль, гострі болі в одному суглобі, поява бородавок в місцях розташування укусів москітів (*Phlebotomus verrucarum* і *Phlebotomus noguchii*), порушення та хронічні симптоми, які здатні зберігатися протягом тривалого періоду часу. Морфологічно утворення перуанських бородавок пов'язане з ушкодженнями ендотеліального шару кровоносних судин та первинної репродукцією в них *Bartonella*. Цей факт сприяє організації багряно-червоних висипів, що здатні перетворюватись в судинну пухлину. Вони дуже схожі один на одного та типові для бородавок, що є вкрай важливим для об'єктивної диференціальної діагностики цієї недуги із вірусними захворюваннями (вірус папіломи людини). Таким чином, стає зрозумілим необхідність застосування у клініко-лабораторній практиці допоміжних

вірусологічних методів для ефективної етіологічної діагностики бартонельозу людини.

Ключові слова: диференційна діагностика; бартонельоз; шкірні прояви/симптоми; перуанська бородавка; клініко-лабораторні дослідження.

Актуальність дослідження. Вражаючий поліморфізм шкірних проявів бартонельозу (перуанська бородавка), їх дивна структурна схожість із папіломовірусом людини спричиняють фатальні помилки та фальсифікації у діагностиці хвороби. Останнє спонукає фахівців до запровадження термінальних схем агресивної терапії (опромінення, хіміотерапія), що неминуче призводить не лише до глибокої інвалідації хворих, але й блискавичного летального фіналу, зрозуміле пояснення якому надають існуючі експертні клініко-лабораторні заходи. З метою оптимізації диференційно-діагностичного потенціалу клініко-лабораторної діагностики шкірних проявів бартонельозу (перуанська бородавка) як небезпечного емерджентного інфекційного захворювання було започатковане представлення дослідження.

Метою започаткованого дослідження стало вивчення клініко-морфологічних доміант шкірних проявів бартонельозу (зокрема, однієї із його маловідомих форм – перуанської бородавки).

Сутність проблематики і стан вивчення питання. Бартонельоз являє собою трансмісійне, сезонне, природно-осередковане інфекційне захворювання з доволі тривалим перебігом та проявами, що втілюються у вигляді двох клінічних форм: лихоманки Оройя та перуанської бородавки [5, 6]. На тепер це захворювання вважають емерджентною інфекцією, що характеризується як стерти́м, безсимптомним перебігом (власне перуанська бородавка), так і яскравою клінікою та високим рівнем летальності (лихоманка Оройя). Перші повідомлення щодо цієї хвороби надійшли саме із Латинської Америки, де у глибоких долинах перуанських Анд та прилеглих до них географічних районах

Еквадору, Бразилії, Болівії були зареєстровані перші випадки цієї недуги. Перуанська бородавка – друга форма бартонельозу розвивається після лихоманки (у разі відносно сприятливого перебігу останньої), видається довготривалою хворобою майже без летальних наслідків [11]. Іноді вона здатна симулювати самостійну інфекцію, що призводить іноді до казуїстичних висновків навіть досвідчених експертів [12]. Збудники бартонельозу відомі кровепаразити, які в еритроцитах крові накопичуються у вигляді поліморфних тілець, розмірами 0,2–1,0 мкм до 1,5–2,5 мкм.

