

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В 2009/2011 ГОДАХ

Ю. Л. Кецко^{1,2}, А. В. Лунина^{1,2},
Е. В. Петровская³, А. В. Лямин⁴

Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ), Самара, Россия

¹ Кафедра анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи
Института последипломного образования СамГМУ,
Россия, г. Самара, 443096, ул. Больничная, д. 2

² Отделение реанимации и интенсивной терапии Клиники СамГМУ

³ Отдел Клинической фармакологии Клиники СамГМУ

⁴ Бактериологическая лаборатория Клиники СамГМУ
Россия, 443079, г. Самара, проспект Карла Маркса, д. 165 Б

Evaluation of the Efficiency of Antibiotic Therapy in Patients with Viral and Bacterial Pneumonia in 2009/2011

Yu. L. Ketsko^{1,2}, A. V. Lunina^{1,2}, E. V. Petrovskaya³, A. V. Lyamin⁴

Samara State Medical University, Samara, Russia

¹ Department of Anesthesiology, Reanimatology, and Emergency Care,
Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University
2, Bolnichnaya St., Samara 443096, Russia

² Department of Reanimatology and Intensive Care, Samara State Medical University Clinic

³ Department of Clinical Pharmacology, Samara State Medical University Clinic

⁴ Bacteriology Laboratory, Samara State Medical University Clinic
165 B, Karl Marx Prospect, Samara 443079, Russia

Цель. Анализ эффективности назначенной антибактериальной терапии у больных вирусно-бактериальной пневмонией с разной степенью тяжести в эпидемический и постпандемический период (октябрь 2009 – февраль 2011 года). **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 85 историй болезни пациентов с средним возрастом 35,92±13,3 года, из которых – 31 наблюдался и проходил лечение в условиях ОРИТ. Деление пациентов на группы произведено по критерию PaO₂/FiO₂: PaO₂/FiO₂ >300: 54 пациента; PaO₂/FiO₂ <300: 26 пациентов; PaO₂/FiO₂ < 200: 5 пациентов. **Результаты.** Методом регрессионного анализа доказана важность использования антибактериальной терапии у поступивших пациентов, отягощенных факторами риска с уровнем PaO₂/FiO₂>300. Исходя из результатов динамического бактериологического исследования, у всех пациентов с PaO₂/FiO₂< 200 с летальным исходом в условиях ОРИТ выявлен факт внутригоспитальной реинфекции полирезистентной микрофлорой с невозможностью осуществления целенаправленной антибактериальной терапии. **Заключение.** Раннее использование антибактериальной терапии у пациентов с PaO₂/FiO₂ >300, отягощенных факторами риска улучшает прогноз заболевания. У всех пациентов с PaO₂/FiO₂ < 300 при неэффективности антибактериальной пневмонии следует проводить динамический анализ бронхо-альвеолярного лаважного содержимого с переходом на целенаправленную антибактериальную терапию. У пациентов с PaO₂/FiO₂ < 200 существует максимально высокий риск нозокомиального реинфицирования с трудностями подбора адекватной антибактериальной терапии. Прослеживается достоверная взаимосвязь выявления полирезистентной флоры и летальностью в условиях ОРИТ. **Ключевые слова:** вирусно-бактериальная пневмония, пандемия, ОРДС, антибактериальная терапия, анализ микрофлоры, реинфекция, летальность

Objective: to analyze the efficiency of prescribed antibiotic therapy in patients with viral and bacterial pneumonia of variable severity in the epidemic and postpandemic periods (October 2009 to February 2011). **Subjects and methods.** Case histories of 85 patients (mean age, 35.92±13.3 years) were retrospectively analyzed; out of them 31 patients were followed up and treated in intensive care units (ICU). The patients were grouped according to PaO₂/FiO₂: 1) PaO₂/FiO₂ >300 (n=54); 2) PaO₂/FiO₂ <300 (n=26); 3)

Адрес для корреспонденции:

Юрий Кецко
E-mail: Kezko-motor@mail.ru

Correspondence to:

Yuri Ketsko
E-mail: Kezko-motor@mail.ru

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ ($n=5$). **Results.** Regression analysis proved the importance of antimicrobial therapy used in admitted patients having risk factors and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$. Bacteriological follow-up revealed that all the patients who had $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ and died in ICU had been nosocomially reinfected with polyresistant microorganisms and targeted antimicrobial therapy could not be performed. **Conclusion.** Early antibiotic therapy in patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ and risk factors improves the prognosis of the disease. All the patients who have $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ and are ineffectively treated for antibacterial pneumonia should undergo follow-up analysis of bronchoalveolar lavage to be switched to targeted antibiotic therapy. The patients who have $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ are at the highest risk for nosocomial reinfection and pose difficulties in choosing adequate antibiotic therapy. There is a significant relationship between the detection of polyresistant microorganisms and ICU mortality rates. **Key words:** viral and bacterial pneumonia, pandemic, acute respiratory distress syndrome, antibiotic therapy, microbial assay, reinfection, mortality.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-4-33-40

Введение

Грипп и ОРВИ составляют 95% всех инфекционных заболеваний и занимают первое место по частоте и количеству случаев в мире. Ежегодно в мире заболевает до 500 млн. человек, 2 млн. из которых умирают. В России ежегодно регистрируют от 27,3 до 41,2 млн. заболевших гриппом и другими ОРВИ [3].

11 июня 2009 г. ВОЗ объявила о начале очередной пандемии гриппа А, определенным, как АН1N1 swl (т.е. swine-like) [5, 6]. С начала пандемии выделено более 551 тысячи вирусов гриппа, из них 78% относились к гриппу АН1N1 swl.

По данным Федерального центра, пандемия гриппа АН1N1 swl поразила население России в 1,6 раза больше (8,3%), чем сезонный грипп 2008 г. (5,2%) [1, 2].

Снижение уровня заболевших в постпандемическом периоде не уменьшает уровень летальности от sporadic случаев АН1N1 swl (30,1% против 21,8%, отношение шансов (ОШ): 1,5, от 1,1 к 2,1; [8]). Несмотря на наличие методических и национальных рекомендаций [3, 4], не раскрываются все патогенетические звенья развития тяжелого пандемического гриппа, а направления лечения не столь эффективны, как хотелось бы.

Цель исследования — анализ эффективности антибактериальной терапии (АБТ) у больных вирусно-бактериальной пневмонией с разной степенью тяжести в эпидемический и постпандемический период (октябрь 2009 — февраль 2011 года).

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 85 историй болезни. Из них — 31 пациент переведен под наблюдение и лечение в ОРИТ. Средний возраст исследуемой группы пациентов составил $35,92 \pm 13,3$ года. Мужчин в группе — 5 (5,9%), их средний возраст $33 \pm 11,32$ года. Выявленные факторы риска у мужчин: ВИЧ-инфекция (20%), сахарный диабет (20%), ожирение (20%). У мужчин факторы риска встречались в 40% случаев, прогрессивно увеличиваясь с возрастом.

Средний возраст женщин составил $36,62 \pm 13,9$ лет. Факторами риска у женщин были: беременность (66,6%), ожирение (42,8%), сахарный диабет (19%). Факторы риска прослеживались у каждой из поступивших женщин. Средний срок с момента начала заболевания до поступления в стационар по исследуемой группе больных составил $7,92 \pm 4,29$ дня. Для мужчин этот срок $7 \pm 1,41$ дня, у беременных женщин — $6,5 \pm 3,18$.

Деление пациентов на группы произведено по критерию: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (индекс оксигенации, ИО). ИО $> 300\%$ соответствовал принадлежности пациентов к 1 группе. Снижение ИО до 200% и ниже являлось основанием к отнесению пациентов соответственно ко 2 или 3 группе (таблица 1).

