

Arcanobacterium haemolyticum: клиническое значение, диагностика, антимикробная терапия

Москвитина Е.Н., Федорова Л.В.

ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Северск, Россия

Контактный адрес:

Екатерина Николаевна Москвитина
Эл. почта: moskvitinaen@med.tomsk.ru

Ключевые слова: грамположительные палочки, *Arcanobacterium haemolyticum*, фарингит, инфекции кожи и мягких тканей.

Arcanobacterium haemolyticum является возбудителем фарингита, инфекций кожи и мягких тканей, а также может быть причиной тяжелых инфекций у пациентов с пневмонией, остеомиелитом, септицемией, пневмотораксом. Морфологически представляет собой грамположительную палочку, факультативный анаэроб. Данная статья представляет собой краткий обзор имеющихся данных по клиническому значению, микробиологической диагностике этого микроорганизма и антимикробной терапии вызываемых им инфекций. Также представлен собственный опыт выделения *Arcanobacterium haemolyticum* от больных с тонзиллофарингитом.

Arcanobacterium haemolyticum: clinical significance, diagnosis, and antimicrobial therapy

Moskvitina E.N., Fyodorova L.V.

Siberian Federal Scientific Clinical Center of Federal Medicobiological Agency, Seversk, Russia

Contacts:

Yekaterina N. Moskvitina
E-mail: moskvitinaen@med.tomsk.ru

Key words: Gram-positive rods, *Arcanobacterium haemolyticum*, pharyngitis, skin and soft tissue infections.

Arcanobacterium haemolyticum is a causative agent of pharyngitis, skin and soft tissues infections, and can cause severe infections in patients with pneumonia, osteomyelitis, septicemia, and pneumothorax. It is a Gram-positive facultative anaerobic rod. This article is a brief overview of the currently available data on the clinical significance, microbiological diagnosis of this microorganism and the antimicrobial therapy of the infections caused by this pathogen. Our own experience in isolating *Arcanobacterium haemolyticum* from patients with tonsillopharyngitis is also presented.

Arcanobacterium haemolyticum впервые был выделен и описан в 1946 г. офицером медицинской службы Полом МакЛинном и его коллегами среди военнослужащих американских войск и коренного населения Новой Зеландии, страдающих от боли в горле [1]. В связи с морфологическим сходством данный микроорганизм изначально был отнесен к коринебактериям, а с 1982 г. с развитием молекулярно-генетических методов был выделен в новый род *Arcanobacterium* (*Arcano* в переводе с латинского означает «таинственный, скрытый») [2].

Клиническое значение

Наиболее частыми клиническими формами инфекций, вызванных *Arcanobacterium haemolyticum*, являются тонзиллиты, фарингиты, синуситы, перитонзиллярный абсцесс, а также инфекции кожи и мягких тканей, включая абсцессы, целлюлит, раневые инфекции. Системные инфекции чрезвычайно редки, однако описаны случаи пневмонии, септицемии, пиоторакса, бактериального эндокардита, орбитального абсцесса и остеомиелита, абсцессов головного мозга [3-12].

Ангина, вызванная *A. haemolyticum*, встречается примерно в 0,5-3% случаев [13, 14]. Клинические симптомы тонзилло-

фарингита, вызванного *A. haemolyticum*, зачастую неотличимы от таковых тонзиллофарингита, вызванного *Streptococcus pyogenes*. У части пациентов с тонзиллитом наблюдают беловатые бляшки на миндалинах, напоминающие дифтерию ротоглотки, у большинства – двустороннее увеличение шейных и подчелюстных лимфоузлов. Инфекция наиболее часто развивается у подростков и молодых людей в возрасте 15-25 лет. Респираторные заболевания, вызванные *A. haemolyticum*, в 25-30% случаев сопровождаются скарлатиноподобной сыпью, которая может быть неправильно диагностирована как сыпь, вызванная стрептококком группы А [11, 13, 15, 16]. В нескольких случаях описан синдром Лемьера, вызванный исключительно *A. haemolyticum*, либо в ассоциации с *Fusobacterium necrophorum*, который представляет собой тяжелый постангинальный сепсис, сопровождающийся тромбофлебитом внутренней яремной вены и метастатическими очагами [17-20].

