

## ***Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: клиническое значение, диагностика, антимикробная терапия**

А.И. Данилов, О.И. Кречикова

НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России, Смоленск, Россия

В настоящее время бактерии группы HACEK являются возбудителями в 3% случаев инфекционного эндокардита, при этом наиболее частым из них является *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. В то же время, этот возбудитель может быть выделен от пациентов с менингитом, абсцессом мозга, эндофтальмитом, инфекциями кожи и мягких тканей, паротитом, септическим артритом, остеомиелитом, инфекциями мочевыводящих путей, пневмонией, перикардитом. *A. actinomycetemcomitans* относится к семейству *Pasteurellaceae*. Представляет собой

грам(-) микроорганизм, неподвижный, факультативный анаэроб.

В данной статье описан клинический случай инфекционного эндокардита, вызванного *A. actinomycetemcomitans*. Также приведен краткий обзор имеющихся данных по клиническому значению этого микроорганизма, микробиологической диагностики и антимикробной терапии вызванных им инфекций.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, бактерии группы HACEK, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

## ***Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: Clinical Significance, Diagnosis, Antimicrobial Therapy**

A.I. Danilov, O.I. Krechikova

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Currently, HACEK group bacteria are a causative agent in 3% of infectious endocarditis cases; of which *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* is the most frequent pathogen. However, this pathogen can be obtained from patients with meningitis, brain abscess, endophthalmitis, skin and soft tissue infections, parotiditis, septic arthritis, osteomyelitis, urinary tract infections, pneumonia, and pericarditis. *A. actinomycetemcomitans* is a Gram-negative facultative anaerobe, which belongs to *Pasteurellaceae* family.

This paper describes a clinical case of infectious endocarditis caused by *A. actinomycetemcomitans*. A brief review of currently available data on clinical significance, microbiological diagnosis, and antimicrobial therapy of infections caused by this microorganism is also provided.

**Key words:** infectious endocarditis, HACEK group bacteria, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Контактный адрес:

Андрей Игоревич Данилов

Эл. почта: Andrei.Danilov@antibiotic.ru

### Клинический случай инфекционного эндокардита, вызванного *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

Мужчина, 1971 г.р. обратился с жалобами на периодическое повышение температуры, боли в области сердца, одышку, общую слабость, головную боль, потерю аппетита.

В анамнезе: в 2000 году получил автотравму, следствием которой стали перелом ребер слева с повреждением легкого, подкапсульный разрыв селезенки, перелом ключицы и левой стенки лопатки. В апреле 2000 года была выполнена спленэктомия. Впоследствии, в 2004 году, перенес экссудативный перикардит, при этом также выявлена аневризма аорты. В мае 2005 года была выполнена операция с протезированием аортального клапана и аорты, в связи с чем регулярно принимает варфарин в суточной дозе 5 мг. В течение нескольких лет отмечает повышение артериального давления (максимальные цифры 155/95 мм рт. ст.), по поводу чего принимает периндоприл в суточной дозе 2,5 мг.

В течение последнего года отмечал периодическое повышение температуры до 38–38,5 °С, вследствие чего неоднократно обращался за медицинской помощью в различные медицинские учреждения, в том числе специализированные кардиохирургические и ревматологические. Однако диагноз, который мог бы объяснить состояние пациента, так и не был установлен. Данные лабораторных исследований на различные инфекции, в том числе результаты определения антител к иерсиниям в сыворотке крови отрицательные.

С целью купирования лихорадки пациент самостоятельно курсами по 5–7 дней принимал амоксициллин/клавуланат. На фоне антибиотикотерапии температура быстро нормализовывалась, но через 1,5–2 месяца снова повышалась до вышеуказанных цифр. Также пациент отмечал периодические боли в области сердца, одышку при физической нагрузке и в покое.

При обращении в НИИ антимикробной химиотерапии пациенту было проведено бактериологическое исследование крови, в ходе которого двукратно был выделен грам(–) микроорганизм, дающий крайне медленный рост на питательных средах. При помощи время-пролетной масс-спектрометрии возбудитель был идентифицирован как *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

В связи с фактом выделения такого типичного возбудителя инфекционного эндокардита, на фоне вышеописанной клинической картины и анамнеза, был поставлен диагноз: инфекционный эндокардит протезированного аортального клапана, подострое

течение, II степень активности. Пациент был госпитализирован. На момент госпитализации повышения температуры не отмечалось в течение предшествующего месяца после получения пациентом очередного курса самолечения амоксициллином/клавуланатом.

При поступлении у больного были проведены стандартные лабораторные исследования. При этом в общем анализе крови: лейкоциты –  $14 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 26 мм/ч. В биохимическом анализе крови повышение уровня С-реактивного белка до 10 мг/л. Данные ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 87 в минуту, горизонтальное положение ЭОС, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, гипертрофия обоих желудочков, диффузное снижение реполяризации миокарда ЛЖ. ЭхоКГ: протезированный в 2005 году аортальный клапан, работа запирающего элемента нормальная; концентрическая гипертрофия ЛЖ; дилатация ЛП; небольшое снижение систолической функции ЛЖ; незначительная митральная и трикуспидальная регургитация. Четких данных за инфекционный эндокардит не выявлено.