Introduction

Influenza and acute respiratory viral infection (ARVI) make up 95% of all infectious diseases, and occupy the first place in frequency and the number of cases worldwide. Each year worldwide up to 500 million of people get sick, 2 million of them die. From 27.3 to 41.2 million cases of influenza and other ARVI are registered in Russia every year [3].

On June, 11, 2009, WHO announced the start of the next pandemic of influenza A, identified as АН1N1 swl (swine-like) [5, 6]. From the beginning of the pandemic, more than 551 thousands of influenza viruses were allocated, of which 78% were classified as influenza АН1N1 swl.

According to the Federal Center data, in Russia the number of cases of pandemic influenza АН1N1 was 1.6 times (8.3%) higher than the number of cases of seasonal flu in 2008 (5.2%) [1, 2].

Reduction in number of sick patients in post-pandemic period do not reduce mortality rate due to sporadic cases of АН1N1 swl (30.1% versus 21.8%, odds ratio (OR): 1.5, from 1.1 to 2.1) [8]. Despite the availability of methodological and national guidelines [3, 4], not all of pathogenetic links of severe pandemic influenza are known, and the courses of the treatment are not as effective as we wished them to be.

The purpose of study was to analyze the effectiveness of antimicrobial therapy (AMT) in patients with viral and bacterial pneumonia in the post-pandemic and pandemic period (October 2009 — February 2011).

Materials and Methods

We performed a retrospective analysis of 85 case records. From them 31 patients were transferred under observation and treatment in the Intensive Care Unit (ICU). The average age of the study patients group was 35.9 ± 13.3 years. There were five (5.9%) males in group, their average age was 33 ± 11.3 years. Identified risk factors among men included: HIV infection (20%), diabetes mellitus (20%), obesity (20%). In men, the risk factors were encountered in 40% of cases, their number increased progressively with age.

The average age of females was 36.6 ± 13.9 лет. The risk factors among women were as follows: pregnancy (66,6%), obesity (42,8%), diabetes mellitus (19%). For each of the admitted women had been found risk factors have been found. The average time from the onset of the disease to admission to the in-patient clinic in the study group of patients was 7.92 ± 4.29 days. For men, this period was 7 ± 1.41 days, for pregnant women 6.5 ± 3.18 days.

Division of the patients into groups was conducted by the criterion $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Oxygenation index, OI). OI $> 300\%$ indicated compliance of patients to group 1. Reduction in OI to 200%

В первую исследуемую группу вошли 54 пациента. Из них 52 беременные женщины. Средний возраст $26,4 \pm 5,31$, срок беременности $30,6 \pm 4,86$ недель, Скрининг-ПЦР АН1N1 имел положительные результаты у 20% поступивших. Длительность болезни до поступления $5,8 \pm 2,53$ дня, индекс массы тела (ИМТ) составил $23,9 \pm 1,39$ кг/м². Оценка по шкалам тяжести: SOFA $2,3 \pm 0,35$, APACHE II $5,7 \pm 1,2$ баллов. Показатели дыхательного мониторинга: SpO₂ $97,3 \pm 2,4$ об%, PaO₂ $114,55 \pm 18,6$ мм рт. ст., ИО $382,91 \pm 26,1$ мм рт. ст. Пациенты прошли скрининг-исследования, медицинскую сортировку с последующим динамическим наблюдением в условиях отделения. Длительность пребывания в отделении — $11,4 \pm 2,3$ дня. Летальных исходов не было. Одно экстренное родоразрешение путем кесарева сечения в связи с развитием родовой деятельности на сроке 39 недель с послеоперационным пребыванием в ОРИТ в течение 4 суток и ИВЛ в течение 6 часов.

Вторая исследуемая группа — пациенты, поступившие по клиническим показаниям в ОРИТ после медицинской сортировки в Клиниках (приемный покой, отделения пульмонологии и инфекционное). Группа составила 26 пациентов, из них 22 женщины, 18 из которых беременные. Все в 3-ем триместре беременности — $36 \pm 2,1$ недели. Средний возраст пациентов данной группы — $38,2 \pm 14,4$ года. ИМТ — $28,83 \pm 6,16$ кг/м². Длительность болезни до поступления составила $8,37 \pm 3,88$ дня, до поступления в ОРИТ — $1,57 \pm 0,97$ дня. Результат скрининга ПЦР АН1N1 положителен у 47,4% пациентов. Оценка по шкалам тяжести: SOFA $4,2 \pm 0,12$, APACHE II $11,3 \pm 0,4$ баллов. Показатели дыхательного мониторинга: SpO₂ $95,34 \pm 4,1$ об%, PaO₂ $100,45 \pm 12,4$ мм рт. ст., ИО $267,37 \pm 31,3$ мм рт. ст.

Третья исследуемая группа — 5 пациентов, поступивших в ОРИТ из отделений по клиническим показаниям. Все женщины, 2 из них беременные ($37,5 \pm 0,5$ недель). Средний возраст — $41,8 \pm 6,64$ года. Длительность болезни до поступления составила $11,8 \pm 6,56$ дня. Длительность пребывания в отделении до поступления в ОРИТ составил $2,4 \pm 1,28$ дня, ИМТ — $27,28 \pm 2,69$ кг/м². Результат скрининга ПЦР АН1N1 положителен у всех пациенток. Оценка по шкалам тяжести: SOFA $5,3 \pm 1,23$, APACHE II $15,95 \pm 1,6$ баллов. Показатели дыхательного мониторинга: SpO₂ $90,12 \pm 6,12$ об%, PaO₂ $89,11 \pm 21,2$ мм рт. ст., ИО $185,27 \pm 14,1$ мм рт. ст.

ИВЛ в лечении использована в 73% случаях (19 пациентов) во 2 группе и у всех пациентов 3 группы. Во 2 группе пациентов средняя продолжительность ИВЛ составила $126,7 \pm 12,4$ часа, в 3 группе $283,2 \pm 36,4$ часа. Средние величины дыхательного мониторинга во 2 группе пациентов: Ppik — $27,3 \pm 6,02$ см в. ст., PEEP — $11,46 \pm 3$ см в.ст., Cls $43,5 \pm 20,11$ мл/см в. ст. В 3 группе: Ppik — $30,95 \pm 14$ см в. ст., PEEP — $13,54 \pm 6,48$ см в. ст., Cls — $38,5 \pm 11,14$ мл/см в. ст. Во 2 группе было выполнено 12 трахеостом, в 3 группе трахеостомированы все пациенты.

Средний срок пребывания в ОРИТ у пациентов 2 группы составил $9,8 \pm 4,62$ суток, летальность — 7,7% (2 пациента). Для пациентов 3 группы срок пребывания в ОРИТ составил $14,4 \pm 3,44$ суток с летальностью 40% (2 пациента).

Результаты и обсуждение

Проведенный регрессионный анализ между независимой переменной — АБТ и зависимой — исход заболевания в условиях ОРИТ (для 1 группы — койка/день) выявил следующие зависимости (табл. 2).

Значимость влияния проводимой АБТ в исследуемых группах и исходом заболевания в ОРИТ определено путем нелинейной оценки исследуемой зависимости (табл. 3).

Использование АБТ у пациентов с ОРДС — I стадии без доказанности бактериального компонента у пациентов с благополучным преморбидным статусом в

Таблица 1. Критерии деления исследуемых пациентов на группы.

Table 1. Criteria for dividing the study patients into groups.

Groups	OI
1	>300
2	300–200
3	<200

Note (примечание): OI (oxygenation index) — индекс оксигенации; groups — группы.

and lower was the ground for inclusion the patients in groups 2 or 3, respectively (table 1).