Застосовуване матеріальне підґрунтя. У фаховій літературі за для детального вивчення шкірних проявів бартонелльозу рекомендують використовувати найбільш демонстративні та доказові гістологічні методи, що справджено не лише особливостями перебігу згаданої хвороби, структурно-функціональної специфікою таргетної тканини – дерми, але й продиктовано доступністю останніх, як з економічної, так практичної точок зору [2, 6, 10]. Гістологічні дослідження прості для освоєння, відносно дешеві, доволі мало тривалі у отриманні результатів, приємливі у інтерпретаціях. Вони знайшли широке застосування у експериментальному моделюванні, зручні для екстраполяцій [9]. Найбільш застосовуваним є виготовлення зрізів із фрагментів біологічного матеріалу шкірних наростів. Із зазначеною метою зразки традиційним чином фіксують у водному розчині 12 % формаліну на сульфатно-сольовому буфері (рН = 7,0–7,2), за чим здійснюють постфіксацію, зневоднення у спиртах від 30° до 96°, заливають у парафінові/целоїдинові блоки. Отримані блоки ріжуть (у трьох взаємно перпендикулярних напрямках), застосовуючи ротаційний мікротом. Отримані зрізи забарвлюють гематоксиліном та еозином, за Ван-Гізеном, Браше, суданом III–IV. Для дослідження морфологічних змін у мікроіннервації шкірних новоутворень у якості додаткового методу верифікації рекомендується забарвлення за Рассказовою, срібленням за Крутсай. Аналіз змін проводять у світлооптичному мікроскопі зі збільшеннями від $\times 140$; $\times 200$; $\times 400$; $\times 600$ до $\times 1350$. Окремі дослідники вважають за доцільне застосування традиційних ультрамікроскопічних методів дослідження (як правило, трансмісійна мікроскопія). Тоді виготовляють напівтонкі чи ультратонкі зрізи з отриманого біологічного матеріалу. Проводка та контрастування здійснюється у відповідності до стандартних алгоритмів (фіксатор – глутаровий альдегід, стабілізатор контрасту Os (IV), власне, контрастування відбувається за рахунок безпосередньої участі йонів колоїдного срібла, золота чи платини. Робоче збільшення для аналізу зрізів може вар'ювати від $\times 3600$ до $\times 32000$). У дос-

тупній нам літературі не було знайдено свідчень щодо застосування у діагностиці перуанських бородавок люмінесцентної мікроскопії. Хоча на наш погляд зазначений метод видається не менш візуальним, ніж два попередніх. З метою верифікації результатів є доцільним використання стандартних вірусологічних методів (конкретизація вірусу папіломи) Безсумнівною також залишається адекватність застосування культуральних, імуноферментних методів дослідження, що сприяють виявленню збудника та його етіологічної ідентифікації [2, 3, 4]. Однак їх застосування унеможлиблює повноцінну об'єктивізацію морфологічної діагностики ушкоджень, спричинених власне бартонелюю, як паразитарним збудником хвороби.

Патогенез та клініка шкірного бартонельозу.

Дебют хвороби невід'ємним чином пов'язаний із первинним розмноженням бартонел, що потрапляють до ендотеліального шару судин через дефекти у шкірі. Збудник може спостерігатись у клітинах бородавок (папіломах), судинних пухлинах, що є характерним маркером перуанської бородавки. Бартонели не лише виявляються засобами молекулярно-біологічної діагностики (полімеразно-ланцюгова реакція) [8], але й класичним методом культивування на середовищі Ногучи (що застосовують також для вирощування збудників лептоспірозу) [6]. Зараження людини відбувається через москітів *Phlebotomus verrucarum*. Роль інших переносників, в тому числі *Phlebotomus noguchii*, скоріш над усе, обмежується окремими випадками зараження).

Інкубаційний період розвитку лихоманки Оройя триває 2–3 тижня. Температура стрімко добігає показника у 40 °С, носить інтермітуючий характер, досягаючи максимуму о півдні, після чого через 12 годин спадає майже до нормальних цифр. Характерним для клінічної симптоматики лихоманки Оройя слабкість, головний біль та гострий біль, що локалізований у одному суглобі (поруч із зоною укусу москітом). Після критичного зниження температури стан здоров'я хворих суттєво покращується, біль у суглобі послаблюється або й проходить зовсім. Кожен приступ лихоманки супроводжується еритропенією та розвитком прогресуючої анемії [13]. У подальшій симптоматиці та сценарії клінічної картини поява ознак гепато-спленомегалії, болісні відчуття під час пальпації органів, висока гіпертермія, слабкість. За відсутності відповідної терапії пацієнтів чекає летальний фінал. У разі перебігу середньої тяжкості через 1–2 місяці проходить самостійно, за чим ініціюється друга стадія бартонельозу – саме перуанська бородавка. На тлі високої температури на шкірі обличчя, слизових оболонках з'являється висипи, які часом замінюються вираз-

ками або перетворюються у багряно-червоні су-динні пухлини, діаметром 3–4 см. Одужання настає спонтанно. Вузлики підсихають, зменшуються у розмірах та відпадають, не залишаючи жодних наслідків. Шкірні висипи при бартонельозі дуже схожі на бородавки [1]. Вони мають ребристу пове-рхню, видаються над ділянками шкіри та викликають низку питань щодо власної ідентифікації. Складнощі диференційної діагностики спонукають до залучення поряд із згаданими вище клініко-лабораторними (в тому числі, мікроскопія мазків крові) методами вірусологічних досліджень (за для остаточного відхилення підозр щодо вірусу папіло-ми людини). Застосування ресурсів імунофермент-ного аналізу дає змогу визначитись з етіологічним

фактором хвороби та не вдаватись помилки на користь онковірусного генезу (особливо, якщо мо-ва йде про летальний фінал) зазначеного явища. Необхідно пам'ятати, що імунітет до перуанської бородавки доволі стійкий. Повторних випадків за-хворювання не реєструється.