Пациенту назначен цефтриаксон («Цефтриабол») в суточной дозе 2 г. На третьи сутки терапии состояние пациента ухудшилось, поднялась температура до 38 °С, в дальнейшем – до 38,5 °С, появилась одышка и симптомы интоксикации. После замены «Цефтриаболо» на цефтриаксон другого производителя («Лендацин») в течение суток появилась выраженная положительная динамика (нормализация температуры, уменьшение одышки и симптомов интоксикации). Продолжительность терапии цефтриаксоном составила 6 недель, после чего в последующие полтора года до настоящего времени рецидивов не отмечалось.

Бактерии группы НАСЕК в целом, и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* в частности, являются достаточно частыми, хотя и трудно выделяемыми возбудителями инфекционного эндокардита. С учетом этиотропной направленности современной терапии эндокардитов, достаточно интересным представляется обзор особенностей данного микроорганизма.

### ***Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: клиническое значение**

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* впервые был описан в качестве возбудителя заболеваний человека R. Klinger в 1912 г. и первоначально имел название *Bacterium actinomycetemcomitans*, затем с 1929 г. – *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, с 1985 г. – *Haemophilus actinomycetemcomitans*, а в 2006 г. N. Norskov-Lauritsen и M. Kilian на основании геномных различий с бактериями рода

*Haemophilus* переклассифицировали данный возбудитель в *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Изначально данный микроорганизм во всех случаях выделялся вместе с *Actinomyces israelii*, в связи с чем предполагалось только совместное их клиническое значение, однако к 1960-м гг. накопилось достаточно большое число случаев выделения монокультуры при инфекциях. Следует отметить, что речь шла об инфекциях полости рта [1].

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* входит в состав микробиоты ротовой полости подавляющего большинства людей [2]. Распространенность данного микроорганизма крайне вариабельна и зависит от ряда факторов, таких как возраст, географический район и образ жизни конкретного человека [3, 4].

В настоящее время бактерии группы НАСЕК, в которую, наряду с *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, входят *Haemophilus* (*H. parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, являются возбудителями около 3% всех случаев инфекционного эндокардита, при этом наиболее часто из них выделяется именно *A. actinomycetemcomitans* [5]. Также были описаны случаи выделения данного возбудителя от пациентов с менингитом, абсцессом мозга, эндофтальмитом, инфекциями кожи и мягких тканей, паротитом, септическим артритом, остеомиелитом, пневмонией, перикардитом [6].

*A. actinomycetemcomitans* продуцирует ряд факторов вирулентности, в том числе два экзотоксина: цитолетальный растягивающий токсин и лейкотоксин, а также поли-N-ацетилглюкозамин. При этом генетическое разнообразие различных штаммов *A. actinomycetemcomitans* достаточно велико и их способность продуцировать вышеуказанные факторы патогенности значительно различается [2].

Наличие адгезинов и фимбрий способствует колонизации ротовой полости человека данным микроорганизмом [6].

Цитолетальный растягивающий токсин продуцируется многими грамотрицательными микроорганизмами. Он представляет собой токсический белок, блокирующий митотический цикл эукариотической клетки. Показана ДНК-азная активность этого токсина [7]. Лейкотоксин *A. actinomycetemcomitans*, играющий основную роль в патогенезе инфекционного процесса, молекулярно гомологичен токсинам семейства RTX, продуцируемым такими грамотрицательными микроорганизмами, как *Escherichia coli*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella pertussis* и *Mannheimia haemolytica* [6, 8]. Данный токсин впервые был описан в 1971 г. Р.Н. Ваehni, а вскоре после этого был выделен

в чистом виде. Лейкотоксин избирательно действует на гемопоэтические клетки человека за счет связывания функции рецепторов 1-го типа лимфоцитов и нарушения целостности мембраны полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов. Тем самым, считается, что лейкотоксин играет важную роль в иммунном истощении макроорганизма при инфекциях, вызванных *A. actinomycetemcomitans* [9, 10]. Кроме того, находясь непосредственно в кровотоке и на клапанах сердца, *A. actinomycetemcomitans* нуждается в железе, высвобождает его из гемоглобина, тем самым вызывая лизис эритроцитов. Говоря о поли-N-ацетилглюкозамине, необходимо отметить, что это поверхностный полисахарид, являющийся посредником в процессе межклеточной адгезии и формировании биопленок. Вместе с тем, поли-N-ацетилглюкозамин продуцируется также и некоторыми другими микроорганизмами (*Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Escherichia coli*, *Yersinia pestis*, *Bordetella* spp., *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis*).

Еще одним фактором вирулентности является способность *A. actinomycetemcomitans* образовывать биопленки, которые, как известно, проявляют устойчивость к воздействию факторов иммунной защиты и антибиотиков [11].

