doi: 10.17116/terarkh2015871192-96

© Коллектив авторов, 2015

Случай аденовирусной инфекции, осложненной грамотрицательным полимикробным сепсисом: клинико-морфологическое наблюдение

А.В. ЕСИПОВ[1], Б.Л. ШКЛОВСКИЙ[1], М.Б. ПАЦЕНКО[1], С.И. АПЕВАЛОВ[1], В.С. ЧИРСКИЙ[2], Ю.В. ОВЧИННИКОВ[3], В.С. ТАТАРИН[1], Ю.Н. ФОКИН[1], С.Ф. ПЕРЕДЕРНИН[1], А.Н. БОБРОВ[1], С.Б. ЯЦЫШИНА[4], Р.Н. ДОЛГИХ[1], А.Н. ЛИЩУК[1], А.Н. КОЛТУНОВ[1], А.Н. КОРНИЕНКО[1], В.А. ХЛОБЫСТОВ[1], А.А. ПРОХОРЧИК[1], М.Р. АГЕЕВА[4], В.В. МАЛЕЕВ[4], В.И. БАКШЕЕВ[1]

[1]ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации, Москва Россия; [2]ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; [3]ФКУ «Медицинский учебно-научный клинический центр им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации, Москва Россия; [4]ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

A case of adenovirus infection complicated by gram-negative polymicrobial sepsis: A clinical and morphological observation

A.V. ESIPOV[1], B.L. SHKLOVSKY[1], M.B. PATSENKO[1], S.I. APEVALOV[1], V.S. CHIRSKY[2], Yu.V. OVCHINNIKOV[3], V.S. TATARIN[1], Yu.N. FOKIN[1], S.F. PEREDERNIN[1], A.N. BOBROV[1], S.B. YATSYSHINA[4], R.N. DOLGIKH[1], A.N. LISHCHUK[1], A.N. KOLTUNOV[1], A.N. KORNIENKO[1], V.A. KHLOBYSTOV[1], A.A. PROKHORCHIK[1], M.R. AGEEVA[4], V.V. MALEEV[4], V.I. BAKSHEEV[1]

[1]A.A. Vishnevsky Third Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia; [2]S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia; [3]P.V. Mandryka Medical Training and Research Clinical Center, Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia; [4]Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia

Аннотация

Среди респираторных инфекций особое внимание уделяется аденовирусной инфекции (АДВИ), на фоне которой у больных может быстро развиваться тяжелая пневмония, которая нередко заканчивается летальным исходом. АДВИ у пациентов без иммунодефицита обычно имеют легкое течение и ограничены по площади поражения. В то же время у лиц с ослабленным иммунитетом может протекать тяжело, с виремией, развитием сепсиса и высокой смертностью. В статье приводится характерный пример тяжелого течения АДВИ с летальным исходом.

Ключевые слова: аденовирусная инфекция, нарушения иммунитета, грамотрицательная микрофлора, полимикробный сепсис.

Among respiratory infections, adenovirus infection (ADVI), in the presence of which there may be severe pneumonia that frequently results in a fatal outcome, occupies particular attention. ADVI in patients without immunodeficiency is usually mild and shows a limited extent of injury. At the same time the disease in immunocompromised individuals may be severe, presenting with viremia, evolving sepsis, and high death rates. The paper gives a characteristic example of severe ADVI and its fatal outcome.

Keywords: adenovirus infection, immune disorders, gram-negative microflora, polymicrobial sepsis.

АДВ — аденовирус
АДВИ — аденовирусная инфекция
ВБП — внебольничная пневмония
ВЖ — вилочковая железа
ДВС — внутрисосудистое свертывание
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ПОН — полиорганная недостаточность
ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация

В экономически развитых странах инфекции нижних дыхательных путей на протяжении последних десятилетий остаются одной из ведущих причин смерти от инфекционных заболеваний [1]. Среди респираторных инфекций особое внимание уделяется аденовирусной инфекции (АДВИ), на фоне которой у больных может быстро развиваться тяжелая пневмония, которая нередко заканчивается летальным исходом.

У человека АДВИ характеризуется широким спектром клинических проявлений в зависимости от серотипа аденовируса (АДВ). Эпидемиологические исследования в США показывают отсутствие защитного уровня антител к АДВ 4-го и 7-го серотипов более чем у 70% обследованных призывников [2, 3]. У военнослужащих вспышки АДВИ регистрируются в разных странах практически ежегодно [2, 4].