There were 54 patients in the first study group. From them 52 patients were the pregnant woman. Average age — 26.4 ± 5.31 , gestational age — 30.6 ± 4.86 weeks, PCR-screening for AH1N1 was positive in 20% of patients. Duration of illness before admission — 5.8 ± 2.53 days, body mass index (BMI) was 23.9 ± 1.39 kg/m². Characterization of patients by severity was performed according to severity scales: SOFA 2.3 ± 0.35 , APACHE II 5.7 ± 1.2 points. Respiratory monitoring measures: SpO₂ 97.3 ± 2.4 volume%, PaO₂ 114.55 ± 18.6 mmHg., OI 382.91 ± 26.1 mmHg. Patients underwent screening studies and a medical triage with subsequent follow-up at a hospital. Average length of hospital stay — 11.4 ± 2.3 days. There were no fatal cases. There was one case of extra delivery by caesarean section in connection with the start of uterine activity in the term of 39 weeks with post-operative stay in the ICU for 4 days and mechanical ventilation for six hours.

Second study group included patients admitted by clinical indications at ICU after medical triage in the clinics (emergency room, department of pulmonology and infectious disease ward). The amount of patients in group was 26 patients, from them — 22 women, 18 of them were pregnant. All women were in the 3rd trimester of pregnancy — 36 ± 2.1 weeks of gestation. The average age of patients in this group — 38.2 ± 14.4 years. BMI — 28.83 ± 6.16 kg/m². Duration of illness before admission was 8.37 ± 3.88 days, before admission in the ICU — 1.57 ± 0.97 days. PCR-screening for AH1N1 was positive in 47.4% of patients. Characterization according to severity scales: SOFA 4.2 ± 0.12 , APACHE II 11.3 ± 0.4 points. Respiratory monitoring measures: SpO₂ 95.34 ± 4.1 volume%, PaO₂ 100.45 ± 12.4 mmHg, OI — 267.37 ± 31.3 mmHg.

Third study group — 5 patients, admitted at ICU by clinical indications. All of them were women, two of them were pregnant (37.5 ± 0.5 weeks). Average age — 41.8 ± 6.64 years. Duration of illness before admission was 11.8 ± 6.56 days, duration of stay before admission in the ICU 2.4 ± 1.28 days, BMI — 27.28 ± 2.69 kg/m². PCR-screening for AH1N1 was positive in all patients. Characterization of severity according to severity scales: SOFA 5.3 ± 1.23 , APACHE II 15.95 ± 1.6 points. Respiratory monitoring measures: SpO₂ 90.12 ± 6.12 volume%, PaO₂ 89.11 ± 21.2 mmHg, OI — 185.27 ± 14.1 mmHg.

Mechanical lung ventilation (MLV) was employed as a treatment option in 73% of cases (19 patients) in group 2 and in all patients of group 3. For the patients from the group 2 average duration of MLV was 126.7 ± 12.4 hours, in group 3 patients — 283.2 ± 36.4 hours. Average respiratory monitoring of patients from the group 2 provided following values: Ppik — 27.3 ± 6.02 cm H₂O, PEEP — 11.46 ± 3 cm H₂O, Cls 43.5 ± 20.11 ml/cm H₂O. In group 1: Ppik — 30.95 ± 14 cm H₂O, PEEP — 13.54 ± 6.48 cm H₂O, Cls — 38.5 ± 11.14 ml/cm H₂O. In group 2 12 tracheostomes were performed, all of the patients in the group 3 were tracheostomized.

The average length of stay in ICU for patients from group 2 was 9.8 ± 4.62 days, mortality rate — 7.7% (2 patients). For the 3rd group of patients length of stay in the ICU was 14.4 ± 3.44 days with mortality rates — 40% (2 patients).

Таблица 2. Регрессионный анализ зависимости исхода заболевания в ОРИТ от назначения антибактериальной терапии.**Table 2. Data of regression analysis with dependent variable — disease outcome in ICU.**

Groups	Beta	Std.Err.	P
2	0.202152	0.163226	0.223553
3	0.895533	0.123419	0.000006

Note (примечание): Groups — группы; Beta (standardized regression rates) — стандартизованные коэффициенты регрессии; Std.Err (standart error) — стандартная ошибка; (P) statistical level of significance — статистический уровень значимости.

Таблица 3. Связь исхода заболевания в ОРИТ с назначением антибактериальной терапии (отношение шансов, логистическая регрессия).**Table 3. Antimicrobial therapy & disease outcome in ICU (odds ratio, logistic regression).**

Groups	OR (95% CI)	P
2	0.860	0.19443
3	3.85	0.0002

Note (примечание): Groups — группы; OR (Odds ratio) — отношение шансов; CI (Confidence interval) — доверительный интервал; (P) statistical level of significance — статистический уровень значимости.

первые дни заболевания не является обязательным [3]. Мы поддерживаем данные рекомендации в связи с тем, что имеем дело в 69–90,5% с первичным вирусным пневмонитом [7, 8]. Однако, для исследуемой группы положительный эффект АБТ у пациентов 1 группы подтверждал присутствие бактериального компонента у поступивших пациентов. Мы связываем этот факт с имевшимися в исследуемой группе пациентов факторами риска: длительным догоспитальным периодом без противовирусной терапии, сопутствующими заболеваниями (ожирение, сахарный диабет), беременностью.

У пациентов 2 группы с ОРДС II без признаков сепсиса ротация АБТ в соответствии с результатами бактериологического исследования, использование мероприятий, предупреждающих нозокомиальное реинфицирование (увлажнение дыхательной смеси, бактериальные дыхательные фильтры, системы закрытой аспирации, своевременные бронхосанации, возможность осуществления протективной вентиляции и т.д.) позволяют стабилизировать состояние пациентов. В сравнении с другими направлениями лечения АБТ оказывает минимальное влияние на выживаемость.

Для наиболее тяжелой 3 группы пациентов с сопутствующим ОРДС III и сепсисом АБТ имеет значимое влияние на выживаемость. Бактериологические исследования, выполненные в течение последних 24–32 часов при летальных исходах, позволили выявить следующий спектр микроорганизмов из бронхоальвеолярного лаважного содержимого: *Pseudomonas aeruginosae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Raoultella ornithinolytica*, *Candida albicans*. Полирезистентный характер выявленной нозокомиальной микрофлоры не позволило нам обеспечить целенаправленную АБТ. Длительный период рекрутмента, в связи с неразрешающимся острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), был принципиальным отличием в лечении пациентов 2 и 3 группы. Таким

Results and Discussion

Regression analysis employing the independent variables — antimicrobial therapy (AMT), and dependent variables — the outcome of the disease in the ICU (for group 1 — bed-days) revealed the following correlations (table 2).

The significance of the impact of ongoing AMT in the studied groups with outcome of the disease in the ICU was determined by nonlinear estimation of investigated correlation (table 3).

The use of AMT in patients with a stage I acute respiratory distress syndrome (ARDS) without proof of presence of a bacteria in patients with satisfactory premorbid status in the first days of the disease is not required. [3] We support these recommendations due to the fact that we are dealing with primary viral pneumonitis in 69–90.5% of cases [7, 8]. However, in the studied group the positive effect of AMT in patients from group 1 confirmed the presence of bacterial components in admitted patients. We link this fact to risk factors in the studied group: long prehospital period without antiviral therapy, concomitant diseases (obesity, diabetes mellitus), pregnancy.

In patients of group 2 with a stage II ARDS with no signs of sepsis, rotation of AMT in accordance with the results of bacteriological tests, the use of measures that prevent nosocomial reinfection (humidification of respiratory gas, bacterial respiratory filters, closed aspiration, timeous bronchial sanation, feasibility of protective ventilation, etc.) make stabilization of the patient possible. In comparison with other areas of treatment, AMT has a minimal effect on survival rate.