В 1964 г. *A. actinomycetemcomitans* впервые описывается в качестве этиологического агента инфекционного эндокардита. При этом наиболее частой локализацией данного процесса является аортальный клапан. Также подтверждением связи данного микроорганизма с патологией сердечно-сосудистой системы служит тот факт, что *A. actinomycetemcomitans* был обнаружен в атеросклеротических бляшках [10].

В подавляющем большинстве случаев эпизоды инфекционного эндокардита, вызванного *A. actinomycetemcomitans*, имеют подострое течение. Следует отметить, что для таких пациентов характерно развитие клинической картины в течение длительного времени, что, в свою очередь, может привести к высокому риску тромбоэмболических осложнений и выраженной сердечной недостаточности [6, 12].

### ***Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: микробиологическая диагностика**

*A. actinomycetemcomitans* является представителем семейства *Pasteurellaceae*. Представляет собой грамотрицательный микроорганизм, неподвижный, факультативный анаэроб. На кровяном агаре образует серовато-белые колонии без явления гемолиза. Являясь микроаэрофилом, требует присутствия в окружающей среде 5–10% углекислого газа, оксидазоотрицателен, каталазовариабелен.

Бактериологический метод играет существенную роль в микробиологической диагностике, и как следствие, в получении необходимой информации для выбора схемы антибактериальной терапии, а также для контроля и оценки эффективности терапии. Однако данный метод имеет существенные недостатки с точки зрения точности и скорости идентификации. Поэтому в настоящее время все большую роль как в диагностике инфекционно-эндокардита в целом, так и идентификации *A. actinomycetemcomitans* в частности, приобрели молекулярно-генетические методы. А при наличии выделенной культуры возбудителя, по-видимому, наиболее оптимальным методом идентификации микроорганизма является время-пролетная масс-спектрометрия рибосомальных белков.

### **Aggregatibacter actinomycetemcomitans: чувствительность к антибиотикам и терапия**

Имеющиеся в настоящее время рекомендации по интерпретации результатов определения чувствительности к антибиотикам не содержат информации касательно *A. actinomycetemcomitans*.

Однако, в целом, этот возбудитель расценивается как чувствительный ко многим классам антибиотиков, включая аминопенициллины, цефалоспорины III–IV поколений, фторхинолоны и тетрациклины. Причем сообщений о наличии проблем с приобретенной антибиотикорезистентностью в доступной литературе нет.

Согласно рекомендациям Американского общества кардиологов (2005), а также рекомендациям Европейского общества кардиологов (2009), препаратами выбора при ведении пациентов с инфекционным эндокардитом, вызванным *A. actinomycetemcomitans*, являются цефалоспорины III поколения, альтернативными препаратами – ингибиторозащищенные аминопенициллины и фторхинолоны. Длительность терапии при поражении нативных клапанов составляет 4 недели, протезированных – 6 недель [13]. Однако следует понимать, что все имеющиеся рекомендации по выбору терапии при инфекциях, вызванных *A. actinomycetemcomitans*, основаны на мнении экспертов и описании отдельных клинических случаев.

### **Литература**

1. Nørskov-Lauritsen N., Kilian M. Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus* and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gen. nov., comb. nov., *Aggregatibacter aphrophilus* comb. nov., and *Aggregatibacter segnis* comb. nov., and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006; 56(9):2135-46.
2. Henderson B., Ward J.M., Ready D. *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*: a triple A\* periodontopathogen? *Periodontol* 2000 2010; 54:78-105.
3. Kinane D., Bouchard P. Group E of the European Workshop on Periodontology, Periodontal diseases and health: consensus report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008; 35:333-7.
4. Haubek D. The highly leukotoxic JP2 clone of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: evolutionary aspects, epidemiology and etiological role in aggressive periodontitis. *APMIS* 2010; 118:1-53.
5. Berbari E.F., Cockerill F.R., Steckelberg J.M. Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganisms. *Mayo Clin Proc* 1997; 532-42.
6. Fine D.H., Kaplan J.B., Kachlany S.C., Schreiner H.C. How we got attached to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: a model for infectious diseases. *Periodontol* 2000 2006; 42:114-57.
7. Belibasakis G.N., Mattsson A., Wang Y., Chen C., Johansson A. Cell cycle arrest of human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: involvement of the cytolethal distending toxin. *Acta Physiol Microbiol Immunol Scand* 2004; 112:674-85.
8. Kachlany S.C. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin: from threat to therapy. *J Dent Res* 2010; 89:561-70.
9. Lally E.T., Hill R.B., Kieba I.R., Korostoff J. The interaction between RTX toxins and target cells. *Trends Microbiol* 1999; 7:356-61.
10. Taichman N.S., Simpson D.L., Sakurada S., Cranfield M., DiRienzo J., Slots J. Comparative studies on the biology of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxin in primates. *Oral Microbiol Immunol* 1987; 2:97-104.
11. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(2):167-93.
12. Pihlstrom B.L., Michalowicz B.S., Johnson N.W. Periodontal diseases. *Lancet* 2005; 366:1809-20.
13. Francioli P.B. Ceftriaxone and outpatient treatment of infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 1993; 17:313-22.