При инфекциях кожи и мягких тканей *A. haemolyticum* часто выделяется с другими микроорганизмами – бактероидами, золотистым стафилококком, стрептококками группы G, *Pseudomonas aeruginosa*, кишечной палочкой [3, 15, 21].

В нашей стране инфекционные заболевания, вызванные *A. haemolyticum*, регистрируются редко. Возможно, это связа-

но с отсутствием практики выделения этого микроорганизма, его подавлением сопутствующей микрофлорой. Из-за сходства с бета-гемолитическими стрептококками и описанных случаев перекрестной реакции с агглютинирующей сывороткой стрептококка группы В, высока вероятность его неправильной идентификации [4].

Микробиологическая диагностика

Микробиологическая диагностика основана на морфологической и биохимической идентификации. *A. haemolyticum* является факультативным анаэробом. На средах с добавлением крови вырастают беловатые колонии с бета-гемолизом, диаметром 0,1-1,5 мм. Может образовывать колонии двух типов: гладкие, с более выраженным бета-гемолизом, обычно изолируются при инфекциях кожи и мягких тканей, и шероховатые, с неровным краем, с менее выраженным гемоллизом, изолируются при ангине, фарингите. Более выраженный гемоллиз наблюдается на средах с добавлением крови человека или кролика в присутствии 5-10% CO₂ [13, 14, 16, 22, 23]. Лучше обнаруживается в 48-часовых культурах. При росте на кровяном агаре формирует темные углубления под колониями. При микроскопии представляет собой неравномерно тонкие палочки, иногда V-образной формы. Грамположительные, не кислотоустойчивые, неподвижные. Обратный САМР-тест положителен (Рисунок 1). Не продуцирует каталазу, не гидролизует желатин, эскулин, мочевины, казеин, оксидазоотрицательный. Разлагает до кислоты глюкозу, мальтозу, ксилоту, сахарозу, маннитол. Не образует спор. Идентификация возможна на коммерческих тестах *Api Coryle*, биохимических анализаторах для идентификации бактерий, а также с помощью время-пролетной масс-спек-

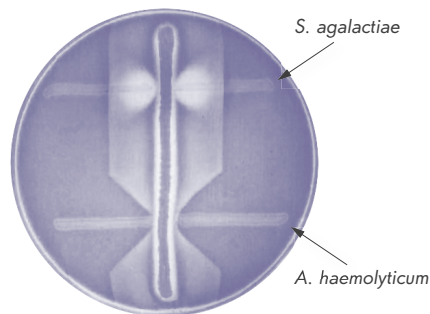


Рисунок 1. При постановке САМР-теста наблюдается подавление гемолиза стафилококков за счет выработки фосфолипазы С или D

трометрии [13, 15, 23-26]. В таблице 1 приведены основные отличительные свойства *A. haemolyticum* и сходных с ним микроорганизмов.

Патогенез инфекционных поражений изучен недостаточно. На сегодняшний день известно, что патологическое действие *A. haemolyticum* опосредуют гемолизин (арканолизин), нейраминидаза и фосфолипаза D, аналогичная по свойствам и антигенной структуре токсину *Corynebacterium pseudotuberculosis*, вызывающему разрушение мембран клеток хозяина [13, 23, 27].

Чувствительность *A. haemolyticum* к антимикробным препаратам

Рекомендации по интерпретации результатов определения чувствительности *A. haemolyticum* к антибиотикам не разработаны. Для этой цели используют критерии, разработанные Институтом клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI), и критерии Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) для *Corynebacterium* spp. [12, 13, 24]. По разным литературным источникам штамм расценивается как чувствительный ко многим антимикробным препаратам, таким как пенициллин, миноциклин, цефалоспорины I-III поколений, эритромицин, азитромицин, клиндамицин, ванкомицин, доксициклин, цiproфлоксацин [3, 13, 15, 25]. Имеются данные об устойчивости некоторых штаммов к ко-тримоксазолу, тетрациклину, гентамицину, цiproфлоксацину, левофлоксацину, эритромицину [12, 15, 28]. Некоторыми авторами отмечена неэффективность лечения пенициллином, амоксициллином/клавуланатом [12, 15]. На сегодняшний день специальных режимов антибактериальной терапии инфекций, вызванных *A. haemolyticum*, не разработано, и выбор антимикробного препарата основывается на данных по чувствительности конкретного штамма к антибиотикам, локализации инфекции и описании отдельных клинических случаев.