For patients of most severe group 3 with concomitant sepsis and stage III ARDS, AMT has a significant influence on survival. Bacteriological studies, performed over the last 24–32 hours in the case of negative care patient outcomes, revealed following microorganisms

образом, ОРДС и вентилятор-индуцированное повреждение легких повышает риск выявления полирезистентной микрофлоры у пациентов, влияя на исход заболевания.

Имеющиеся исследования бронхолегочного лаважного содержимого (БАЛ) при поступлении пациентов вирусно-бактериальными пневмониями в период пандемии, подтверждают факт негоспитальной флоры [9–14]: *Streptococcus Pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*. При динамическом исследовании БАЛ в процессе лечения ряд авторов [15–18] обнаруживают госпитальные штаммы: *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Serratia marcescens*, *Aspergillus fumigatus*.

Причины нарастающей мультиорганной недостаточности, как причины смерти, у ряда больных с тяжелой вирусно-бактериальной пневмонией остаются не совсем понятными. Имеет значение генетические особенности иммунитета пациента [19–44], развивающийся вирус-ассоциированный фатальный гемофагоцитарный синдром (VAHS) [45–49]. Наши скромные исследования заставляют акцентировать внимание на роль особенностей микрофлоры и целенаправленной антибактериальной пневмонии в исходе заболевания.

Выводы

1. Антибактериальная терапия является важнейшим направлением лечения больных с вирусно-бактериальными пневмониями.
2. У пациентов с вирусным пневмонитом, имеющих длительный догоспитальный анамнез без противовирусной терапии и факторы риска (беременность, ожирение, сахарный диабет) раннее назначения АБТ улучшает прогноз заболевания.
3. Использование динамического бактериологического контроля бронхоальвеолярного лаважного содержимого позволяет корректировать схему АБТ в связи с высокой частотой суперинфекции.
4. Внутригоспитальное реинфицирование пациентов с вирусно-бактериальными пневмониями полирезистентными штаммами (ESKAPE — штаммами [49]) связано с вынужденным «жестким» режимом вентиляции, развитием вентилятор-индуцированного повреждение легких и является одной из важных причин неблагоприятного исхода.

Литература

1. Методические рекомендации по лечению гриппа А/Н1N1/2009 Общероссийской организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2011; 8 (1): 41-47.
2. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. November 2009.
3. Dawood F.S., Jain S., Finelli L., Shaw M.W., Lindstrom S., Garten R.J., Gubareva L.V., Xu X., Bridges C.B., Uyeki T.M. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (25): 2605-2615. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0903810>. PMID: 19423869
4. Белокрыницкая Т.Е. Беременность и пандемия гриппа-2009: эффективность мер профилактики и факторы риска заболеваемости. Мат-лы 11-го Всерос. форума «Мать и дитя». 2010: 26-27.

exhibited growth from the specimens harvested from the bronchoalveolar lavage: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Raoultella ornithinolytica*, *Candida albicans*. Multiresistant specificity of founded nosocomial microflora did not allow us to provide targeted AMT. A long period of recruitment, due to the unresolved ARDS, had been a principal difference in treatment of patients from groups 2 and 3. Thus, ARDS and ventilator-induced lung injury increase the risk of detection of multiresistant microbial flora in patients, and that affects the outcome.

Available studies of the bronchopulmonary lavage content (BLC) at admission of patients with viral and bacterial pneumonia during the pandemic, confirm that the community-acquired flora includes a number of species: *Streptococcus Pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* [9–14]. Dynamic study of BAL during treatment revealed most common hospital strains: *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Serratia marcescens*, *Aspergillus fumigatus* [15–18].

The reasons for the growing multiorgan failure, which is the main cause of death in a number of patients with severe viral and bacterial pneumonia, are not entirely clear. Genetic traits of the patient's immune system [19–44], developmental virus-associated fatal hemophagocytic syndrome (VAHS) [45–49] have a matter. Our modest study contributes to further focusing on characteristics of flora and targeted antimicrobial treatment of pneumonia affecting the disease outcome.

Conclusion

1. Patients with viral and bacterial pneumonia require AMT.
2. In patients with viral pneumonitis, which have both long prehospital history with no antiviral therapy and high risk factors (pregnancy, obesity, diabetes mellitus), the early beginning of AMT improves the outcome of the disease.
3. Dynamic bacteriological monitoring of bronchoalveolar lavage content allows correcting the AMT protocol due to high frequency of superinfection.
4. Intra-hospital reinfection of patients with viral-bacterial pneumonia induced by multidrug-resistant strains (ESKAPE strains [49]) is associated with compelled «hard» mode of ventilation and the development of ventilator-induced lung injury that is the one of the important causes of adverse outcome.

References

1. Metodicheskie rekomendatsii po lecheniyu grippa A/H1N1/2009 Obshcherossiiskoi organizatsii «Federatsiya Anesteziologov i Reanimatologov». [Guidelines for the treatment of influenza A/H1N1/2009 of All-Russian organization «Federation of Anesthesiology and Intensive Care»]. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2011; 8 (1): 41-47. [In Russ.]
2. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. November 2009.
3. Dawood F.S., Jain S., Finelli L., Shaw M.W., Lindstrom S., Garten R.J., Gubareva L.V., Xu X., Bridges C.B., Uyeki T.M. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (25): 2605-2615. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0903810>. PMID: 19423869

Pneumonia

5. Жаркин Н.А., Подобед Н.Д. Грипп и вызванная им пневмония у беременных: уроки пандемии. *Журн. практ. врача акушера-гинеколога*. 2010; 1 (18): 11-15.
6. Martín-Loeches I., Díaz E., Vidaur L., Torres A., Laborda C., Granada R., Bonastre J., Martín M., Insausti J., Arenzana A., Guerrero J.E., Navarrete I., Bermejo-Martin J., Suarez D., Rodriguez A.; H1N1 SEMICYUC/REIPI/CIBERES Working group. Pandemic and post-pandemic influenza A (H1N1) infection in critically ill patients. *Crit. Care*. 2011; 15 (6): R286. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10573>. PMID: 22126648
7. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. Российское респираторное общество. 2014.doc.
8. Rello J., Rodríguez A., Ibañez P., Socías L., Cebrian J., Marques A., Guerrero J., Ruiz-Santana S., Marquez E., Del Nogal-Saez F., Alvarez-Lerma F., Martínez S., Ferrer M., Avellanas M., Granada R., Maraví-Poma E., Albert P., Sierra R., Vidaur L., Ortiz P., Prieto del Portillo I., Galván B., León-Gil C.; H1N1 SEMICYUC Working Group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit. Care*. 2009; 13 (5): R148. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8044>. PMID: 19747383
9. Gill J.R., Sheng Z.M., Ely S.F., Guinee D.G., Beasley M.B., Suh J., Deshpande C., Mollura D.J., Morens D.M., Bray M., Travis W.D., Taubenberger J.K. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (2): 235-243. <http://dx.doi.org/10.1043/1543-2165-134.2.235>. PMID: 20121613
10. Le Count E.A. The pathologic anatomy of influenza bronchopneumonia. *J. Am. Med. Assoc.* 1919; 72: 650-652.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *Morb. Mortal Wkly. Rep.* 2009; 58 (38): 1071-1074. PMID: 19798021
12. Louria D.B., Blumenfeld H.L., Ellis J.T., Kilbourne E.D., Rogers D.E. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J. Clin. Invest.* 1959; 38 (1 Part 2): 213-265. PMID: 13620784
13. Kumar A., Zarychanski R., Pinto R., Cook D.J., Marshall J., Lacroix J., Stelfox T., Bagshaw S., Choong K., Lamontagne F., Turgeon A.F., Lapinsky S., Ahern S.P., Smith O., Siddiqui F., Jowet P., Khawaja K., McIntyre L., Menon K., Hutchison J., Hornstein D., Joffe A., Lauzier F., Singh J., Karachi T., Wiebe K., Olafson K., Ramsey C., Sharma S., Dodek P., Meade M., Hall R., Fowler R.A.; Canadian Crit Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009; 302 (17): 1872-1879. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1496>. PMID: 19822627
14. Louie J.K., Acosta M., Winter K., Jean C., Gavali S., Schechter R., Vugia D., Harriman K., Matyas B., Glaser C.A., Samuel M.C., Rosenberg J., Talarico J., Hatch D.; California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009; 302 (17): 1896-1902. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1583>. PMID: 19887665
15. Pandemic influenza: the new wave. *Lancet Infect. Dis.* 2009; 9 (10): 583. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70236-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70236-1). PMID: 19778756
16. Bautista E., Chotpitayasunondh T., Gao Z., Harper S.A., Shaw M., Uyeki T.M., Zaki S.R., Hayden F.G., Hui D.S., Kettner J.D., Kumar A., Lim M., Shindo N., Penn C., Nicholson K.G. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (18): 1708-1719. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1000449>. PMID: 20445182
17. Webb S.A., Pettilä V., Seppelt I., Bellomo R., Bailey M., Cooper D.J., Cretekos M., Davies A.R., Finfer S., Harrigan P.W., Hart G.K., Howe B., Iredell J.R. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (20): 1925-1934. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0908481>. PMID: 19815860
18. Rello J., Rodríguez A., Ibañez P., Socías L., Cebrian J., Marques A., Guerrero J., Ruiz-Santana S., Marquez E., Del Nogal-Saez F., Alvarez-Lerma F., Martínez S., Ferrer M., Avellanas M., Granada R., Maraví-Poma E., Albert P., Sierra R., Vidaur L., Ortiz P., Prieto del Portillo I., Galván B., León-Gil C.; H1N1 SEMICYUC Working Group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit. Care*. 2009; 13 (5): R148. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8044>. PMID: 19747383
19. Варич Н.Л., Гительман А.К., Шилов А.А., Смирнов Ю.А., Каверин Н.В. Дифференцированное включение геномных сегментов в состав реассортантов вируса гриппа А при смешанной инфекции. *Вопросы вирусологии*. 2009; 54 (1): 7-11. PMID: 19253723
20. Liu Y., Childs R.A., Matrosovich T., Wharton S., Palma A.S., Chai W., Daniels R., Gregory V., Uhlendorff J., Kiso M., Klenk H.D., Hay A., Feizi T., Matrosovich M. Altered receptor specificity and cell tropism of D222G haemagglutinin mutants from fatal cases of pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus. *J. Virol.* 2010; 84 (22): 12069-12074. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01639-10>. PMID: 20826688
4. Belokrinskaya T.E. Beremennost i pandemiya grippa-2009: effektivnost mer profilaktiki i faktory riska zabolevaemosti. Materialy 11-go Vserossiiskogo foruma «Mat i ditya». [Pregnancy influenza pandemic 2009: the effectiveness of preventive measures and risk factors for disease. Articles of 11-th All-Russian Forum «Mother and Child»]. 2010: 26-27. [In Russ.]
5. Zharkin N.A., Podobed N.D. Gripp i vyzvannaya im pnevmoniya u beremennykh: uroki pandemii. [Influenza and pneumonia caused by them in pregnant women: lessons from the pandemic]. *Zhurnal Praktikuynushchego Vracha Akushera-Ginekologa*. 2010; 1 (18): 11-15. [In Russ.]
6. Martín-Loeches I., Díaz E., Vidaur L., Torres A., Laborda C., Granada R., Bonastre J., Martín M., Insausti J., Arenzana A., Guerrero J.E., Navarrete I., Bermejo-Martin J., Suarez D., Rodriguez A.; H1N1 SEMICYUC/REIPI/CIBERES Working group. Pandemic and post-pandemic influenza A (H1N1) infection in critically ill patients. *Crit. Care*. 2011; 15 (6): R286. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10573>. PMID: 22126648
7. Natsionalnye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tyazhelykh form grippa. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. [National guidelines on the diagnosis and treatment of severe influenza. Russian Respiratory Society]. 2014.doc. [In Russ.]
8. Rello J., Rodríguez A., Ibañez P., Socías L., Cebrian J., Marques A., Guerrero J., Ruiz-Santana S., Marquez E., Del Nogal-Saez F., Alvarez-Lerma F., Martínez S., Ferrer M., Avellanas M., Granada R., Maraví-Poma E., Albert P., Sierra R., Vidaur L., Ortiz P., Prieto del Portillo I., Galván B., León-Gil C.; H1N1 SEMICYUC Working Group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit. Care*. 2009; 13 (5): R148. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8044>. PMID: 19747383
9. Gill J.R., Sheng Z.M., Ely S.F., Guinee D.G., Beasley M.B., Suh J., Deshpande C., Mollura D.J., Morens D.M., Bray M., Travis W.D., Taubenberger J.K. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (2): 235-243. <http://dx.doi.org/10.1043/1543-2165-134.2.235>. PMID: 20121613
10. Le Count E.A. The pathologic anatomy of influenza bronchopneumonia. *J. Am. Med. Assoc.* 1919; 72: 650-652.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *Morb. Mortal Wkly. Rep.* 2009; 58 (38): 1071-1074. PMID: 19798021
12. Louria D.B., Blumenfeld H.L., Ellis J.T., Kilbourne E.D., Rogers D.E. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J. Clin. Invest.* 1959; 38 (1 Part 2): 213-265. PMID: 13620784
13. Kumar A., Zarychanski R., Pinto R., Cook D.J., Marshall J., Lacroix J., Stelfox T., Bagshaw S., Choong K., Lamontagne F., Turgeon A.F., Lapinsky S., Ahern S.P., Smith O., Siddiqui F., Jowet P., Khawaja K., McIntyre L., Menon K., Hutchison J., Hornstein D., Joffe A., Lauzier F., Singh J., Karachi T., Wiebe K., Olafson K., Ramsey C., Sharma S., Dodek P., Meade M., Hall R., Fowler R.A.; Canadian Crit Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009; 302 (17): 1872-1879. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1496>. PMID: 19822627
14. Louie J.K., Acosta M., Winter K., Jean C., Gavali S., Schechter R., Vugia D., Harriman K., Matyas B., Glaser C.A., Samuel M.C., Rosenberg J., Talarico J., Hatch D.; California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009; 302 (17): 1896-1902. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1583>. PMID: 19887665
15. Pandemic influenza: the new wave. *Lancet Infect. Dis.* 2009; 9 (10): 583. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70236-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70236-1). PMID: 19778756
16. Bautista E., Chotpitayasunondh T., Gao Z., Harper S.A., Shaw M., Uyeki T.M., Zaki S.R., Hayden F.G., Hui D.S., Kettner J.D., Kumar A., Lim M., Shindo N., Penn C., Nicholson K.G. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (18): 1708-1719. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1000449>. PMID: 20445182
17. Webb S.A., Pettilä V., Seppelt I., Bellomo R., Bailey M., Cooper D.J., Cretekos M., Davies A.R., Finfer S., Harrigan P.W., Hart G.K., Howe B., Iredell J.R. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (20): 1925-1934. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0908481>. PMID: 19815860
18. Rello J., Rodríguez A., Ibañez P., Socías L., Cebrian J., Marques A., Guerrero J., Ruiz-Santana S., Marquez E., Del Nogal-Saez F., Alvarez-Lerma F., Martínez S., Ferrer M., Avellanas M., Granada R., Maraví-Poma E., Albert P., Sierra R., Vidaur L., Ortiz P., Prieto del Portillo I., Galván B., León-Gil C.; H1N1 SEMICYUC Working Group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit. Care*. 2009; 13 (5): R148. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8044>. PMID: 19747383
19. Varich N.L., Gitelman A.K., Shilov A.A., Smirnov Yu.A., Kaverin N.V. Дифференцированное включение геномных сегментов в состав реассортантов вируса гриппа А при смешанной инфекции. *Вопросы вирусологии*. 2009; 54 (1): 7-11. PMID: 19253723