АДВИ у пациентов без иммунодефицита обычно имеют легкое течение и ограничены по площади поражения [5]. Напротив, у пациентов с ослабленным иммунитетом АДВИ может протекать тяжело, с виремией, развитием сепсиса и высокой смертностью [6—10].

Контактная информация:

Бакшеев Владимир Иванович — д.м.н., начальник отд-ния научно-методического центра, чл.-корр. РАЕН; e-mail: baksheevld@mail.ru

Приводим характерный пример тяжелого течения АДВИ с летальным исходом.

Больной *В.*, 21 год, военнослужащий по призыву, поступил в пульмонологическое отделение госпиталя на 16-й день от начала заболевания с жалобами на выраженную общую слабость, чувство нехватки воздуха, одышку в покое и при минимальной физической нагрузке, кашель с выделением вязкой гнойной мокроты, тяжесть в грудной клетке, больше слева при кашле, глубоком вдохе. Ранее в детстве часто болел простудными заболеваниями. Заболел остро: почувствовал общую слабость, недомогание, головную боль, озноб, першение в горле, ломящие боли в теле. К вечеру 1-го дня болезни температура тела повысилась до 38,5 °С. В течение 11 дней в лазарете медицинского пункта получал курс противовирусной (римантадин), инфузионно-дезинтоксикационной терапии, симптоматическое лечение. Через 7 дней от начала заболевания в связи с сохранением лихорадки начата антибактериальная терапия, на фоне которой состояние больного улучшилось, температура тела понизилась до 37—37,4 °С. Однако через 3 дня отмечено повторное повышение температуры тела до 39 °С в связи с чем госпитализирован в гарнизонный госпиталь, где на флюорографии грудной клетки (выполнена на 11-е сутки от начала заболевания) данных, подтверждающих пневмонию, не получено. В инфекционном центре госпиталя уставлен диагноз: острое респираторное заболевание (ринофаринготрахеобронхит), затяжное течение, левосторонний верхнечелюстной синусит, киста правой верхнечелюстной пазухи. К ранее проводимой терапии добавлен кларитромицин 500 мг, 2 раза в сутки. На контрольной флюорографии (15-е сутки от начала заболевания) выявлена воспалительная инфильтрация во II—V сегментах левого легкого. В анализе крови лейкопения ($3{,}3 \cdot 10^9$/л). Пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, на компьютерной томографии органов грудной клетки визуализирована воспалительная инфильтрация в II—IV 2,3,4,5,6-го левого легкого, левосторонний малый плевральный выпот, свободная жидкость 60 мл, осумкованная не более 130 мл в дорзальном синусе. По данным лабораторных исследований признаков нарушения функции печени и почек не выявлено, прокальцитониновый тест слабоположительный (0,5 нг/мл). Назначен моксифлоксацин 400 мг внутривенно 1 раз в сутки, эртапенем 1 г внутривенно 1 раз в сутки, с целью иммунокоррекции иммуноглобулин человека нормальный внутривенно по схеме. На 16-е сутки от начала заболевания отмечено нарастание дыхательной недостаточности, в связи с чем для дальнейшего лечения пациент переведен в центральный госпиталь. При поступлении общее состояние крайне тяжелое: выраженная интоксикация, дыхательная недостаточность, гипоксемия; пациент переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Незамедлительно проведена вено-венозная гемофильтрация (на аппарате Fresenius Multifilytate). Получал антибактериальную (меропенем 6 г/сут, линезолид 1,2 г/сут), инфузионную (альбумин человека 300 мл), противовирусную (осельтамивир 150 мг/сут), гормональную (преднизолон 180 мг/сут), противоязвенную, противовоспалительную, иммунозаместительную (иммуноглобулин человека нормальный [IgG+ IgA+ IgM]) 900 мл в течение 3 сут) терапию. Прокальцитониновый тест 2 нг/мл. При бактериологическом исследовании из мокроты выделены *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomona saeruginosa*, чувствительные только к тигециклину и меропенему. На 2-е сутки от момента поступления (через 17 дней от начала заболевания) в связи с неэффективностью ИВЛ, нарастанием гипоксемии, подключен к аппарату MedtronicBio-console 560 для проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Состояние больного оставалось крайне тяжелым с некоторой отрицательной динамикой в виде нарастания интоксикации, прогрессирования полиорганной недостаточности (ПОН) и резистентного септического шока, что потребовало увеличения дозы преднизолона (до 600 мг), назначения тигециклина и анидулафунгина по 100 мг/сут. По данным контрольного рентгеновского исследования **(рис. 1)** констатирована двусторонняя полисегментарная пневмония без положительной динамики (20-е сутки болезни). В неоднократных анализах крови отмечалась лейкоцитопения (2,46—$3{,}83 \cdot 10^9$/л), лимфоцитопения (4,1—8%), моноцитопения (1,3—1,8%).