Собственные наблюдения

За 2015 год было исследовано 536 мазков с миндалин и задней стенки глотки у пациентов с симптомами тонзиллофарингита. Все пробы засеивали на колумбийский агар с 5% содержанием крови человека. После инкубации при 37°C в присутствии 5% CO₂ через 24 часа просматривали выросшие колонии. В случае отсутствия бета-гемолитических колоний инкубацию продляли до 48 часов. Идентификацию проводили по морфологическим признакам, отрицательному каталазному

Таблица 1. Сравнительные признаки для дифференциации *A. haemolyticum*

	<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	<i>Arcanobacterium (Actinomyces pyogenes)</i>	<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Dermabacter hominis</i>
Морфология грам(+)	палочки	палочки	палочки	кокки	палочки
Гемолизин	+	+	-	+	-
Каталаза	-	-	+	-	+
Гидролиз эскулина	-	В	В	-	+
Обратный САМР-тест	+	-	-	-	-
Уреаза	-	-	В	-	-

В – вариабельный признак.

тесту, положительному обратному CAMP-тесту, а также по биохимическим характеристикам на автоматическом анализаторе «Vitek-2 compact» (bioMérieux, Франция).

Был выделен 1 штамм *A. haemolyticum*, что составило около 0,2% от всех обследованных больных. Изолят *A. haemolyticum* вырос в течение 24 часов и характеризовался узкой зоной бета-гемолиза. Пациент с положительной культурой *A. haemolyticum* был мужского пола, возраст 14 лет. Обратился к врачу с жалобами на боль в горле, повышение температуры тела до 37,5-38°, сыпи не наблюдалось. В анамнезе хронических заболеваний не имел. После назначения стандартного курса амоксициллина в течение 5 дней признаки инфекции полностью исчезли.