Заключення. Диференційна діагностика шкір-них проявів бартонельозу (перуанська бородавка) повинна носити комплексний характер. Клініко-лабораторний алгоритм необхідно орієнтувати на залучення як етіопатогенетичних методів дослі-дження (РНІФ, культуральні, молекулярно-біологічні), так і способів визначення симптоматич-них змін у таргетних органах і тканинах цілісного організму.

Література

1. Атлас патологии Роббинса и Котрана / Э. К. Клатт; пер. с англ.; под ред. О. Д. Мишнева, А. И. Щеголева. – М. : Логосфера, 2010. – 544 с.: ил.
2. Бондаренко А. В. Сероиммунологический мониторинг уровня специфических антител против микроорганизмов рода *Bartonella* [Текст] / А. В. Бондаренко, С. И. Похил, Е. Н. Тимченко // Междунар. медиц. журн. – 2011. – № 2. – С. 82–84.
3. Бондаренко А. В. Результаты випробування експериментальної РНІФ-тест-системи для виявлення бартонельозного антигену [Текст] / А. В. Бондаренко, С. І. Похил, О. В. Бондаренко, О. М. Тимченко // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2011. – № 1. – С. 51–53.
4. Бондаренко А. В. Дослідження культуральних і антагоністичних властивостей *Bartonella* spp. [Text] / А. В. Бондаренко, С. І. Похил, О. В. Бондаренко [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 2 (51). – С. 126–129.
5. Возіанова Ж. І. Інфекційні і паразитарні хвороби [Текст] / Ж. І. Возіанова // Київ – Здоров'я. – 2001. – Т. 2. – С. 656.
6. Медяников О. Ю. Бартонеллы и бартонеллезы – новые и возвращающиеся. Таксономия, бактериология, патогенез и генетика [Текст] / О. Ю. Медяников, Л. Я. Лихоед, Г. А. Пенкина // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2004. – № 4. – С. 113–121.
7. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Крикун. – 2-е изд. стереотип. – М. : Медицина, 2002. – 544 с.
8. Похил, С. І. Спосіб виявлення збудників бартонельозної інфекції (БІ) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [Текст] / С. І. Похил, В. М. Козько, О. М. Тимченко // Інформаційний бюлетень (Додаток до «Журналу Академії медичних наук України»). – Київ, 2008. – Вип. 25. – С. 56–57.
9. Похил С. І. Використання білих нелінійних мишей із штучно сформованим імунокомпрометованим станом для біологічного методу виявлення збудників трансмісивних бактеріальних інфекцій (анаплазмозу, бартонельозу, ерліхіозу) [Текст] / С. І. Похил, О. М. Тимченко, І. І. Торяник [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 2012. – № 4 (62). – С. 20–26.
10. Похил С. І. Структурно-функціональні зміни у тканинах печінки імунокомпрометованих нелінійних лабораторних мишей з бартонельозною інфекцією [Текст] / С. І. Похил, І. І. Торяник, О. М. Тимченко [та ін.] // Харківська хірургічна школа. – 2012. – № 5. – С. 27–33.
11. Chomel B. B. *Bartonella* spp. in pets and effect on human health [Text] / B. B. Chomel, H. J. Boulouis // Emerging Infections Diseases. – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 389–394.
12. Chomel B. B. Ecological fitness and strategies of adaptation of *Bartonella* species to their hosts and vectors [Text] / B. B. Chomel, H. J. Boulouis, E. B. Breitschwerdt // Vet. Res. – 2009. – Vol. 40, № 9. – P. 1–22.
13. Dati F. New Aspects of Laboratory Testing for Hemostasis Disorders [Text] / F. Dati // Journal of Laboratory and Clinic Medicine. – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. 9–11.