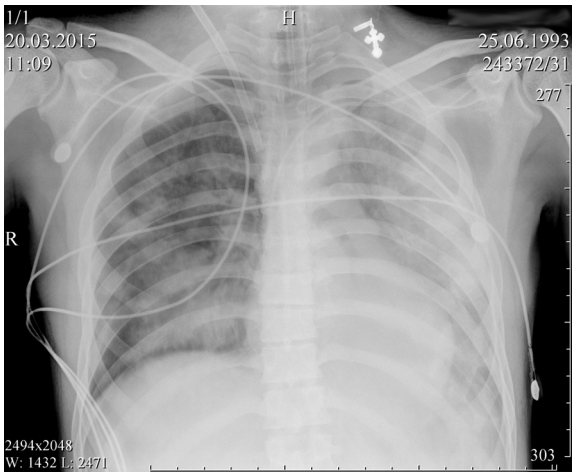


Рис. 1. **Двусторонняя полисегментарная пневмония без положительной динамики.**

Образец промывных вод бронхов больного, полученный на 25-й день болезни, исследовался методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флюоресцентной детекцией в реальном времени с использованием наборов реагентов производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (ЦНИИЭ) (марка «АмплиСенс») в «Референс-центре по мониторингу за инфекциями верхних и нижних дыхательных путей» ЦНИИЭ. В результате исследований обнаружена ДНК АДВ человека (*Humanadenovirus*), охарактеризованного методом секвенирования гена гексона, как вид B1 серотип 7. Нуклеиновые кислоты других возбудителей острой респираторной инфекции и этиологически значимых агентов внебольничной пневмонии (ВБП), включая *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и вирусы гриппа не обнаружены.

По поводу левостороннего гидроторакса выполнена пункция левой плевральной полости, эвакуировано 1000 мл серозного отделяемого. На фоне комплексной интенсивной терапии состояние больного оставалось крайне тяжелым, относительно стабильным. Ухудшение состояния отмечено через 12 дней от момента поступления (28 дней заболевания), когда у пациента стала прогрессивно нарастать подкожная эмфизема мягких тканей шеи, туловища, брюшной стенки, мошонки. При обследовании данных, подтверждающих повреждение трахеи и пищевода, не получено. Диагностирован малый левосторонний пневмоторакс. Выполнены ревизионный торакоцентез, дренирование левой плевральной полости. Подтверждено наличие малого пневмоторакса. Прокальцитониновый тест через 13 дней поступления в госпиталь составил более 10 ед. На электрокардиограмме в динамике — синусовая тахикардия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки нарушения реполяризации миокарда (сглаженность, двухфазность зубца *Т*). В дальнейшем вирусно-бактериальная пневмония протекала с деструкцией легочной ткани, развитием пневмоторакса, эмпиемы плевры, подкожной эмфиземы, внутриплевральных кровотечений, что обусловило необходимость дренирования плевральных полостей. На 21-е сутки госпитализации возникло непрофузное кровотечение по дренажам из правой плевральной полости. За сутки выделилось 3300 мл серозно-геморрагического отделяемого. Проводились интенсивная гемостатическая терапия, комплексные консервативные мероприятия, которые были неэффективны. Продолжалось кровотечение. Кровопотеря за следующие сутки составила 5350 мл. На 22-е сутки госпи-