Литература

- Maclean P.D., Liebow A.A., Rosenberg A.A. A hemolytic *Corynebacterium* resembling *Corynebacterium ovis* and *Corynebacterium pyogenes* in man. *J Infect Dis.* 1946;79:69-90.
- Collins M.D., Jones D., Schofield G.M. Reclassification of *Corynebacterium haemolyticum* in the genus *Arcanobacterium* gen. nov. as *Arcanobacterium haemolyticum* nom. rev., comb. nov. *J Gen Microbiol.* 1982;128:1279-1281.
- Malini A., Deepa E.K., Manohar P.V., Borappa K., Prasad S.R. Soft tissue infections with *Arcanobacterium haemolyticum*: report of three cases. *Indian J Med Microbiol.* 2008;26(2):192-195.
- Brown J., Fleming C.S., Troia-Cancio P.V. *Arcanobacterium haemolyticum* osteomyelitis and sepsis: a diagnostic conundrum. *Surg Infect (Larchmt).* 2013;14(3):322-324.
- Dobinsky S., Noesselt T., Rucker A., Maerker J., Mack D. Three cases of *Arcanobacterium haemolyticum* associated with abscess formation and cellulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999;18:804-806.
- Tan T.Y., Ng S.Y., Thomas H., Chan B.K. *Arcanobacterium haemolyticum* bacteraemia and soft-tissue infections: case report and review of the literature. *J Infect.* 2006;53:e69-74.
- Parija S.C., Kaliaperumal V., Kumar S.V., et al. *Arcanobacterium haemolyticum* associated with pyothorax: case report. *BMC Infect Dis.* 2005;5:68.
- Therriault B.L., Daniels L.M., Carter Y.L., Raasch R.H. Severe sepsis caused by *Arcanobacterium haemolyticum*: a case report and review of the literature. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1696-1702.
- Van Loo I.H., van den Wildenberg W.J., van Huijstee P.J., et al. Pelvic abscess caused by *Arcanobacterium haemolyticum* mimicking a soft tissue tumour. *J Med Microbiol.* 2007;56:1684-1686.
- Ford J.G., Yeatts R.P., Givner L.B. Orbital cellulitis, subperiosteal abscess, sinusitis, and septicemia caused by *Arcanobacterium haemolyticum*. *Am J Ophthalmol.* 1995;120:261-262.
- Banck G., Nyman M. Tonsillitis and rash associated with *Corynebacterium haemolyticum*. *J Infect Dis.* 1986;154:1037-1040.
- Vargas J., Hernandez M., Silvestri C. Brain abscess due to *Arcanobacterium haemolyticum* after dental extraction. *Clin Infect Dis.* 2006;42(12):1810-1811.
- Alós J.-I. *Arcanobacterium haemolyticum*. Available at: www.antimicrobe.org/b78.asp.
- Balkıcı A., Topkaya A.E., Belaş Z. [A frequently overlooked bacteria in clinical microbiology laboratories: *Arcanobacterium haemolyticum*]. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(3):535-540. Turkish.
- Miyamoto H., Suzuki T., Murakami S., et al. Bacteriological characteristics of *Arcanobacterium haemolyticum* isolated from seven patients with skin and soft-tissue infections. *H. J Med Microbiol.* 2015;64(Pt 4):369-374.
- Methodical recommendations MP 4.2.0020-11. Phenotypic identification of bacteria of *Corynebacterium* genus. 2011, 37 p. Russian. (Методические рекомендации МР 4.2.0020-11. Фенотипическая идентификация бактерий рода *Corynebacterium*. 2011, 37 с.).
- Fernández-Suárez A., Benítez J.M., Vidal A.M., Iglesias J.M. Lemierre's syndrome and septicemia caused solely by *Arcanobacterium haemolyticum* in a young immunocompetent patient. *J Med Microbiol.* 2009;58:1645-1648.
- Zhang W.H., Ji Y.Q., Zhang Z.H. Lemierre syndrome caused by *Arcanobacterium haemolyticum*: a case report and review of the literature. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2013;52(1):42-45. Chinese.
- Lee K.J., Kim E.J., Kang S.J., et al. Lemierre Syndrome Caused by *Arcanobacterium haemolyticum* Alone in a Healthy Man. *Chonnam Med J.* 2012;48(3):190-192.
- Lundblom K., Jung K., Kalin M. Lemierre syndrome caused by co-infection by *Arcanobacterium haemolyticum* and *Fusobacterium necrophorum*. *Infection.* 2010;38:427-429.
- Stone L.A., Harshbarger R.J. 3rd. Orbital necrotizing fasciitis and osteomyelitis caused by *Arcanobacterium haemolyticum*: a case report. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2015;31(2):e31-33.
- Hedman K., Brauner A. Septicaemia caused by *Arcanobacterium haemolyticum* smooth type in an immunocompetent patient. *J Med Microbiol.* 2012;61(Pt 9):1328-1329.
- Sammra O., Friis-Møller A., Balbutskaya A., et al. Phenotypic and genotypic characteristics of *Arcanobacterium haemolyticum* isolated from clinical samples in a Danish hospital. *Folia Microbiol (Praha).* 2014;59(5):369-374.
- García-de-la-Fuente C., Ruiz De Alegría C., Cano M.E., et al. Phenotypic and molecular characterization of *Arcanobacterium haemolyticum* isolated from clinical samples. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;72:1-7.
- Constantiniu S., Scripcaru M., Romaniuc A., et al. Isolation of *Arcanobacterium haemolyticum* from patients with pharyngitis. *J de Med Prev.* 2001;9(1):49-53.
- Vila J., Juiz P., Salas C., et al. Identification of clinically relevant *Corynebacterium* spp., *Arcanobacterium haemolyticum*, and *Rhodococcus equi* by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2012;50(5):1745-1747.
- Lucas E.A., Billington S.J., Carlson P., McGee D.J., Jost B.H. Phospholipase D promotes *Arcanobacterium haemolyticum* adhesion via lipid raft remodeling and host cell death following bacterial invasion. *BMC Microbiol.* 2010;10:270.
- Carlson P., Korpela J., Walder M., Nyman M. Antimicrobial susceptibilities and biotypes of *Arcanobacterium haemolyticum* blood isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999;18(12):915-917.

Заключение

A. haemolyticum может быть причиной острого тонзиллофарингита, инфекций кожи и мягких тканей, септицемии, остеомиелита, пневмонии, а также других тяжёлых системных инфекций. Практическим врачам необходимо знать о возможности участия этого микроорганизма в качестве этиологического фактора в развитии инфекций человека. В свою очередь, клинические микробиологические лаборатории должны предполагать наличие в определенном клиническом материале *A. haemolyticum*, иметь возможность идентифицировать данный микроорганизм и, при необходимости, определять его чувствительность к антибиотикам.