References

1. Atlas patologii Robbinsa i Kotrana / EK Klatt; per. s angl.; pod red. OD Mishneva, AI Shchegoleva. M.: Logosfera; 2010. 544 s.: il.
2. Bondarenko AV, Pokhil SI, Timchenko EN. Seroimmunologicheskii monitoring urovnya spetsificheskikh antitel protiv mikroorganizmov roda Bartonella. Mezhdunar. medits. zhurn. 2011;2:82–4.
3. Bondarenko AV, Pokhil SI, Bondarenko OV, Timchenko OM. Rezul'tati viprobuvannya yeksperimental'noї RNIF-test-sistemi dlya viyavlennya bartonel'oznogo antigenu. Problemi bezpererвної medichnoї osviti ta nauki. 2011;1:51–3.

4. Bondarenko AV, Pokhil SÍ, Bondarenko OV, ta ín. Doslídzheniya kul'tural'nikh í antagonístichnikh vlastivostey Bartonella spp. *Ínfektsíyni khvorobi*. 2011;2(51):126–9.
5. Vozíanova ZhÍ. *Ínfektsíyni í parazitarni khvorobi*. Kiïv-Zdorov'ya. 2001;2:656.
6. Medyannikov OYu, Likhoyed LYa, Penkina GA. Bartonelly i bartonellezy – novyye i vozvrashchayushchiesya. *Taksonomiya, bakteriologiya, patogenez i genetika*. *Zhurn. mikrobiol., epidemiol. i immunobiol.* 2004;4:113–21.
7. Nazarenko GI, Krikun AA. *Klinicheskaya otsenka rezul'tatov laboratornykh issledovaniy*. 2-ye izd. stereotip. M.: Meditsina; 2002. 544 s.
8. Pokhil SÍ, Koz'ko VM, Timchenko OM. Sposib viyavleniya zbudnikiv bartonel'oznoï infektsii (BÍ) za dopomogoyu polimeraznoï lantsyugovoï reaktsii (PLR). *Ínformatsíyniy byuleten' (Dodatok do «Zhurnal Akademií medichnikh nauk Ukraïni»)*. Kiïv, 2008;25:56–7.
9. Pokhil SÍ, Timchenko OM, Toryanik ÍÍ, ta ín. Viktoranniya bilikh nelíniynikh mishey íz shtucho sformovanim ímunokomprometovanim stanom dlya bíologíchnogo metodu viyavleniya zbudnikiv transmísvnikh bakteríal'nikh infektsiy (anaplazmoz, bartonel'ozu, yerlíkhíozu). *Laboratorna díagnostika*. 2012;4(62):20–6.
10. Pokhil SÍ, Toryanik ÍÍ, Timchenko OM, ta ín. Strukturno-funktsional'ni zmíni u tkaninakh pechínki ímunokomprometovanih nelíniynikh laboratornikh mishey z bartonel'oznoy infektsíeyu. *Kharkívs'ka khírurgíchna shkola*. 2012;5:27–33.
11. Chomel BB, Boulouis HJ. *Bartonella spp.* in pets and effect on human health. *Emerging Infections Diseases*. 2006;12(3):389–94.
12. Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB. Ecological fitness and strategies of adaptation of Bartonella species to their hosts and vectors. *Vet Res*. 2009;40(9):1–22.
13. Dati F. New Aspects of Laboratory Testing for Hemostasis Disorders. *Journal of Laboratory and Clinic Medicine*. 2006;8(3):9–11.

УДК 616.98:578.828.6+616.114

ПРИМЕНЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ КОЖНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БАРТОНЕЛЛЕЗА (ПЕРУАНСКОЙ БОРОДАВКИ) В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Похил С. И., Торьяник И. И., Тимченко Е. Н., Чигиринская Н. А., Костыря И. А., Круглова Т. А., Данильченко С. И.

Резюме. В последнее время гемопаразитарные заболевания человека играют важную роль в дифференциально-диагностической и клинико-лабораторной практике современной медицины. Они определяются сложностью жизненного цикла возбудителя, который является паразитом, как в организме членистоногих, так и позвоночных хозяев.