тализации на фоне продолжающегося ЭКМО и ультрафильтрации, в условиях отделения реанимации выполнены торакотомия, остановка внутриплеврального кровотечения, санация, дренирование плевральной полости. В послеоперационном периоде отмечался постоянный сброс воздуха (сформировался наружный бронхиальный свищ) из правой плевральной полости, по всем дренажам отделялось серозно-геморрагическое содержимое. В посевах крови, мокроты, отделяемого из плевральной полости определялись *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, устойчивые ко всем (!) антибактериальным препаратам. Состояние больного оставалось крайне тяжелым с постоянной отрицательной динамикой за время наблюдения и лечения. На фоне тяжелого сепсиса нарастали явления ПОН, коагулопатии. На 30-й день лечения в стационаре развилось диффузное кровотечение из всех ран и швов передней грудной стенки справа и по дренажам из правой плевральной полости. Причиной кровотечения явилась коагулопатия (активированное частичное тромбопластиновое время 69,5 с, протромбин, международное нормализованное отношение, фибриноген не определяются) — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), постоянная вынужденная гепаринизация. На 33-и сутки госпитализации появился и стал нарастать отек легких. Развилась брадикардия, перешедшая в асистолию. На 34-е сутки у больного произошла остановка сердечной деятельности. Констатирована биологическая смерть.

Патолого-анатомическое исследование подтвердило АДВИ, на фоне которой развилась двусторонняя тотальная вирусно-бактериальная (*H. virus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) пневмония с очагами абсцедирования, обильным геморрагическим пропитыванием ткани верхней доли левого легкого, участками карнификации в верхней доле правого легкого; ДНК АДВ (*H. virus*) в мокроте, виремия: ДНК АДВ в крови, ткани легкого, селезенки, тонкой кишки. Среди альвеолоцитов ткани легкого **(см. рис. 2 и далее на цв. вклейке)** и сперматогенного эпителия **(рис. 3)** выявлены «аденовирусные клетки». Осложнением генерализованной АДВИ явился вызванный грамотрицательной микрофлорой сепсис, проявившийся пиемическими очагами в миокарде **(рис. 4)**, гиперплазией селезенки и костного мозга, мегакариоцитозом легочной ткани, паренхиматозной дистрофией миокарда, печени, почек, подавлением сперматогенеза, центролобулярными некрозами паренхимы печени, множественными кортикальными и субкортикальными ишемическими некрозами и кровоизлияниями в вещество головного мозга на фоне эндотоксиновой васкулопатии с некротическими изменениями стенок мелких сосудов, наличием в них фибриновых микротромбов, отеком головного мозга. При посмертном бактериологическом исследовании крови, ткани легкого, почки, сердца, головного мозга, селезенки, печени выделены *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Отмечено быстрое посмертное размножение палочковой микрофлоры в веществе головного мозга и надпочечниках. Осложнениями продленной гемодиафильтрации (32 сут) стали внутрисосудистый гемолиз, геморрагический синдром. Выявлена акцидентальная инволюция вилочковой железы — ВЖ **(рис. 5)**.

Обсуждение

Фатальное поражение нижних отделов респираторного тракта с развитием бронхитов, пневмоний, ассоциировано с АДВ 3, 4, 7 и 21-го типов [11]. Кишечные, миокардиальные, мозговые, почечные, печеночные и другие внелегочные проявления могут сопровождать аденовирусную пневмонию у детей и взрослых [12, 13]. Бронхоэктазы, коллапсы и фиброз легких являются последствиями тяжелой аденовирусной пневмонии, причем частота развития этих осложнений колеблется от 12 до 90% [14, 15]. У пациентов с сохраненной иммунной системой болезнь обычно принимает форму легкого фарингита или трахеита. Тем не менее и у них, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом, новорожденных и больных хронической болезнью сердца или заболеванием легких, АДВИ может проявляться тяжелыми системными поражениями с высокой летальностью [16]. Так, ретроспективный анализ аутопсий показал, что у 10% пациентов с поражением АДВИ ослаблен иммунитет, из них 75% умерли. Патолого-анатомически выявлена аденовирусная пневмония с наличием внутриальвеолярных геморрагий, эпикардиальные геморрагии, повреждения трахеи, тонкой кишки. Следует отметить, что АДВИ часто поражает пересаженные органы, легкие, печень, поджелудочную железу, сердце, кишечник и центральную нервную систему [11].

По данным гистологического исследования у нашего больного в тканях яичка найдены «аденовирусные клетки», что явилось отражением виремии и, по-видимому, одной из причин подавления сперматогенеза. В раннем исследовании показано, что у 40% мужчин, страдающих бесплодием, в сперме находили АДВ и вирус простого герпеса [17]. Подобная публикация единична. Тем не менее возможность и последствия поражения яичек АДВ подлежит дальнейшему изучению.

Вирусная инфекция способствует большей восприимчивости организма к бактериальным инфекциям и таким образом бактериальная пневмония может возникнуть как сочетанное заболевание [18]. При этом ВБП связана с высокой заболеваемостью и смертностью. Последняя варьирует в пределах от 1 до 48% и ассоциируется с возрастом, сопутствующими заболеваниями и тяжестью пневмонии [19].

Вирусная этиология играет важную роль в развитии тяжелого острого респираторного синдрома у взрослых пациентов с ВБП [20]. Случаи АДВИ при ВБП колеблются в пределах от 1 до 4%, при этом АДВ — один из первых вирусов, который больше всего связан с ВБП [21]. По данным проспективного исследования, проведенного в Китае, у лиц 14—17 лет наиболее часто (14%) высевается именно АДВ [22].

У больных АДВИ с нарушениями иммунной системы, осложненной тяжелой ВБП, сепсис развивается как закономерное следствие недостаточного иммунного ответа [23]. При этом сформировавшийся иммунодефицит приводит к повышению роли условно-патогенной флоры в развитии вызванного грамотрицательной микрофлорой сепсиса (в нашем случае *P. aeruginosa, K. species* и др.) [24, 25]. По данным польского регистра «тяжелый сепсис в отделении интенсивной терапии 2003—2009 гг.» (проанализировано 4999 случаев сепсиса тяжелого течения), ВБП были наиболее частой причиной развития тяжелого сепсиса (53%) из них в 58% случаев вызванного грамотрицательной микрофлорой (при этом грамположительная микрофлора отмечена у 34% пациентов, поражение грибами — у 16%) [26], обусловливая практически 90% летальность [27].

В настоящее время большое значение в лечении сепсиса, помимо санации местных очагов инфекции, имеет своевременное и правильное использование методов, которые позволяют воздействовать на механизмы развития септического шока и предупреждать тяжелые, а порой и фатальные осложнения синдрома ПОН. В последние годы наблюдается значительный прогресс в технических возможностях экстракорпоральной мембранной оксигенации, но согласованного мнения по оптимальному методу и условий его использования пока не достигнуто [28—30]. Высокообъемная продленная вено-венозная гемо- и гемодиафильтрация позволяют улучшить результаты лечения пациентов с сепсисом [31].

Тем не менее возникающие расстройства свертывающей системы крови с развитием коагулопатии, синдрома ДВС, прогрессирующая дыхательная недостаточность с формированием респираторного дистресс-синдрома, некорригируемого угнетения легочной гемодинамики и ПОН неумолимо приводит к драматической развязке.

И наконец, в нашем наблюдении у больного при морфологическом исследовании выявлена инволюция ВЖ. Определить время ее возникновения (до заболевания или во время него) затруднительно. Но частые ОРЗ в анамнезе, возможно, способствовали развитию недостаточности ВЖ и тяжелому течению заболевания.

Китайские ученые в эксперименте (на цыплятах) показали, что заражение куриным АДВ VIII приводило к значительным колебаниям количества Т-лимфоцитов субпопуляции ВЖ, крови и селезенки, оказывая чрезвычайный эффект на состояние клеточного иммунитета [32]. Инволюция ВЖ показана на морфологи-

ческом материале у пациентов с фатальной аденовирусной пневмонией [33]. Американскими учеными показано, что атрофия ВЖ сопровождается редукцией Т-лимфоцитов ($CD4^+$ и $CD8^+$) и альтерацией их взаимодействия с интерлейкинами [34, 35]. Вместе с тем повышение уровня глюкокортикостероидов в крови, как и некоторых цитокинов (например, α-фактора некроза опухоли), также могут способствовать развитию атрофии ВЖ при ряде инфекционных заболеваний [36]. Таким образом, инфекционное поражение ВЖ приводит к уменьшению числа тимоцитов [37], развитию иммунной недостаточности и тяжелому течению инфекции.

Заключение

Анализ данного наблюдения показывает, что осложнение АДВИ вторичной пневмонией, вызванной грамотрицательной микрофлорой, с развитием сепсиса является клинической проблемой, которая нуждается в детальном клинико-патофизиологическом изучении, ранней и своевременной оценке иммунного статуса. В аспекте предотвращения АДВИ у лиц молодого возраста, находящихся в организованных коллективах, необходимо внедрять специфическую профилактику. В США с этой целью применяется вакцинация против АДВИ, вызываемой 4-м и 7-м серотипами [38, 39].

ЛИТЕРАТУРА

1. Global health estimated summary tables. WHO 2013; Доступно по: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en. Ссылка активна на 19.05.2015.
2. Russell KL, Hawksworth AW, Ryan MA, Strickler J, Irvine M, Hansen CJ, Gray GC, Gaydos JC. Vaccine-preventable adenoviral respiratory illness in US military recruits, 1999—2004. *Vaccine*. 2006;24:2835-2842.
3. Ludwig SL, Brundage JF, Kelley PW, Nang R, Towle C, Schnurr DP, Crawford-Miksza L, Gaydos JC. Prevalence of antibodies to adenovirus serotypes 4 and 7 among unimmunized US Army trainees: results of a retrospective nationwide seroprevalence survey. *J Infect Dis.* 1998;178:1776-1778.
4. Chmielewicz B, Benzler J, Pauli G, Krause G, Bergmann F, Schweiger B. Respiratory disease caused by a species B2 Adenovirus in a military camp in Turkey. *J Med Virol.* 2005;77(2):232-237.
5. Hakim FA, Tleyjeh IM. Severe adenovirus pneumonia in immunocompetent adults: a case report and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(2):153-158.
6. Яцышина С.Б., Самчук В.В., Васильев В.В., Агеева М.Р., Воробьева Н.С., Савочкина Ю.А., Буланенко В.П., Шипулин Г.А., Малеев В.В. Аденовирусная пневмония с летальным исходом у взрослых. *Терапевтический архив*. 2014;86(11):55-59.
7. Field PR, Patwardhan J, McKenzie JA, Murphy AM. Fatal adenovirus type 7 pneumonia in an adult. *Med J Aust.* 1978;2(9):445-447.
8. Viquesnel G, Vabret A, Leroy G, Bricard H, Quesnel J. Severe type 7 Adenovirus pneumoniae in an immunocompetent adult. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1997;16 (1):50-52.
9. Yamadera S, Yamashita K, Akalsuka M, Kato N, Inouye S. Trend of adenovirus type 7 infection, an emerging disease in Japan. A report of the National Epidemiological Surveillance of Infectious Agents in Japan. *Jpn J Med Sci Biol.* 1998;51(1):43-51.
10. Tang L, Wang L, Tan X, Xu W. Adenovirus serotype 7 associated with a severe lower respiratory tract disease outbreak in infants in Shaanxi Province, China. *Virol J.* 2011;18;8 (1):23.
11. Munoz FM, Piedra PA, Demmler GJ. Disseminated adenovirus disease in immunocompromised and immunocompetent children. *Clin Infect Dis.* 1998;27:1194-1200.
12. Dudding BA., Wagner SC., Zeller JA., Gmelich JT., French GR., Top FH JR. Fatal pneumonia associated with adenovirus type 7 in three military trainees. *N Engl J Med.* 1972;286(24):1289-1292.
13. Wright J, Couchonnal G, Hodges GR. Adenovirus type 21 infection. Occurrence with pneumonia, rhabdomyolysis, and myoglobinuria in an adult. *JAMA*. 1979;241(22):2420-2421.
14. Herbert FA, Wilkinson D, Burchak E, Morgante O. Adenovirus type 3 pneumonia causing lung damage in childhood. *Can Med Assoc*. 1977;116(3):274-276.
15. Gu L, Liu Z, Li X, Qu J, Guan W, Liu Y, Song S, Yu X, Cao B. Severe community-acquired pneumonia caused by adenovirus type 11 in immunocompetent adults in Beijing. *J ClinVirol.* 2012;54(4):295-301.
16. Pham TT, Burchette JL Jr, Hale LP. Fatal disseminated adenovirus infections in immunocompromised patients. *Am J Clin Pathol.* 2003;120(4):575-583.
17. Csata S, Kulcsar G. Virus-host studies in human seminal and mouse testicular cells. *Acta Chir Hung.* 1991;32(1):83-90.
18. Figueiredo LT. Viral pneumonia: epidemiological, clinical, pathophysiological, and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):899-906.
19. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71-79.
20. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264-1275.
21. Pavia AT. What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia? What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(1):157-175.
22. Qu JX, Gu L, Pu ZH, Yu XM, Liu YM, Li R, Wang YM, Cao B, Wang C. Beijing Network for Adult Community-Acquired Pneumonia (BNACAP). Viral etiology of community-acquired pneumonia among adolescents and adults with mild or moderate severity and its relation to age and severity. *BMC Infect Dis.* 2015;15:89
23. Deutschman CS., Tracey KJ. Sepsis: Current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014;40(4):463-475.
24. Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: A brief review. *Virulence*. 2014;5(1):213-218.
25. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Рядкова Е.Л. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокамиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии: пособие для врачей. *Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия*. 2002;4:379-390.
26. Kubler A, Adamik B, Durek G, Mayzner-Zawadzka E, Gaszyński W, Karpel E, Duszyńska W. Results of the severe sepsis registry in intensive care units in Poland from 2003—2009. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(1):7-13.
27. Bone RC. Gram-Negative Sepsis: a Dilemma of Modern Medicine. *Clin Microbiol Rev.* 1993;6(1):57-68.
28. Park TK, Yang JH, Jeon K, Choi SH, Choi JH, Gwon HC, Chung CR, Park CM, Cho YH, Sung K, Suh GY. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in adults. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(2):e68-74.

29. Esper SA, Levy JH, Waters JH, Welsby IJ. Extracorporeal membrane oxygenation in the adult: a review of anticoagulation monitoring and transfusion. *Anesth Analg.* 2014;118(4):731-743.

30. Bartlett RH, Gattinoni L. Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. *Minerva Anestesiol.* 2010;76(7):534-540.

31. Ronco C, D'Intini V, Bellomo R, Ricci Z, Bonello M, Ratanarat R, Salvatori G, Bordoni V, Andrikos E, Brendolan A. Обоснование применения экстракорпоральных методов лечения при сепсисе. *Анестезиология и реаниматология*. 2005;2:87-91.

32. Wang CJ, Yu S, Ao-Ri-Ge-le, Jia DG, Yao HQ, Zhao HP, Lillehoj HS, Si-Mu-Ji-de, Postnikoff AC, Xu SR. Regulation of T lymphocyte subpopulations in specific pathogen-free chickens following experimental fowl adenovirus-VIII infection. *Braz J Microbiol.* 2012;43(4):1281-1290.

33. Schonland M, Strong ML, Wesley A. Fatal Adenovirus Pneumonia: Clinical and Pathological Features. *S Afr Med J.* 1976;50(43): 1748-1751.

34. Hayasaka D, Ennis FA., Terajima M. Pathogeneses of respiratory infections with virulent and attenuated vaccinia viruses. *Virol J.* 2007;4:22.

35. Thiele AT, Sumpter TL, Walker JA, Xu Q, Chang CH, Bacallao RL, Kher R, Wilkes DS. Pulmonary immunity to viral infection: adenovirus infection of lung dendritic cells renders T cells nonresponsive to interleukin-2. *J Virol*. 2006;80(4):1826-1836.

36. Jonda M, Pazirandeh A, Okret S. Different roles for glucocorticoids in thymocyte homeostasis? *Trends Immunol.* 2004;25(11): 595-600.

37. Savino W. The thymus is a common target organ in infectious diseases. *PLoS Pathog*. 2006;2(6):e62.

38. Russell KL, Hawksworth AW, Ryan MA, Strickler J, Irvine M, Hansen CJ, Gray GC, Gaydos JC. Vaccine-preventable adenoviral respiratory illness in US military recruits, 1999-2004. *Vaccine*. 2006;24(15):2835-2842.

39. Kuschner RA, Russell KL, Abuja M, Bauer KM, Faix DJ, Hait H, Henrick J, Jacobs M, Liss A, Lynch JA, Liu Q, Lyons AG, Malik M, Moon JE, Stubbs J, Sun W, Tang D, Towle AC, Walsh DS, Wilkerson D. Adenovirus Vaccine Efficacy Trial Consortium. *Vaccine*. 2013;31(28):2963-2971.

Поступила 25.06.2015