21. Kiselev O.I. Пути эволюции вирусов гриппа типа А: роль белка NS-1 в патогенности. Грипп и гриппоподобные инфекции, включая особо опасные формы гриппозной инфекции. Фундаментальные и прикладные аспекты изучения. *Бюллетень проблемной комиссии*. СПб.; 2008: 49-63.
22. Kawashima H., Go S., Kashiwagi Y., Morishima Y., Miura T., Ushio M., Nishimata S., Takekuma K. Cytokine profiles of suction pulmonary secretions from children infected with pandemic influenza A(H1N1) 2009. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): 411. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8918>. PMID: 20416119
23. Шаповалов К.Г., Белокриницкая Т.Е., Бурдинская Ж.С., Малярчиков А.В. Иммунологический и бактериологический мониторинг больных с пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1. *Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол.* 2011; 1: 79-82. PMID: 21446172
24. Osterlund P., Pirhonen J., Ikonen N., Ronkko E., Strengell M., Makela S.M., Broman M., Hamming O.J., Hartmann R., Ziegler T., Julkunen I. Pandemic H1N1 2009 influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophages and dendritic cells and is highly sensitive to the antiviral actions of interferons. *J. Virol.* 2010; 84 (3): 1414-1422. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01619-09>. PMID: 19939920
25. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005: 368.
26. Bermejo-Martin J.F., Martin-Loeches I., Rello J., Antón A., Almansa R., Xu L., Lopez-Campos G., Pumarola T., Ran L., Ramirez P., Banner D., Ng D.C., Socias L., Loza A., Andaluz D., Maravi E., Gómez-Sánchez M.J., Gordón M., Gallegos M.C., Fernandez V., Aldunate S., León C., Merino P., Blanco J., Martin-Sanchez F., Rico L., Varillas D., Iglesias V., Marcos M.A., Gandía F., Bobillo F., Nogueira B., Rojo S., Resino S., Castro C., Ortiz de Lejarazu R., Kelvin D. Host adaptive immunity deficiency in severe pandemic influenza. *Crit. Care*. 2010; 14 (5): R167. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9259>. PMID: 20840779
27. Bermejo-Martin J.F., Ortiz de Lejarazu R., Pumarola T., Rello J., Almansa R., Ramirez P., Martin-Loeches I., Varillas D., Gallegos M.C., Serón C., Micheloud D., Gomez J.M., Tenorio-Abreu A., Ramos M.J., Molina M.L., Huidobro S., Sanchez E., Gordón M., Fernández V., Del Castillo A., Marcos M.A., Villanueva B., López C.J., Rodríguez-Domínguez M., Galan J.C., Cantón R., Lietor A., Rojo S., Eiros J.M., Hinojosa C., Gonzalez I., Torner N., Banner D., Leon A., Cuesta P., Rowe T., Kelvin D.J. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit. Care*. 2009; 13 (6): R201. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8208>. PMID: 20003352
28. Julkunen I., Sareneva T., Pirhonen J., Ronni T., Melén K., Matikainen S. Molecular pathogenesis of influenza A virus infection and virus-induced regulation of cytokine gene expression. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2001; 12 (2-3): 171-180. [http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6101\(00\)0026-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6101(00)0026-5). PMID: 11325600
29. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2009; 27: 485-517. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132710>. PMID: 19132915
30. Crowe C.R., Chen K., Pociask D.A., Alcorn J.F., Krivich C., Enelow R.I., Ross T.M., Witztum J.L., Kolls J.K. Critical role of IL-17RA in immunopathology of influenza infection. *J. Immunol.* 2009; 183 (8): 5301-5310. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0900995>. PMID: 19783685
31. Zaas A.K., Chen M., Varkey J., Veldman T., Hero A.O. 3rd, Lucas J., Huang Y., Turner R., Gilbert A., Lambkin-Williams R., Oien N.C., Nicholson B., Kingsmore S., Carin L., Woods C.W., Ginsburg G.S. Gene expression signatures diagnose influenza and other symptomatic respiratory viral infections in humans. *Cell Host. Microbe*. 2009; 6 (3): 207-217. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2009.07.006>. PMID: 19664979
32. Ramilo O., Allman W., Chung W., Mejias A., Ardura M., Glaser C., Wittkowski K.M., Piqueras B., Banchereau J., Palucka A.K., Chaussabel D. Gene expression patterns in blood leukocytes discriminate patients with acute infections. *Blood*. 2007; 109 (5): 2066-2077. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-02-002477>. PMID: 17105821
33. Parnell G.P., McLean A.S., Booth D.R., Armstrong N.J., Nalos M., Huang S.J., Manak J., Tang W., Tam O.Y., Chan S., Tang B.M. A distinct influenza infection signature in the blood transcriptome of patients who presented with severe community-acquired pneumonia. *Crit. Care*. 2012; 16 (4): R157. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11477>. PMID: 22898401
34. Parnell G., McLean A., Booth D., Huang S., Nalos M., Tang B. Aberrant cell cycle and apoptotic changes characterise severe influenza A infection – a meta-analysis of genomic signatures in circulating leukocytes. *PLoS ONE*. 2011; 6 (3): e17186. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0017186>. PMID: 21408152
35. Gandhi K.S., McKay F.C., Cox M., Riveros C., Armstrong N., Heard R.N., Vucic S., Williams D.W., Stankovich J., Brown M., Danoy P., Stewart G.J., Broadley S., Moscatto P., Lechner-Scott J., Scott R.J., Booth D.R. The multiple sclerosis whole blood mRNA transcriptome and genetic associations indicate dysregulation of specific T cell pathways in pathogenesis. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19 (11): 2134-2143. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq090>. PMID: 20190274
- sortantovirusa grippa A pri smeshannoi infektsii. [Differentiated incorporation of genomic segments of a reassortant influenza A virus in mixed infections]. *Voprosy Virusologii*. 2009; 54 (1): 7-11. PMID: 19253723. [In Russ.]
20. Liu Y., Childs R.A., Matrosovich T., Wharton S., Palma A.S., Chai W., Daniels R., Gregory V., Uhlendorff J., Kiso M., Klenk H.D., Hay A., Feizi T., Matrosovich M. Altered receptor specificity and cell tropism of D222G haemagglutinin mutants from fatal cases of pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus. *J. Virol.* 2010; 84 (22): 12069-12074. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01639-10>. PMID: 20826688
21. Kiselev O.I. Puti evolyutsii virusov grippa tipa A: rol belka NS-1 v patogennosti. Gripp i grippopodobnye infektsii, vkluchaya osobo opasnye formy grippoznoi infektsii. Fundamentalnye i prikladnye aspekty izucheniya. *Byulleten Problemnnoi Komissii*. [Ways of evolution of influenza A viruses: role of NS-1 protein in pathogenicity. Influenza and influenza-like infections, including especially dangerous form of influenza infection. Fundamental and applied aspects of the study. *Bulletin of the Problem Commission*]. Sankt Peterburg; 2008: 49-63. [In Russ.]
22. Kawashima H., Go S., Kashiwagi Y., Morishima Y., Miura T., Ushio M., Nishimata S., Takekuma K. Cytokine profiles of suction pulmonary secretions from children infected with pandemic influenza A(H1N1) 2009. *Crit. Care*. 2010; 14 (2): 411. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8918>. PMID: 20416119
23. Шаповалов К.Г., Белокриницкая Т.Е., Бурдинская Ж.С., Малярчиков А.В. Иммунологический и бактериологический мониторинг больных с пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1. [Immunological and bacteriological monitoring of patients with pneumonia and influenza A/H1N1 infection]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2011; 1: 79-82. PMID: 21446172. [In Russ.]
24. Osterlund P., Pirhonen J., Ikonen N., Ronkko E., Strengell M., Makela S.M., Broman M., Hamming O.J., Hartmann R., Ziegler T., Julkunen I. Pandemic H1N1 2009 influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophages and dendritic cells and is highly sensitive to the antiviral actions of interferons. *J. Virol.* 2010; 84 (3): 1414-1422. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01619-09>. PMID: 19939920
25. Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferony i ikh induktory (ot molekul do lekarstv). [Interferons and their inducers (from molecules to drugs)]. Moscow: GEOTAR-Media; 2005: 368. [In Russ.]
26. Bermejo-Martin J.F., Martin-Loeches I., Rello J., Antón A., Almansa R., Xu L., Lopez-Campos G., Pumarola T., Ran L., Ramirez P., Banner D., Ng D.C., Socias L., Loza A., Andaluz D., Maravi E., Gómez-Sánchez M.J., Gordón M., Gallegos M.C., Fernandez V., Aldunate S., León C., Merino P., Blanco J., Martin-Sanchez F., Rico L., Varillas D., Iglesias V., Marcos M.A., Gandía F., Bobillo F., Nogueira B., Rojo S., Resino S., Castro C., Ortiz de Lejarazu R., Kelvin D. Host adaptive immunity deficiency in severe pandemic influenza. *Crit. Care*. 2010; 14 (5): R167. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9259>. PMID: 20840779
27. Bermejo-Martin J.F., Ortiz de Lejarazu R., Pumarola T., Rello J., Almansa R., Ramirez P., Martin-Loeches I., Varillas D., Gallegos M.C., Serón C., Micheloud D., Gomez J.M., Tenorio-Abreu A., Ramos M.J., Molina M.L., Huidobro S., Sanchez E., Gordón M., Fernández V., Del Castillo A., Marcos M.A., Villanueva B., López C.J., Rodríguez-Domínguez M., Galan J.C., Cantón R., Lietor A., Rojo S., Eiros J.M., Hinojosa C., Gonzalez I., Torner N., Banner D., Leon A., Cuesta P., Rowe T., Kelvin D.J. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit. Care*. 2009; 13 (6): R201. <http://dx.doi.org/10.1186/cc8208>. PMID: 20003352
28. Julkunen I., Sareneva T., Pirhonen J., Ronni T., Melén K., Matikainen S. Molecular pathogenesis of influenza A virus infection and virus-induced regulation of cytokine gene expression. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2001; 12 (2-3): 171-180. [http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6101\(00\)0026-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6101(00)0026-5). PMID: 11325600
29. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2009; 27: 485-517. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132710>. PMID: 19132915
30. Crowe C.R., Chen K., Pociask D.A., Alcorn J.F., Krivich C., Enelow R.I., Ross T.M., Witztum J.L., Kolls J.K. Critical role of IL-17RA in immunopathology of influenza infection. *J. Immunol.* 2009; 183 (8): 5301-5310. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0900995>. PMID: 19783685
31. Zaas A.K., Chen M., Varkey J., Veldman T., Hero A.O. 3rd, Lucas J., Huang Y., Turner R., Gilbert A., Lambkin-Williams R., Oien N.C., Nicholson B., Kingsmore S., Carin L., Woods C.W., Ginsburg G.S. Gene expression signatures diagnose influenza and other symptomatic respiratory viral infections in humans. *Cell Host. Microbe*. 2009; 6 (3): 207-217. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2009.07.006>. PMID: 19664979
32. Ramilo O., Allman W., Chung W., Mejias A., Ardura M., Glaser C., Wittkowski K.M., Piqueras B., Banchereau J., Palucka A.K., Chaussabel D. Gene expression patterns in blood leukocytes discriminate patients with acute infections. *Blood*. 2007; 109 (5): 2066-2077. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-02-002477>. PMID: 17105821
33. Parnell G.P., McLean A.S., Booth D.R., Armstrong N.J., Nalos M., Huang S.J., Manak J., Tang W., Tam O.Y., Chan S., Tang B.M. A distinct influenza infection signature in the blood transcriptome of patients who presented with severe community-acquired pneumonia. *Crit. Care*. 2012; 16 (4): R157. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11477>. PMID: 22898401
34. Parnell G., McLean A., Booth D., Huang S., Nalos M., Tang B. Aberrant cell cycle and apoptotic changes characterise severe influenza A infection – a meta-analysis of genomic signatures in circulating leukocytes. *PLoS ONE*. 2011; 6 (3): e17186. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0017186>. PMID: 21408152
35. Gandhi K.S., McKay F.C., Cox M., Riveros C., Armstrong N., Heard R.N., Vucic S., Williams D.W., Stankovich J., Brown M., Danoy P., Stewart G.J., Broadley S., Moscatto P., Lechner-Scott J., Scott R.J., Booth D.R. The multiple sclerosis whole blood mRNA transcriptome and genetic associations indicate dysregulation of specific T cell pathways in pathogenesis. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19 (11): 2134-2143. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq090>. PMID: 20190274

36. Abbas A.R., Wolslegel K., Seshasayee D., Modrusan Z., Clark H.F. Deconvolution of blood microarray data identifies cellular activation patterns in systemic lupus erythematosus. *PLoS ONE*. 2009; 4 (7): e6098. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0006098>. PMID: 19568420
37. Beck-Schimmer B., Schimmer R.C., Pasch T. Role of epithelial ICAM-1 in endotoxin-induced lung injury. In: Vincent J.L. (ed.). *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer; 2003: 3-10. <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-5548-0-1>
38. Lim J.K., Louie C.Y., Glaser C., Jean C., Johnson B., Johnson H., McDermott D.H., Murphy P.M. Genetic deficiency of chemokine receptor CCR5 is a strong risk factor for symptomatic West Nile virus infection: a meta-analysis of 4 cohorts in the US epidemic. *J. Infect. Dis.* 2008; 197 (2): 262-265. <http://dx.doi.org/10.1086/524691>. PMID: 18179388
39. Pulendran B., Miller J., Querec T.D., Akondy R., Moseley N., Laur O., Glidewell J., Monson N., Zhu T., Zhu H., Staprans S., Lee D., Brinton M.A., Pereygin A.A., Vellozzi C., Brachman P.Jr., Lalor S., Teuwen D., Eidex R.B., Cetron M., Priddy F., del Rio C., Altman J., Ahmed R. Case of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease with prolonged viremia, robust adaptive immune responses, and polymorphisms in CCR5 and RANTES genes. *J. Infect. Dis.* 2008; 198 (4): 500-507. <http://dx.doi.org/10.1086/590187>. PMID: 18598196
40. Kindberg E., Mickiene A., Ax C., Akerlind B., Vene S., Lindquist L., Lundkvist A., Svensson L. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *J. Infect. Dis.* 2008; 197 (2): 266-269. <http://dx.doi.org/10.1086/524709>. PMID: 18179389
41. Sole-Violan J., Sologuren I., Betancor E., Zhang S., Pérez C., Herrera-Ramos E., Martínez-Saavedra M., López-Rodríguez M., Pestano J., Ruiz-Hernández J., Ferrer J., Rodríguez de Castro F., Casanova J., Rodríguez-Gallego C. Lethal influenza virus A H1N1 infection in two relatives with autosomal dominant GATA-2 deficiency. *Crit. Care*. 2013; 17 (Suppl 2): P15. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11953>
42. Gordon C.L., Johnson P.D., Permezel M., Holmes N.E., Gutteridge G., McDonald C.F., Eisen D.P., Stewardson A.J., Edington J., Charles P.G., Crinis N., Black M.J., Torresi J., Grayson M.L. Association between severe pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection and immunoglobulin G(2) subclass deficiency. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50 (5): 672-678. <http://dx.doi.org/10.1086/650462>. PMID: 20121412
43. Chan J.F., To K.K., Tse H., Lau C.C., Li I.W., Hung I.F., Chan K.H., Cheng V.C., Lai T.S., Woo P.C., Chan E.Y., Yuen K.Y. The lower serum immunoglobulin G2 level in severe cases than in mild cases of pandemic H1N1 2009 influenza is associated with cytokine dysregulation. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011; 18 (2): 305-310. <http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00363-10>. PMID: 21123524
44. To K.F., Chan P.K., Chan K.F., Lee W.K., Lam W.Y., Wong K.F., Tang N.L. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J. Med. Virol.* 2001; 63 (3): 242-246. PMID: 11170064
45. Henter J.I., Chow C.B., Leung C.W., Lau Y.L. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection. *Lancet*. 2006; 367 (9513): 870-873. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68232-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68232-9). PMID: 16530581
46. Henter J.I., Elinder G., Soder O., Hansson M., Andersson B., Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1991; 78 (11): 2918-2922. PMID: 1954380
47. Osugi Y., Hara J., Tagawa S., Takai K., Hosoi G., Matsuda Y., Ohta H., Fujisaki H., Kobayashi M., Sakata N., Kawa-Ha K., Okada S., Tawa A. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1997; 89 (11): 4100-4103. PMID: 9166851
48. Arico M., Danesino C., Pende D., Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br. J. Haematol.* 2001; 114 (4): 761-769. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02936.x>. PMID: 11564062
49. Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J. Infect. Dis.* 2008; 197 (8): 1079-1081. <http://dx.doi.org/10.1086/533452>. PMID: 18419525
50. za infection signature in the blood transcriptome of patients who presented with severe community-acquired pneumonia. *Crit. Care*. 2012; 16 (4): R157. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11477>. PMID: 22898401
51. Parnell G., McLean A., Booth D., Huang S., Nalos M., Tang B. Aberrant cell cycle and apoptotic changes characterise severe influenza A infection – a meta-analysis of genomic signatures in circulating leukocytes. *PLoS ONE*. 2011; 6 (3): e17186. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0017186>. PMID: 21408152
52. Gandhi K.S., McKay F.C., Cox M., Riveros C., Armstrong N., Heard R.N., Vucic S., Williams D.W., Stankovich J., Brown M., Danoy P., Stewart G.J., Broadley S., Moscato P., Lechner-Scott J., Scott R.J., Booth D.R. The multiple sclerosis whole blood mRNA transcriptome and genetic associations indicate dysregulation of specific T cell pathways in pathogenesis. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19 (11): 2134-2143. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq090>. PMID: 20190274
53. Abbas A.R., Wolslegel K., Seshasayee D., Modrusan Z., Clark H.F. Deconvolution of blood microarray data identifies cellular activation patterns in systemic lupus erythematosus. *PLoS ONE*. 2009; 4 (7): e6098. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0006098>. PMID: 19568420
54. Beck-Schimmer B., Schimmer R.C., Pasch T. Role of epithelial ICAM-1 in endotoxin-induced lung injury. In: Vincent J.L. (ed.). *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer; 2003: 3-10. <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-5548-0-1>
55. Lim J.K., Louie C.Y., Glaser C., Jean C., Johnson B., Johnson H., McDermott D.H., Murphy P.M. Genetic deficiency of chemokine receptor CCR5 is a strong risk factor for symptomatic West Nile virus infection: a meta-analysis of 4 cohorts in the US epidemic. *J. Infect. Dis.* 2008; 197 (2): 262-265. <http://dx.doi.org/10.1086/524691>. PMID: 18179388
56. Pulendran B., Miller J., Querec T.D., Akondy R., Moseley N., Laur O., Glidewell J., Monson N., Zhu T., Zhu H., Staprans S., Lee D., Brinton M.A., Pereygin A.A., Vellozzi C., Brachman P.Jr., Lalor S., Teuwen D., Eidex R.B., Cetron M., Priddy F., del Rio C., Altman J., Ahmed R. Case of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease with prolonged viremia, robust adaptive immune responses, and polymorphisms in CCR5 and RANTES genes. *J. Infect. Dis.* 2008; 198 (4): 500-507. <http://dx.doi.org/10.1086/590187>. PMID: 18598196
57. Kindberg E., Mickiene A., Ax C., Akerlind B., Vene S., Lindquist L., Lundkvist A., Svensson L. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *J. Infect. Dis.* 2008; 197 (2): 266-269. <http://dx.doi.org/10.1086/524709>. PMID: 18179389
58. Sole-Violan J., Sologuren I., Betancor E., Zhang S., Pérez C., Herrera-Ramos E., Martínez-Saavedra M., López-Rodríguez M., Pestano J., Ruiz-Hernández J., Ferrer J., Rodríguez de Castro F., Casanova J., Rodríguez-Gallego C. Lethal influenza virus A H1N1 infection in two relatives with autosomal dominant GATA-2 deficiency. *Crit. Care*. 2013; 17 (Suppl 2): P15. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11953>
59. Gordon C.L., Johnson P.D., Permezel M., Holmes N.E., Gutteridge G., McDonald C.F., Eisen D.P., Stewardson A.J., Edington J., Charles P.G., Crinis N., Black M.J., Torresi J., Grayson M.L. Association between severe pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection and immunoglobulin G(2) subclass deficiency. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50 (5): 672-678. <http://dx.doi.org/10.1086/650462>. PMID: 20121412
60. Chan J.F., To K.K., Tse H., Lau C.C., Li I.W., Hung I.F., Chan K.H., Cheng V.C., Lai T.S., Woo P.C., Chan E.Y., Yuen K.Y. The lower serum immunoglobulin G2 level in severe cases than in mild cases of pandemic H1N1 2009 influenza is associated with cytokine dysregulation. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011; 18 (2): 305-310. <http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00363-10>. PMID: 21123524
61. To K.F., Chan P.K., Chan K.F., Lee W.K., Lam W.Y., Wong K.F., Tang N.L. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J. Med. Virol.* 2001; 63 (3): 242-246. PMID: 11170064
62. Henter J.I., Chow C.B., Leung C.W., Lau Y.L. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection. *Lancet*. 2006; 367 (9513): 870-873. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68232-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68232-9). PMID: 16530581
63. Henter J.I., Elinder G., Soder O., Hansson M., Andersson B., Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1991; 78 (11): 2918-2922. PMID: 1954380
64. Osugi Y., Hara J., Tagawa S., Takai K., Hosoi G., Matsuda Y., Ohta H., Fujisaki H., Kobayashi M., Sakata N., Kawa-Ha K., Okada S., Tawa A. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1997; 89 (11): 4100-4103. PMID: 9166851
65. Arico M., Danesino C., Pende D., Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br. J. Haematol.* 2001; 114 (4): 761-769. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02936.x>. PMID: 11564062
66. Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J. Infect. Dis.* 2008; 197 (8): 1079-1081. <http://dx.doi.org/10.1086/533452>. PMID: 18419525

Поступила 02.02.2015

Submitted 02.02.2015