Сложность этого процесса обусловлена факторами разнообразия позвоночных хозяев, проживающих в различных биотопах, восстановлением бывших промышленных объектов, которые приводят к развитию новых биотопов, и зависит от жизненного цикла растений, климата и/или антропогенного воздействия. Природой, таким образом, собственноручно создаются новые места обитания для растений и животных, в том числе москитов – переносчиков опасных болезней, одной из которых является эмерджентное трансмиссивное заболевание бартонеллез. Первое сообщение о случае заболевания было зарегистрировано в прошлом веке на северо-востоке Перу, позже – севера Эквадора, в Боливии и Бразилии. Впоследствии в этом регионе в течение каждого сезона регистрировалось до нескольких сотен случаев. Заболевание характеризовалось двумя типами течения: лихорадкой Оройя и перуанской бородавкой. Другими ведущими симптомами были слабость, головная боль, острые боли в одном суставе, появление бородавок в местах расположения укусов москитов (*Phlebotomus verrucarum* и *Phlebotomus noguchii*), нарушения и хронические симптомы, которые способны сохраняться в течение длительного периода времени. Морфологически образование перуанских бородавок связано с повреждениями эндотелиального слоя кровеносных сосудов и первичной репродукцией в них *Bartonella*. Этот факт способствует организации багрово-красных высыпаний, которые способны превращаться в сосудистую опухоль. Они очень похожи друг на друга и типичны для бородавок, что является крайне важным для объективной дифференциальной диагностики этой болезни с вирусными заболеваниями (вирус папилломы человека). Таким образом, становится понятной необходимость применения в клинико-лабораторной практике вспомогательных вирусологических методов для эффективной этиологической диагностики бартонеллеза человека.

Ключевые слова: дифференциальная диагностика; бартонеллез; кожные проявления/симптомы; перуанская бородавка; клинико-лабораторные исследования.

UDC 616.98:578.828.6+616.114

THE USE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF SKIN DEVELOPMENT OF BARTONELLOSIS (PERU WART) IN MODERN CLINICAL AND LAB PRACTICE

Pokhyl S. I., Torianyuk I. I., Tymchenko O. M., Chyhyrinska N. A., Kostyria I. A., Kruhlova T. A., Danylchenko S. I.

Abstract. Polymorphism of skin manifestations of bartonellosis (*Bartonella anemia*), their strange and mixed structural similarity with Human papilloma virus cause fatal mistakes and falsification in disease diagnostics. The last fact initiates to develop final schemes of aggressive therapy (radiation, chemotherapy), that cause not only deep disability of patients but also lethal end. Expert clinical and lab measures explain this fact. In order to optimize differential and diagnostic potential of clinical and lab diagnostics of skin manifestations of bartonellosis (*Bartonella anemia*) as dangerous emergent infectious disease such kind of examination was done.

In last time haemoparasite human disease have a very important role in differential diagnostics casualty of modern medicine. They are determined by the complexity of the life cycle of the pathogen, which parasite as in organism of arthropods such as in vertebrates hosts. The complexity is enhanced by the diversity of hosts in different biotopes, which depends on factors life type of vegetation, climate and/or human influence, such as restoration of former industrial sites, which leads to the development of new biotopes. So, on the one hand, new habitats for plants and animals including mosquito, and nature are created. One of them is an appearance of transmission disease- bartonellosis, that first reported as a cause of human sickness was in last century in northeastern of Peru, later in the north of Ecuador, Bolivia, Brazilia. Several hundred cases are now reported from this region each season. The disease is characterized by two type: Oroya fever and Peru wart. Other consequential symptoms are weakness, headaches, acute pain in one joint, wart appearance in place of location mosquito (*Phlebotomus verrucarum* and *Phlebotomus noguchii*) damages and chronic sings, which may persist for long-lasting period. Morphologically Peru wart formation is connected by the injury of the blood vessels endothelium stratum and primary reproduction of *Bartonella*. This fact helps to organize purple and red eruption, which may reduce vascular tumor. They are very much alike and typical wart, that it is important for the objective differential diagnostic with the viral diseases (*Human papilloma virus*). That is why it is necessary to apply low medical examination of accessory virus methods for the effective causal diagnostics of human bartonellosis.

Differential diagnostics of skin manifestations of bartonellosis (*Bartonella anemia* (fever)) must be considered as complex character. Clinical and lab algorithm should be oriented on connection both etiopathogenetic methods of examination and ways of definition of symptomatic changes in target organs and tissues of an organism (IFT, cultural, molecular and biological).

Keywords: differential diagnostic; bartonellosis; skin sings/symptoms; Peru wart; clinical and laboratory practice.

Стаття надійшла 10.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування