

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

© БЕЛОБОРОДОВ В.Б., 2014

УДК 616.24-002.4-022:579.862.1]-078-08

Белобородов В.Б.

НЕКРОТИЗИРУЮЩАЯ ПНЕВМОНИЯ, ВЫЗВАННАЯ STAPHYLOCOCCUS AUREUS

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Некротизирующая пневмония, вызванная S. aureus, является нечастым, но очень тяжелым заболеванием с высокой летальностью. Пневмония возникает преимущественно у детей и лиц молодого возраста, развивается в течение нескольких суток, сопровождается множественными некрозами ткани легкого и часто приводит к летальному исходу. Особенностью возбудителя является способность к образованию порообразующего токсина, повреждающего различные клетки организма, в том числе нейтрофилы. Считается, что предшествующая вирусная инфекция, например грипп, является предрасполагающим фактором или коинфекцией, создающими предпосылки для разрушения нейтрофилов в легких с возникновением некрозов. Стафилококки не являются наиболее частыми возбудителями внебольничной пневмонии, поэтому режимы эмпирической терапии не включают препараты активные против чувствительных или резистентных к оксациллину/метициллину стафилококков. В результате эмпирический режим антибактериальной терапии оказывается неэффективным. Ранними клиническими признаками являются высокая лихорадка, кровь в мокроте, наличие полостей в легких, быстрое нарастание дыхательной недостаточности. Микроскопия мокроты с обнаружением большого количества стафилококков позволяет на раннем этапе установить этиологию возбудителя, до получения результатов посева обосновать применение препаратов, активных против стафилококков, а после получения микробиологических данных провести окончательную коррекцию антибактериальной терапии. Предшествующая пневмонии респираторная вирусная инфекция или неблагоприятная эпидемиологическая ситуация (эпидемия гриппа) также являются обоснованием для эмпирического применения антистафилококковых препаратов.

Ключевые слова: S. aureus; некротизирующая пневмония; лейкоцидин Пантона–Вилентайна.

V.B. Beloborodov

NECROTIZING PNEUMONIA CAUSED BY STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Federal State Budgetary Institution Russian medical academy of postgraduate education, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, Russian Federation, 123995

Necrotizing pneumonia caused by S. aureus is infrequent, but very serious illness with a high mortality. Pneumonia arises mainly in children and young adults, develops within several days is accompanied with multiple necroses in lung tissue, often leads to a lethal outcome. The feature of pathogen is ability to formation of pore-forming toxin destroying different cells in the body including polymorphonuclear leukocytes. The previous virus infection, for example flu, is considered a contributing factor or the co-infection which creates prerequisites for destruction of neutrophils in lungs with appearance of necroses. S. aureus is not the most frequent causative agent of community-acquired pneumonia therefore empirical therapy does not include antibiotics with the activity against staphylococci which are sensitive or resistant to oxacyllin/meticillin. As a result empirical regimen of antibacterial therapy appears not to be effective. Early clinical signs are a high fever, blood in the sputum, the presence of cavities in the lungs, a rapid increase in respiratory failure. The microscopy of sputum with detection of a large number of staphylococci allows to establish pathogen at an early stage, before obtaining results of microbiological tests to prove application of antibiotics active against staphylococci, and after receiving microbiological data to carry out the final correction of antibacterial therapy. Respiratory virus infection preceding pneumonia or adverse epidemiological situation (flu epidemic) also is the justification for empiric application of anti-staphylococcal antibiotics in community acquired pneumonia.

Key words: S. aureus; necrotizing pneumonia; Pantone–Valentine leukocidin.

Некротизирующая пневмония (НП) – сравнительно недавно описанная инфекция с высокой летальностью, возникающая преимущественно у исходно здоровых детей и лиц молодого возраста. Возбудителями являются штаммы *Staphylococcus aureus*, продуцирующие порообразующий токсин, получивший название лейкоцидина Пантона–Вилентайна (PVL) [1–3]. PVL состоит из двух субъединиц, белков LukS-PV и LukF-PV кодируемых генами pvl, интегрированными в хромосому чувствительных

(MSSA) или резистентных (MRSA) к метициллину *Staphylococcus aureus* [4].

Современные представления о НП основаны на изучении клинических данных у детей или лиц молодого возраста. Заболевание начиналось с гриппоподобного синдрома, после которого быстро нарастали признаки пневмонии, интоксикация, дыхательная недостаточность и септический шок. При запоздалом начале лечения отмечалась очень высокая летальность. При патолого-анатомическом исследовании выявляли геморрагические некрозы и обширную деструкцию в легких [5]. Классическая стафилококковая пневмония отличается от НП меньшей летальностью, наблюдается у более старших

Для корреспонденции: Белобородов Владимир Борисович, д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней, e-mail: vb_beloborodov@mail.ru

пациентов (≥ 60 лет), способствует обострению хронических заболеваний [5,6]. Кроме того, *S. aureus* не относится к частым возбудителям внебольничной пневмонии (1–10%), однако существенно чаще становится возбудителем нозокомиальной пневмонии (20–50%) [7].

В последнее десятилетие значительно увеличилось количество инфекций, вызванных внебольничными штаммами *S. aureus*, резистентными к метициллину (CA-MRSA) и несущими ген, кодирующий PVL. Особенно часто это наблюдается у штаммов MRSA USA300 и USA400, которые получили широкое распространение в Северной Америке и некоторых регионах Европы [8].

Обычно штаммы USA300 оказываются чувствительными к триметоприму/сульфаметоксазолу, клиндамицину, тетрациклину и резистентны к эритромицину и гатифлоксацину. Резистентность к эритромицину характерна для большинства штаммов (92,8%), а к клиндамицину только для 6,5% [9]. Имеются рекомендации CDC при резистентности к эритромицину и чувствительности к клиндамицину исследовать индуцибельную резистентность к клиндамицину (D-тест), так как имеются сообщения о неэффективности лечения клиндамицином [10]. Описаны полирезистентные клоны USA300, у которых оставалась чувствительность только к триметоприму/сульфаметоксазолу. Характерной для штаммов USA400 является резистентность к эритромицину, клиндамицину и чувствительность к другим антибиотикам [9, 11].

В Европе штаммы CA-MRSA более разнообразны генетически, однако доминирующим клоном является European ST80-MRSA-IV, при этом описаны и «американские» штаммы USA 300 в Великобритании и других странах [12]. В Греции до 92% всех CA-MRSA и 24% госпитальных инфекций MRSA были вызваны ST80 MRSA-IV [13]. У многих пациентов с выделенным клоном ST80 имеются эпидемиологические связи со средиземноморскими странами Северной Африки (Алжир, Тунис, Египет, Ливан), которые считаются источником происхождения этого клона [14].

Эти CA-MRSA оказываются возбудителями тяжелых глубоких инфекции кожи и мягких тканей. Однако возбудителями некротизирующих инфекций в США были продуцирующие PVL внебольничные, резистентные к метициллину *S. aureus* (CA-MRSA), а в Европе – большинство случаев НП было вызвано чувствительными к метициллину *S. aureus*, которые имели такую же вирулентность как клоны PVL-продуцирующих CA-MRSA [6, 15].

Несмотря на установленную эпидемиологическую связь между продуцирующими PVL *S. aureus* и НП, у некоторых специалистов оставались сомнения относительно роли PVL в развитии заболевания. Это было связано с противоречивыми результатами исследований инфекции на моделях у мышей. Они утверждали, что наличие генов PVL

не является основным фактором вирулентности, а является маркером других более важных факторов вирулентности [16–18]. Поэтому и клинические данные, и результаты экспериментальных работ необходимо рассматривать комплексно при оценке важности продукции PVL *S. aureus*, особенно когда эта инфекция сочетается с инфекцией, вызванной вирусом гриппа.

Клинические особенности НП

Типичный случай неблагоприятного течения НП недавно был описан в Германии у 54-летней женщины с сопутствующей артериальной гипертензией и коронарным атеросклерозом [2]. Особенностью случая были необычные жалобы на тошноту и рвоту одновременно с наличием признаков пневмонии. Несмотря на амбулаторное лечение амоксициллином, через 2 сут она была госпитализирована в крайне тяжелом состоянии с артериальной гипотензией, нарушенным сознанием, почечной недостаточностью и значительным повышением уровня маркеров воспаления. При рентгенографии органов грудной клетки подтверждена обширная двусторонняя инфильтрация в легких. Диагностирована пневмония, осложненная септическим шоком и тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом. Отделяемое из дыхательных путей и посев крови были направлены на микробиологическое исследование. Антимикробная терапия продолжена пиперациллином/ тазобактамом и ципрофлоксацином. Неэффективность неинвазивной вентиляции привела к необходимости интубации трахеи и ИВЛ. При первом исследовании в трахеальном отделяемом обнаружено скопление лейкоцитов и большого количества стафилококков. Из трахеального секрета и крови выделен штамм продуцирующего PVL штамма MSSA, который обладал гемолитической активностью. С целью оптимизации антистафилококкового компонента антибактериальной терапии назначена комбинация флуклоксацина, меропенема и клиндамицина. Кроме того, проведено исследование трахеального отделяемого на наличие вируса гриппа А. Из-за недостаточной эффективности ИВЛ, начиная со 2-х суток лечения, обеспечение газообмена осуществлялось с помощью экстракорпоральной мембранной оксигенации. В этой фазе болезни развилась лейкопения (2560/мл) и тромбоцитопения (21 000/мл). Несмотря на предпринятые меры, состояние не улучшилось и пациентка умерла в результате полиорганной недостаточности, вызванной септическим шоком, после 10 сут лечения в ОРИТ.

У этой пациентки было много симптомов, типичных для НП. В начале заболевания симптомы напоминали грипп: затруднение дыхания, кашель, лихорадка, боль в мышцах. При этом наблюдались и неспецифические симптомы – тошнота и рвота. Часто гриппиинфекция, вызванная PVL-продуцирующими *S. aureus* протекают в виде коинфекции, низкий лейкоцитоз является прогностическим признаком

летального исхода [6, 19]. Лейкопения может быть связана с прямым цитотоксическим действием PVL, однако нельзя исключить влияние вируса гриппа и генерализованного воспаления. Кровохарканье или кровотечение из дыхательных путей является еще одним негативным прогностическим фактором, так как отражает тяжесть повреждения легких [6]. Летальность пациентов с НП обычно высокая и составляет 40–60% [5].

Имеются данные описания 43 случаев заболевания, которые у 23 (53,5%) пациентов закончились летально. Выздоровление наблюдалось при раннем начале лечения до развития деструктивных изменений в легких и септической стадии процесса, однако оптимального общепризнанного алгоритма лечения нет [20, 21]. Антистафилококковые препараты являются наиболее важными компонентами лечения, так как ванкомицин, линезолид или флуклоксациллин в комбинации с клиндамицином или рифампицином способны снижать продукцию стафилококковых экзотоксинов, причем наиболее активным в этом плане является линезолид [22, 23]. Поскольку заболевание рассматривается как токсинассоциированное, дополнительными средствами лечения могут быть антитела, связывающие токсин, однако доказательств эффективности их применения пока не получено [21, 24, 25].

История изучения инфекции

Связь *S. aureus* с летальными случаями пневмонии во время эпидемии гриппа установлена достаточно давно [26]. Предполагается, что именно суперинфекция *S. aureus* была причиной большей части летальных исходов пандемии гриппа в 1918–1919 гг. («Испанка»), пандемии 1957–1958 гг. («Азиатский грипп»), так как именно его наиболее часто выделяли из дыхательных путей [20, 21, 27, 28]. Уже в 1919 г. были описаны случаи коинфекции *S. aureus*, причем эти случаи сопровождались быстрым развитием симптомов и были наиболее тяжелыми. Характерными признаками НП были бронхопневмония с обширной инфильтрацией легких при рентгенографии, лейкопения, кровохарканье и большое количество кокков в мокроте [19]. В последствии изучалась роль факторов вирулентности *S. aureus* (гемолизины, лейкоцидины) и их связь с развитием заболевания. Экзотоксин *S. aureus* (PVL) был назван (1936) в честь его открывателей Philip Noel Panton и Francis Valentine, которые в 1932 г. впервые доказали его роль в развитии тяжелых инфекций кожи и мягких тканей [29, 30]. Многие *S. aureus* обладают бинарными токсинами, состоящими из белков S и F, однако PVL оказался одним из мощнейших стимуляторов воспаления и некроза кожи [31]. В 1999 г. описаны клинические штаммы *S. aureus* с наличием генов PVL и показана их связь, кроме инфекций кожи, с тяжелыми внебольничными пневмониями с геморрагическими и некротическими проявлениями [32]. Это эпидемиологическое исследование указы-

вало на PVL как вероятный фактор вирулентности, приводящий к некрозам у пациентов с вирусной инфекцией. Три года спустя (2002) были представлены классическое описание некротизирующей пневмонии и основные признаки продукции PVL. Наличие некрозов при гистологическом исследовании легких определило название «Некротизирующая пневмония, вызванная *S. aureus*» [5]. По данным изученных 50 случаев НП (2007) были сделаны описания характера течения, типичных симптомов, факторов риска и предикторов летального исхода [6]. Именно в этом исследовании было показано, что кровотечение из дыхательных путей и лейкопения указывают на высокую вероятность летального исхода. В последующие годы опубликованы описания отдельных случаев и новые подходы к лечению, однако тенденции к снижению летальности не обнаружено.

Роль PVL в развитии НП

Несмотря на наличие эпидемиологических данных, у некоторых авторов остаются сомнения в патогенетической роли PVL. По их мнению, наличие генов, кодирующих PVL, является только маркером других более важных детерминант вирулентности [16, 17]. Причина сомнений – противоречивые результаты исследований на моделях некротизирующих инфекций. При использовании разных животных в качестве моделей некоторые ученые не смогли подтвердить патогенетическую роль PVL [33, 34]. Они предполагают важную роль других факторов вирулентности (α -гемолизин, растворимые в феноле модулины, энтеротоксины, подобные токсину X и белку A) [16, 18, 35–37].

Эти противоречия отчасти могут быть связаны с высокой специфичностью действия PVL на различные клетки и животных. PVL активирует воспалительный и цитотоксический эффекты нейтрофилов и макрофагов. Инкубация клеток с небольшим количеством PVL (0,04–0,4 мкг/мл; 1–10 нМ) приводит к активации инфламмосом и выделению громадного количества IL-1 β в течение нескольких минут [38, 39]. Активация клеток сопровождается их быстрой гибелью (20 мин), что связано с образованием пор на внешней оболочке без признаков апоптоза. Показано, что воспалительный и цитотоксический эффекты обладают высокой избирательностью в отношении определенных типов клеток и ограничивают дифференциацию клеток-предшественников гранулоцитов, при этом отличаются у разных животных [40, 41]. Клетки человека и кроликов обладают высокой чувствительностью к PVL, а клетки мышей или обезьян малочувствительны к PVL даже в том случае, если PVL применяли в дозах, превышающих указанные выше в 1000 раз. Эта высокая клеточная и видовая специфичность объясняется механизмом взаимодействия LukS-PV и рецептора C5a компонента комплемента, которые были обнаружены сравнительно недавно [42]. Другие факторы вирулентности стафилококков, например раствори-

мые в феноле модулины, не обладают видоспецифичностью, так как действуют одинаково на клетки разных видов [40]. Поэтому модели на мышах и приматах не являются адекватными для изучения вирулентности *S. aureus* у человека и требуют более сложных моделей на основе клеток человека или других чувствительных видов [33, 43].

Разрушительный эффект PVL на ткань легких не может быть изучен напрямую: мощный воспалительный эффект PVL ограничен гранулоцитами, моноцитами и макрофагами, не оказывает влияния на клетки легких, эпителиальные и эндотелиальные клетки [40, 43]. Тканевые повреждения, вызванные PVL, возникают при быстрой деструкции гранулоцитов. Нейтрофилы являются клетками, которые рекрутируются в область воспаления и формируют первую линию защиты против инвазии возбудителей: вируса гриппа и *S. aureus*. Их гранулы содержат большое количество сериновых протеаз и других агрессивных компонентов, необходимых для разрушения микроорганизмов внутри фагосом [44, 45]. При инфекции, вызванной продуцирующим штаммом *S. aureus*, PVL вызывает быстрый некроз клеток [40]. При неконтролируемой гибели гранулоцитов молекулы с мощным антимикробным потенциалом повреждают окружающие ткани. Это ранее было показано на модели некротизирующей пневмонии у кроликов, при этом у кроликов с нейтропенией не развивались тяжелые повреждения легких после введения PVL [33]. Только недавно появилась возможность воспроизведения этого механизма на мышах, у которых инфильтрация легких была произведена лейкоцитами человека, обработанными PVL, что приводило к тяжелому повреждению ткани легких [43]. Таким образом, массивная и неконтролируемая гибель нейтрофилов с выделением агрессивных ферментов оказалась очень похожей на то, что надо было доказать.

В сыворотке крови содержится много компонентов, например α_1 -антитрипсин, который быстро инактивирует протеазы нейтрофилов. В альвеолах легких имеется сурфактант, который содержит некоторое количество ингибиторов протеаз [46]. Однако его протективная активность в альвеолярном пространстве оказывается недостаточной. Поэтому протеазы, выделяющиеся при неконтролируемой гибели нейтрофилов, способны вызывать разрушение чувствительных структур альвеолярной ткани и приводить к НП.

НП и роль предшествующей вирусной инфекции

Эпидемиологические исследования риска НП показали важное значение предшествующего гриппа [5, 6, 32]. Эта связь была подтверждена описаниями отдельных случаев: из 43 пациентов с НП у 12 был подтвержденный грипп и 16 имели характерные симптомы гриппа. У 12 пациентов имелись тошнота, рвота, диарея или признаки колита. Эти симптомы редко встречаются при классическом те-

чении пневмонии, вызванной *S. aureus*, но чаще отмечаются при гриппе, например во время пандемии свиного гриппа (H1N1) в 2009 г. [47]. Остается непонятным, связано ли это с влиянием вирусной инфекции на органы пищеварения или грипп является предрасполагающим фактором к увеличению частоты бактериальных инфекций толстого кишечника, например аппендицита.

Особенности вирусов могут оказывать влияние на исход тяжелой пневмонии, существенно изменяется и динамика экспрессии вирусных белков у разных штаммов. Сиквенс-варианты факторов вирулентности, например неструктурных белков NS-1 и PB1-F2, являются специфическими для различных штаммов, что приводит к различной реакции клеток. Поздние белки не экспрессируются при действии каждого штамма вируса гриппа, но часто появляются при пневмонии [48]. В контексте развития тяжелой вторичной пневмонии обсуждается регуляция клеточных механизмов иммунитета (NS-1, PB1-F2 и белков ионных каналов M2), например индукции апоптоза клеток, зараженных вирусом гриппа [49, 50]. Более того, вирус гриппа способен манипулировать апоптоитическими и иммуномодулирующими клеточными механизмами, использовать апоптоз для поддержания собственной репликации [48]. Именно опосредованные вирусом гриппа тканевые повреждения считаются наиболее важной причиной, способствующей развитию бактериальных инфекций [49, 50].

Для изучения влияния гриппа на возникновение пневмонии, вызванной *S. aureus*, применялись различные модели взаимодействия между возбудителями, возбудителем и организмом хозяина. Имеются доказательства того, что и вирус гриппа, и бактерия стимулируют инфекционный процесс, например, вирусная инфекция увеличивает вероятность прикрепления бактерий и инвазию клеток легких [51]. Некоторые штаммы *S. aureus* выделяют протеазы, которые при освобождении активируют вирусный гемагглютинин и таким образом усиливают репликацию вируса гриппа, его вирулентность и патогенность [52, 53]. При изучении механизмов защиты было показано, что вирусные инфекции легких способны нарушить функцию иммунной системы и способствовать возникновению вторичной инфекции легких. Важнейшим механизмом является продукция в легких IFN-I, синтез которого при гриппе осуществляется Т-клетками. Это приводит к нарушению устойчивости к бактериям, например, благодаря подавлению их клиренса альвеолярными макрофагами и снижению активности естественных киллерных клеток [54, 55]. Взаимодействие между хозяином и возбудителем может быть очень разным в отношении определенных штаммов, вероятно, различается при разных эпидемиях и в разных географических регионах [49, 50].

Другим важным патогенетическим фактором может быть усиление воспаления в легких при бак-

териальной суперинфекции у больных гриппом [56]. Хорошо известно, что вирус гриппа является мощным стимулятором воспалительного процесса в легких. Выделение цитокинов происходит в результате вирусной инфекции и инфильтрации легких иммунными клетками (нейтрофилы, моноциты, макрофаги) [57, 58]. Образование цитокинов обязательно происходит при иммунном ответе на вирус гриппа, однако оно может быть избыточным и происходить с регуляторными нарушениями. Состояние, которое получило наименование «цитокиновый шторм», может оказывать влияние на тяжесть состояния и летальность больных гриппом [59, 60]. При массивной инфильтрации легких иммунными клетками в результате суперинфекции *S. aureus*, продуцирующими PVL, лизис инфильтрирующих клеток PVL может приводить к резкому усилению тканевых повреждений и некрозу легочной ткани.

Концепция патогенеза НП

НП определяется как отдельная форма заболевания, которая отличается тяжестью течения от классической пневмонии, вызванной *S. aureus*, не способными к синтезу PVL. Основными признаками НП являются: предшествующая инфекция вирусом гриппа, острое начало и быстрое нарастание симптомов, лейкопения, кровотечение из дыхательных путей, тяжелая дыхательная недостаточность, высокая летальность и обширная некротическая деструкция легких [5, 6].

В экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследованиях показана разница между некротизирующими (PVL) и другими инфекциями, вызванными *S. aureus*, это объясняется участием в патогенезе различных факторов вирулентности *S. aureus*. При классической пневмонии, вызванной *S. aureus*, факторами вирулентности являются токсины, адгезины, ферменты и иммуномодуляторы [61, 62]. Основным отличием некротизирующих инфекций от заболеваний, связанных с токсинами, является действие PVL на иммунные клетки – мощного активатора и цитотоксина в отношении нейтрофилов, моноцитов и макрофагов человека. Нейтрофилы содержат большое количество сериновых протеаз, которые находятся в гранулах и способны выделяться при гибели клеток, связанной с действием PVL, в окружающие ткани. Именно в легких этот механизм может быть причиной массивной тканевой деструкции, так как в альвеолярном пространстве активность протеазных ингибиторов низкая. Поэтому ткань легкого является объектом повреждения при инфекциях, связанных с PVL, так как в крови происходит быстрая инактивация ингибиторами протеаз и антителами против PVL. Инактивация PVL в сыворотке также может объяснять тот факт, что при инфекциях кожи и мягких тканей прогноз существенно более благоприятный, чем при НП [6, 63]. Кроме того, инфекции, связанные с PVL, преимущественно возникают у молодых людей (средний возраст 25

лет), что объясняется отсутствием высокого уровня протективных антител против PVL [43].

Согласно этой концепции, эффект PVL зависит от количества поврежденных иммунных клеток. При предшествующем гриппе имеется значительная инфильтрация легких активированными воспалительными клетками [57]. Эти клетки содержат большое количество протеаз и других активных компонентов [64]. Если низкие дозы PVL могут быть причиной гибели клеток, то суперинфекция штаммом с массивной продукцией PVL приводит к мощной активации и деструкции инфильтрированных гранулоцитов, моноцитов и макрофагов, из которых выделяется содержимое гранул, превышающее нейтролизующую способность легких, в результате чего возникает НП. При подтвержденном или предполагаемом гриппе может возникать НП. Иногда НП предшествуют инфекции, вызванные другими вирусами (респираторно-синтициальным, парагриппа). Появление необычных симптомов (тошнота, рвота) может указывать на неустановленную вирусную инфекцию. Эти наблюдения поддерживают гипотезу индуцированной вирусами инфильтрации иммунных клеток, а не наличия специфических для вируса гриппа факторов вирулентности, способствующих развитию НП.

Кроме того, НП может быть вызвана образованием токсинов в легких. В результате действия токсинов деструкция ткани происходит быстро и не может быть эффективно подавлена антибиотиками, так как их применение должно начинаться еще раньше. Поэтому НП должна быть диагностирована до того, как заболевание входит в септическую или деструктивную фазу. У молодых людей при сочетании пневмонии с появлением нехарактерных симптомов, быстрого ухудшения состояния, затруднения дыхания и лейкопении должна быть заподозрена НП. Обнаружение большого количества стафилококков в отделяемом из трахеи также может служить диагностическим экспресс-методом. После забора образцов для микробиологического исследования необходимо немедленно назначить антистафилококковые антибиотики и клиндамицин для снижения образования токсина или даже назначить препараты, способные связывать токсин. При раннем начале лечения пациент может выздороветь без признаков дальнейшего развития заболевания легких [20].

Заключение и перспективы

НП встречается не часто, однако должна быть своевременно диагностирована, в противном случае адекватность антимикробной терапии на ранней стадии оказывается сомнительной и наблюдается массивное поражение легочной ткани. В дальнейшем возможности лечения становятся ограниченными и высока вероятность неблагоприятного исхода.

Эффективных и надежных патогенетических препаратов против заболеваний, связанных с PVL, пока нет, однако они разрабатываются. В отсутствие

вакцинации может быть полезен поливалентный человеческий иммуноглобулин, содержащий антитела к PVL, способные подавлять его цитотоксический эффект на полиморфнонуклеарные клетки, что было показано *in vitro* [25]. Однако в моделях показано, что антитела к PVL способны даже повысить чувствительность животных к инфекции [65]. Более того, высокий уровень антител к PVL не приводил к устойчивости к стафилококковым инфекциям кожи и мягких тканей [66]. Поэтому роль антител к PVL при различных заболеваниях, включая НП и ИКМТ, необходимо изучать по отдельности на разных моделях.

Сравнительно недавно были обнаружены механизмы специфического связывания PVL с иммунными клетками, эти данные могут стать основой для внедрения нового метода лечения [42]. Если связывание PVL с поверхностью целевых клеток является критическим в формировании пор и их деструкции, воздействие на этой стадии может быть очень эффективным в плане ограничения развития болезни, особенно если такое лечение начинается до возникновения необратимой деструкции в легких. Близкая чувствительность кроличьих и человеческих нейтрофилов к PVL указывает на то, что именно модель НП у кроликов должна использоваться на доклинической стадии оценки действия препаратов против PVL. Необходимы дальнейшие клинические исследования эффективности новых препаратов, активных против PVL (например, специфических моноклональных нейтрализующих антител), для профилактики развития НП у человека.

При пандемии гриппа НП может представлять отдельную сложную проблему. Из-за распространения штаммов *S. aureus*, продуцирующих PVL, стафилококковая суперинфекция больных гриппом может быть очень актуальной. Возрастание актуальности НП можно прогнозировать в периоды повышения заболеваемости гриппом.

ЛИТЕРАТУРА

- Low D.E. Toxic shock syndrome: major advances in pathogenesis, but not treatment. *Crit. Care Clin.* 2013; 29 (3): 651–75.
- Löffler B., Niemann S., Ehrhardt C. et al. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia. The role of PVL and an influenza coinfection. *Expert Rev. AntiInfect. Ther.* 2013; 11 (10): 1041–51.
- Schweigert M., Dubecz A., Beron M. et al. Surgical therapy for necrotizing pneumonia and lung gangrene. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 61 (7): 636–41.
- Kaneko J., Kamio Y. Bacterial two-component and heteroheptameric pore-forming cytolytic toxins: structures, pore-forming mechanism, and organization of the genes. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2004; 68 (5): 981–1003.
- Gillet Y., Issartel B., Vanhems P. et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton–Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet.* 2002; 359 (9308): 753–9.
- Gillet Y., Vanhems P., Lina G. et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Panton–Valentine leukocidin. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45 (3): 315–21.
- Howard L.S., Sillis M., Pasteur M.C., Kamath A.V., Harrison B.D. Microbiological profile of community-acquired pneumonia in adults over the last 20 years. *J. Infect.* 2005; 50 (2): 107–13.
- Limbago B., Fosheim G.E., Schoonover V. et al. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in 2005 and 2006 from patients with invasive disease: a population-based analysis. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47 (5): 1344–51.
- Mendes R.E., Sader H.S., Deshpande L.M., Diep B.A., Chambers H.F., Jones R.N. Characterization of baseline methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates recovered from phase IV clinical trial for linezolid. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48: 568–74.
- Gorwitz R.J., Jernigan D.B., Powers J.H., Jernigan J.A. Participants in the CDC- Convened Experts' Meeting on Management of MRSA in the Community. Strategies for clinical management of MRSA in the community: summary of an experts' meeting convened by the CDC and Prevention (2012). www.cdc.gov/mrsa/pdf/MRSA-Strategies-ExpMtgSummary-2006.pdf
- Chua K., Laurent F., Coombs G. et al. Antimicrobial resistance: Not community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)! A clinician's guide to community MRSA – its evolving antimicrobial resistance and implications for therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52: 99–114.
- Rolo J., Miragaia M., Turlej-Rogacka A. et al. High genetic diversity among community-associated *Staphylococcus aureus* in Europe: results from a multicenter study. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e34768.
- Chini V., Petinaki E., Meugnier H., Foka A., Bes M., Etienne J. et al. Emergence of a new clone carrying Panton–Valentine leukocidin genes and staphylococcal cassette chromosome *mec* type V among MRSA in Greece. *Scand. J. Infect. Dis.* 2008; 40: 368–72.
- Otter J.A., French G.L. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet. Infect. Dis* 2010; 10: 227–39.
- Sicot N., Khanafer N., Meysssonier V. et al. Methicillin resistance is not a predictor of severity in community-acquired *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia – results of a prospective observational study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19 (3): E142–8.
- Bubeck W.J., Bae T., Otto M. et al. Poring over pores: alpha-hemolysin and Panton–Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Nature Med.* 2007; 13 (12): 1405–6.
- Otto M. Basis of virulence in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annu. Rev. Microbiol.* 2010; 64: 143–62.
- Voyich J.M., Otto M., Mathema B. et al. Is Panton–Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *J. Infect. Dis.* 2006; 194 (12): 1761–70.
- Chickering H.T., Park J.H. *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J. A. M. A.* 1919; 72 (9): 617–26.
- Rouzic N., Janvier F., Libert N. et al. Prompt and successful toxin-targeting treatment of three patients with necrotizing pneumonia due to *Staphylococcus aureus* strains carrying the Panton–Valentine leukocidin genes. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48 (5): 1952–5.
- Hidron A.I., Low C.E., Honig E.G., Blumberg H.M. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 as a cause of necrotising community-onset pneumonia. *Lancet Infect. Dis.* 2009; 9 (6): 384–92.
- Diep B.A., Afasizheva A., Le H.N. et al. Effects of linezolid on suppressing *in vivo* production of staphylococcal toxins and survival outcomes in a rabbit model of MRSA necrotizing pneumonia. *J. Infect. Dis.* 2013; 208 (1): 75–82.
- Gillet Y., Dumitrescu O., Tristan A. et al. Pragmatic management of Panton–Valentine leukocidin-associated staphylococcal diseases. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2011; 38 (6): 457–64.
- Hampson F.G., Hancock S.W., Primhak R.A. Disseminated sepsis due to a Panton–Valentine leukocidin producing strain of community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and use of intravenous immunoglobulin therapy. *Arch. Dis. Child.* 2006; 91 (2): 201.
- Gauduchon V., Cozon G., Vandenesch F. et al. Neutralization of *Staphylococcus aureus* Panton–Valentine leukocidin by

- intravenous immunoglobulin in vitro. *J. Infect. Dis.* 2004; 189 (2): 346–53.
26. Rothberg M.B., Haessler S.D., Brown R.B. Complications of viral influenza. *Am. J. Med.* 2008; 121 (4): 258–64.
 27. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J. Infect. Dis.* 2008; 198 (7): 962–70.
 28. Robertson L., Caley J.P., Moore J. Importance of *Staphylococcus aureus* in pneumonia in the 1957 epidemic of influenza A. *Lancet.* 1958; 2: 233–6.
 29. Wright J. Staphylococcal leucocidin (Neisser–Wechsberg type) and antileucociddin. *Lancet.* 1936 (2): 1002–4.
 30. Panton P.N., Valentine F.C.O. Staphylococcal toxin. *Lancet.* 1932; 5: 506–8.
 31. König B., Prevost G., König W. Composition of staphylococcal bi-component toxins determines pathophysiological reactions. *J. Med. Microbiol.* 1997; 46 (6): 479–85.
 32. Diep B.A., Chan L., Tattevin P. et al. Polymorphonuclear leukocytes mediate *Staphylococcus aureus* Panton–Valentine leukocidin-induced lung inflammation and injury. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2010; 107 (12): 5587–92.
 33. Labandeira-Rey M., Couzon F., Boisset S. et al. *Staphylococcus aureus* Panton–Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science.* 2007; 315 (5815): 1130–3.
 34. Bubeck W.J., Palazzolo-Ballance A.M., Otto M. et al. Panton–Valentine leukocidin is not a virulence determinant in murine models of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease. *J. Infect. Dis.* 2008; 198 (8): 1166–70.
 35. Olsen R.J., Kobayashi S.D., Ayeras A.A. et al. Lack of a major role of *Staphylococcus aureus* Panton–Valentine leukocidin in lower respiratory tract infection in nonhuman primates. *Am. J. Pathol.* 2010; 176 (3): 1346–54.
 36. Wilson G.J., Seo K.S., Cartwright R.A. et al. A novel core genome-encoded superantigen contributes to lethality of community-associated MRSA necrotizing pneumonia. *PLoS Pathog.* 2011; 7 (10): e1002271.
 37. Holzinger D., Gieldon L., Mysore V. et al. *Staphylococcus aureus* Panton–Valentine leukocidin induces an inflammatory response in human phagocytes via the NLRP3 inflammasome. *J. Leukoc. Biol.* 2012; 92 (5): 1069–81.
 38. Perret M., Badiou C., Lina G. et al. Cross-talk between *Staphylococcus aureus* leukocidins-intoxicated macrophages and lung epithelial cells triggers chemokine secretion in an inflammasome-dependent manner. *Cell. Microbiol.* 2012; 14 (7): 1019–36.
 39. Löffler B., Hussain M., Grundmeier M. et al. *Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin is a very potent cytotoxic factor for human neutrophils. *PLoS Pathog.* 2010; 6 (1): e1000715.
 40. Szmigielski S., Prevost G., Monteil H., Colin D.A., Jeljaszewicz J. Leukocidal toxins of staphylococci. *Zbl. Bakteriol.* 1999; 289 (2): 185–201.
 41. Spaan A., Thomas H.T., van Rooijen W.J.M. et al. Staphylococcal Panton–Valentine leukocidin targets C5a receptors. *Cell Host Microbe.* 2013; 13 (5): 584–94.
 42. Niemann S., Ehrhardt C., Medina E. et al. Combined action of influenza virus and *Staphylococcus aureus* Panton–Valentine leukocidin provokes severe lung epithelium damage. *J. Infect. Dis.* 2012; 206 (7): 1138–48.
 43. Hager M., Cowland J.B., Borregaard N. Neutrophil granules in health and disease. *J. Intern. Med.* 2010; 268 (1): 25–34.
 44. Korkmaz B., Moreau T., Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3 and cathepsin G: physicochemical properties, activity and physiopathological functions. *Biochimie.* 2008; 90 (2): 227–42.
 45. Garcia-Verdugo I., Descamps D. et al. Lung protease/anti-protease network and modulation of mucus production and surfactant activity. *Biochimie.* 2010; 92 (11): 1608–17.
 46. Cunha B.A., Perez F.M., Durie N. Swine influenza (H1N1) and acute appendicitis. *Heart Lung.* 2010; 39 (6): 544–6.
 47. Herold S., Ludwig S., Pleschka S., Wolff T. Apoptosis signaling in influenza virus propagation, innate host defense, and lung injury. *J. Leukoc. Biol.* 2012; 92 (1): 75–82.
 48. McCullers J.A. Do specific virus-bacteria pairings drive clinical outcomes of pneumonia? *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19 (2): 113–8.
 49. Iverson A.R., Boyd K.L., McAuley J.L. et al. Influenza virus primes mice for pneumonia from *Staphylococcus aureus*. *J. Infect. Dis.* 2011; 203 (6): 880–8.
 50. Passariello C., Nencioni L., Sgarbanti R. et al. Viral hemagglutinin is involved in promoting the internalisation of *Staphylococcus aureus* into human pneumocytes during influenza A H1N1 virus infection. *Int. J. Med. Microbiol.* 2011; 301 (2): 97–104.
 51. Scheiblaue H., Reinacher M., Tashiro M., Rott R. Interactions between bacteria and influenza A virus in the development of influenza pneumonia. *J. Infect. Dis.* 1992; 166 (4): 783–91.
 52. Tashiro M., Ciborowski P., Klenk H.D. et al. Role of *Staphylococcus protease* in the development of influenza pneumonia. *Nature.* 1987; 325 (6104): 536–7.
 53. Small C.L., Shaler C.R., McCormick S. et al. Influenza infection leads to increased susceptibility to subsequent bacterial superinfection by impairing NK cell responses in the lung. *J. Immunol.* 2010; 184 (4): 2048–56.
 54. Sun K., Metzger D.W. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon-gamma during recovery from influenza infection. *Nature Med.* 2008; 14 (5): 558–64.
 55. Zavitz C.C., Bauer C.M., Gaschler G.J. et al. Dysregulated macrophage-inflammatory protein-2 expression drives illness in bacterial superinfection of influenza. *J. Immunol.* 2010; 184 (4): 2001–13.
 56. Dessing M.C., van der Sluijs K.F., Florquin S., van der Poll T. Monocyte chemoattractant protein 1 contributes to an adequate immune response in influenza pneumonia. *Clin. Immunol.* 2007; 125 (3): 328–36.
 57. Wareing M.D., Lyon A.B., Lu B., Gerard C., Sarawar S.R. Chemokine expression during the development and resolution of a pulmonary leukocyte response to influenza A virus infection in mice. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 76 (4): 886–95.
 58. Bordon J., Aliberti S., Fernandez-Botran R. et al. Understanding the roles of cytokines and neutrophil activity and neutrophil apoptosis in the protective versus deleterious inflammatory response in pneumonia. *Int. J. Infect. Dis.* 2013; 17 (2): e76–e83.
 59. Teijaro J.R., Walsh K.B., Cahalan S. et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell.* 2011; 146 (6): 980–91.
 60. Lowy F.D. *Staphylococcus aureus* infections. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339 (8): 520–32.
 61. Watkins R.R., David M.Z., Salata R.A. Current concepts on the virulence mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Med. Microbiol.* 2012; 61(Pt 9): 1179–93.
 62. Kreienbuehl L., Charbonney E., Eggimann P. Community-acquired necrotizing pneumonia due to methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* secreting Panton–Valentine leukocidin: a review of case reports. *Ann. Intensive Care.* 2011; 1 (1): 52.
 63. van Wetering S., Manesse-Lazeroms S.P., Dijkman J.H., Hiemstra P.S. Effect of neutrophil serine proteinases and defensins on lung epithelial cells: modulation of cytotoxicity and IL-8 production. *J. Leukoc. Biol.* 1997; 62 (2): 217–26.
 64. Yoong P., Pier G.B. Antibody-mediated enhancement of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2010; 107 (5): 2241–6.
 65. Hermos C.R., Yoong P., Pier G.B. High levels of antibody to Panton–Valentine leukocidin are not associated with resistance to *Staphylococcus aureus*-associated skin and soft-tissue infection. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51 (10): 1138–46.
 66. Al-Tawfiq J.A., Aldaabil R.A. Community-acquired MRSA bacteremic necrotizing pneumonia in a patient with scrotal ulceration. *J. Infect.* 2005; 51 (4): e241–3.