

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНАЛИЗУ СМЕРТНОСТИ ОТ ПНЕВМОНИЙ

В.А. Цинзерлинг<sup>1,2</sup>, В.В. Свистунов<sup>3</sup>, А.Е. Макарова<sup>3</sup>, А.Д. Ботвинкин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

### Modern approaches to analysis of mortality due to pneumonias

V.A. Tsinserling<sup>1,2</sup>, V.V. Swistunov<sup>3</sup>, A.E. Makarova<sup>3</sup>, A.D. Botvinkin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

### Резюме

Смертность от пневмоний в России сохраняется на высоком уровне и периодически повышается. Для изучения причин этого явления требуется комплексный подход с обязательным учётом посмертных патолого-анатомических исследований.

В работе на материале Санкт-Петербурга проведён анализ 8 летальных исходов от пневмонии и 30 летальных исходов от гриппа с различной ролью бактериального компонента. Показано, что от пневмоний умирали в основном пациенты с тяжелой фоновой патологией (алкоголизм, хронические вирусные гепатиты и др.), а также в сочетании с вирусными поражениями. Развитие бактериальных осложнений в случаях летальных исходов при гриппе напрямую не связано ни с возрастом пациентов, ни с длительностью заболевания, ни с госпитализацией.

На материале Иркутска изучено 30 наблюдений с использованием морфологических, бактериологических и молекулярно-биологических методов (ПЦР). Показана высокая информативность ПЦР-исследования, коррелировавшая с клиническими и морфологическими данными. Доказано большое значение в этиологии внебольничных пневмоний пневмококков (11 случаев по сравнению с 1 положительным результатом при посеве). Высказано предположение, что течение пневмонии связано и со свойствами их возбудителя.

**Ключевые слова:** пневмонии, смертность, анализ аутопсийного материала, ПЦР-диагностика.

### Введение

Высокая смертность от пневмоний, которая сохраняется до настоящего времени, является серьезной проблемой, касающейся практически всех разделов клинической медицины. В России, по данным О.В. Зайратьянца и др., от острых пневмоний ежегодно умирает около 3000 человек, что составляет 20,1 случая на 100 тыс. населения [1]. Периодически отмечается учащение летальных

### Abstract

Mortality from pneumonias in Russia stays on high level with periodical increase. In order to study this occurrence is necessary the complex approach with obligatory regards for results of postmortem pathological investigations. In the paper are analyzed 8 lethal outcomes coded as pneumonias and 30 due to influenza with different role of bacterial component. Was demonstrated that death in cases of pneumonia usually occurred in patients with severe background pathology (alcohol abuse, chronic hepatitis etc) and in combination with viral lesions as well. Development of bacterial complications of influenza doesn't correspond directly neither with the age of the patients, nor the duration of the illness or hospitalization. In Irkutsk were investigated 30 cases with the use of morphological, bacteriological, and PCR. Was proved the high value of information due to PCR which correlated with clinical and pathological data. Importance of pneumococci in etiology of community acquired pneumonia was shown (11 cases versus 1 positive culture). Was assumed that the course of pneumonias depends upon the properties of their pathogen.

**Key words:** pneumonias, mortality, analysis of autopsy material, PCR diagnostics.

исходов, которое при анализе только статистических показателей остается не вполне ясным. При этом необходимо отметить, что во всех современных исследованиях пневмонии, развившиеся вне стационаров («community acquired»), рассматриваются суммарно и, в лучшем случае, подразделяются только с учетом выделенной микрофлоры, что резко ограничивает возможность определения истинной частоты крупозной пневмонии. Дан-

ные по России также неоднозначны. Это связано с определенными трудностями статистического учета острых пневмоний. Хотя в отечественной литературе и были опубликованы фундаментальные исследования по патологической анатомии и патогенезу пневмоний В.Д. Цинзерлинга и А.В. Цинзерлинга [2–4], в том числе показавшие клинико-морфологические особенности разных этиологических форм и значение вирусно-бактериальных ассоциаций, до сих пор в различных источниках продолжают высказываться неподтвержденные фактическими данными концепции давнего времени. В работах последнего времени подтверждена информативность для оценки этиологии пневмоний бактериоскопического метода, а также сравнительно низкий процент высева культур возбудителей с бесспорной этиологической ролью [5], что затрудняет как характеристику этиологической структуры заболевания, так и проведение клинико-морфологических сопоставлений с оценкой эффективности проводимого лечения. При анализе летальных исходов в эпидемический и межэпидемический по гриппу период было показано, что в разные годы частота его бактериальных осложнений варьирует, а антигены вируса гриппа могут определяться в альвеолярных макрофагах, даже не вызывая клинических проявлений и не играя отчетливой роли в танатогенезе [6].

### Материалы и методы

В первой части работы проведен анализ летальных исходов от пневмоний (8) и гриппа, осложненного значимой бактериальной наслойкой (11) в сравнении с 19 наблюдениями гриппа, в которых бактериальный компонент существенной роли в генезе смерти не играл, по данным патолого-анатомического отделения Клинической инфекционной больницы им С.П. Боткина (Санкт-Петербург) в январе – августе 2016 г. Этиологическая принадлежность заболевания подтверждена результатами молекулярно-биологического исследования с использованием полимеразно-цепной реакции (PCR) в мазках и смывах носоглотки с детекцией RNA вируса гриппа типа А, А(Н1N1)pdm09 и В. Во всех наблюдениях данной группы посмертно проводился посев на стандартные питательные среды.

Во второй части работы проведено выборочное описательное исследование 30 проб биологического материала от умерших в стационарах г. Иркутска в 2014–2015 гг., у которых в патолого-анатомическом диагнозе пневмония расценивалась как основное заболевание или как ведущее осложнение. По данным медицинских карт, клинический диагноз «пневмония» был зарегистрирован у 17 умерших, из них у 14 – внебольничная пневмония (J12–J18), у 3 – госпитальная пневмония. У 7 пациентов в качестве основного клинического

диагноза указаны новообразования (C15–C39), у 6 пациентов – ВИЧ-инфекция (B20–B24). Наряду со стандартным макро-, микроскопическим и бактериологическим, было проведено и молекулярно-биологическое исследование.

**ПЦР в реальном времени.** Выделение нуклеиновых кислот (РНК/ДНК) проводили в два этапа из 150 мкл 10 % суспензии гомогената ткани легкого. Сначала выполняли ацето-фенольную очистку пробы от белков хозяина с помощью набора реагентов «Рибо-золь-С» (ФБУН ЦНИИЭ, г. Москва). На втором этапе с помощью набора «Рибо-преп» (ООО «НекстБио», г. Москва) проводили выделение и очистку РНК. Элюция осадка проведена в 90 мкл. Для получения препаратов кДНК на матрице РНК использовали набор «Реверта-L-100» (ФБУН ЦНИИЭ, г. Москва). Подготовленные пробы кДНК исследованы в режиме реального времени на спектр бактериальных и вирусных инфекций (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Neisseria meningitidis*, *Influenza virus A* (sub types H1N1, H3N2, H5N1, H1-swine) / B, SARS-Coronavirus) с применением тест-систем фирмы АмплиСенс с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени на амплификаторе роторного типа Rotor-Gene-Q (Германия).

**Мультиплексная ПЦР на пневмококк.** Для экстракции нуклеиновых кислот из клинического материала использовали комплект реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-В». Выявление капсульных форм и молекулярное типирование пневмококка проводили с помощью праймеров для детекции *cpsA* локуса. Праймеры подобраны из библиотеки GenBank и синтезированы в ООО «НПФ «Синтол»». На первом этапе для амплификации использовали праймеры *cpsA-f* (gca-gta-cag-cag-ttt-gtt-gga-ctg-acc) и *cpsA-r* (gaa-tat-ttt-cat-tat-cag-tcc-cag-tc), реагирующие с *cpsA* локусом всех серотипов. При положительном результате полученные ампликоны подвергали молекулярно-генетическому типированию с праймерами к 39 серотипам пневмококка в серии мультиплексных ПЦР из десяти последовательных реакций со следующими наборами праймеров: 1) 23F, 6A/B/C, 19A; 2) 14, 19F, 15A/F, 23 A; 3) 3, 9V/A, 18A/B/C/F, 35A/C/42; 4) 1,4, 9 L/N, 10A; 5) 5, 7F/A/, 11 A/D, 13; 6) 2, 12F/A/44/46, 17F, 20; 7) 8, 15B/C, 22A/F, 33 F/A/37; 8) 16F, 21, 35B, 38/25F/A; 9) 7C/B/40, 24A/B/F, 31, 34; 10) 10F/C/33C, 23B, 35F/47F, 39F. Амплификацию фрагментов генома *S. pneumoniae* проводили в реакционной смеси, содержащей готовую смесь для амплификации 5\*ScreenMix-HS и по 10 пмоль каждого праймера в объеме 25 мкл. Реакцию проводили в амплификаторе «Терцик» («ДНК-Технология») по универсальному профилю амплификации, адаптированному для максималь-

ного выхода ПЦР — продукта всех исследуемых локусов генома: 94°C — 3 мин, 35 циклов: 94°C — 15 с, 56°C — 10 с, 72°C — 15 с, 72°C — 10 мин, 22°C — хранение. Идентификацию продуктов ПЦР проводили в 2% агарозном геле с добавлением GelRed.

### Результаты и обсуждение

Анализ секционных материалов 8 умерших с посмертным основным диагнозом «пневмония» в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина показал, что это были пациенты в возрасте от 28 до 65 лет, при длительности заболевания 4–6 суток, сроки госпитализации составили от 2 ч до 12 сут. При патолого-анатомическом вскрытии диагностировались двусторонние крупноочаговые пневмонии с субтотальным поражением отдельных долей. Многочисленные прижизненные и посмертные бактериологические исследования не позволили достоверно определить этиологию пневмоний ни в одном случае. У подавляющего большинства из них имелась тяжелая фоновая патология: хронический алкоголизм (3), хронические вирусные гепатиты (3), начальная стадия ВИЧ-инфекции (1), детский церебральный паралич, морфологически проявившийся в виде глиоза и гидроцефалии (1), энцефалопатия неясного генеза (1), сахарный диабет 2 типа (1). Существенной фоновой патологии не было лишь у 2 умерших. В 5 случаях результаты серологических и/или гистологических исследований позволили говорить о вирусно-бактериальной этиологии заболевания.

Также было проанализировано 30 летальных исходов, в которых основной клинический и патолого-анатомический диагноз был сформулирован как «грипп А H1N1». В рамках данного исследования на основании результатов как макроскопического, так и прежде всего гистологического исследования было определено значение в танатогенезе бактериального компонента. Наблюдения (19), в которых отмечались лишь изменения, обусловленные цитопатическим и цитопролиферативным эффектом вируса гриппа, признаки диффузного альвеолярного повреждения, а также бактериальная наслойка, не превышавшая по размерам мелкоочаговой, были отнесены к группе 1. Ко второй группе было отнесено 11 наблюдений, в которых отмечались морфологические признаки тяжелой вторичной пневмонии бактериальной природы. К сожалению, несмотря на проведенные во всех наблюдениях посмертные бактериологические исследования, мы не получили данных, позволяющих достоверно судить об этиологии процесса. Сравнительная характеристика умерших обеих групп приведена в таблице 1.

Таблица 1

### Сравнительная характеристика умерших от гриппа А H1N1 без выраженной бактериальной наслойки (группа 1) и при наличии тяжелой вторичной бактериальной пневмонии (группа 2)

Показатели	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 11)
Возраст (в годах)		
20 – 30	0	1
31 – 40	1	3
41 – 50	5	3
51 – 60	3	0
61 – 70	6	3
>70	4	1
Длительность болезни		
< 3 с	0	1
3 – 7 с	3	1
>7 с	16	9
Длительность госпитализации		
<1 с	0	3
1 – 3 с	4	1
4 – 7 с	5	5
> 7с	10	2

Всего за анализируемый период в патолого-анатомическом отделении г. Иркутска, где проводился сбор материала, было произведено 743 вскрытия, из них 39 вскрытий умерших от пневмонии (5,2%). В исследованной нами выборке среди 30 умерших от пневмонии было 23 мужчины (77%) и 7 женщин (23%). Возрастной диапазон — от 30 до 89 лет с преобладанием старших возрастных групп: доля лиц старше 60 лет составила 53%, лиц в возрасте от 40 до 59 лет — 27%, в возрасте от 30 до 39 лет — 20%.

При бактериологическом исследовании положительными из 30 проб оказались 22. Пневмококк выделен лишь из одной пробы. Наиболее часто из ткани легких выделялись стафилококки, в том числе в 4 случаях из 9 — в виде монокультуры. В 50% случаев из одной пробы выделяли по два и более различных микроорганизма, что было особенно характерно для энтеробактерий и грибов рода *Candida*.

Результаты ПЦР-исследования значительно отличались по частоте выявления пневмококка. С помощью ПЦР в реальном времени ДНК пневмококка определена в 10 пробах; в 8 случаях положительный результат получен при использовании праймеров для локуса *crpA*, для избирательной детекции капсульного варианта пневмококка. В трех случаях отмечено расхождение результатов разных вариантов ПЦР. В итоге с помощью обеих ме-

тодик генетический материал *S. pneumoniae* обнаружен в 11 из 30 исследованных проб, в том числе положительной была проба, из которой пневмококк выделен на питательных средах. Различия в результативности ПЦР и бактериологического метода очевидны и статистически значимы: 36,6% против 3,3% ( $p < 0,05$ ).

Дополнительно с помощью ПЦР получена информация о серотипах пневмококка, ассоциированных с летальными пневмониями. У двух умерших выявлен серотип 14, у остальных выявлены серотипы 1, 4, 11A/D, 15A/F, 23A (по одному случаю); один образец не типировался использованным набором праймеров. Следует подчеркнуть, что два серотипа (23A, 11A/D) не входят в состав вакцин «Превенар» и «Пневмо 23», используемых в России. Спектр серотипов, выявленных при обследовании бактерионосителей пневмококка в г. Иркутске, существенно отличался: преобладали серотипы 6A\B\C (40,0%) и 19 F (12,0%), реже выявляли 3,14, 9V/A, 18A/B/C/F, 23F, 15 B/C и 10 A [7]. Из этого набора среди умерших от пневмонии нами обнаружен только серотип 14.

Кроме пневмококка, с помощью ПЦР в двух пробах обнаружена ДНК менингококка, а также и РНК пандемического вируса гриппа А/H1-swine, а также вируса гриппа В. В двух пробах (6,7%) выявлены бактериальные (*S. pneumoniae* + *N. meningitidis*) и бактериально-вирусные (*S. pneumoniae* + Influenza virus A/H1-swine) ассоциации.

Результаты исследования с использованием различных методов сравнивали по группам умер-

ших в зависимости от диагноза и сопутствующей патологии (табл. 2). У трех пациентов с госпитальной пневмонией в легких обнаружены типичные для таких пневмоний возбудители — *P. aeruginosa*, *E. coli* и *S. aureus*. У этих больных (возраст от 50 до 63 лет) диагноз был установлен на 2–15-й день пребывания пациентов в стационаре по поводу основного заболевания. Больные погибли через 7–13 дней после выявления пневмонии.

Умершие с внебольничными пневмониями (ВП) разделены на три группы:

1. Пациенты с подтвержденной ВИЧ-инфекцией. Из 6 пациентов с ВИЧ-инфекцией пятеро поступили на лечение с диагнозом пневмония; у одного пациента с клиническим диагнозом «токсический гепатит и туберкулез легких» при патолого-анатомическом вскрытии установлен диагноз «пневмония» как причина смерти. При лабораторном исследовании трупного материала в двух случаях обнаружен *S. pneumoniae* в сочетании с другими бактериями (*S. aureus*, *S. hominis*, *E. cloacae*). У двух умерших при патолого-анатомическом вскрытии диагностирована пневмоцистная пневмония. В двух случаях этиология пневмонии осталась неустановленной. Все умершие были молодыми людьми в возрасте 30–39 лет. Пациенты с пневмонией на фоне ВИЧ-инфекции были госпитализированы на 1–21-й день от начала заболевания, ранее за медицинской помощью не обращались. Срок стационарного лечения составил от 5 до 24 дней.

2. Пациенты с тяжелой онкологической патологией в сочетании с пневмонией. Из семи умерших

Таблица 2

**Сравнение результатов ПЦР и бактериологического исследования секционного материала от разных групп умерших с диагнозом «пневмония»**

Патогены	Группы умерших с разными диагнозами				Всего
	Госпитальная пневмония	ВП + ВИЧ-инфекция	ВП + онкология	Прочие ВП	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0/0*	2/0*	2/1*	7/0*	11/1
<i>Neisseria meningitidis</i>	0/0	0/0	1/0	1/0	2/0
<i>Staphylococcus spp.</i>	0/1	0/3	0/2	0/3	0/9
<i>Enterobacter spp.</i>	0/0	0/1	0/0	0/1	0/2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0/0	0/0	0/0	0/3	0/3
<i>Escherichia coli</i>	0/1	0/0	0/1	0/1	0/3
<i>Candida spp.</i>	0/0	0/0	0/1	0/2	0/3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1
Influenza A(H1-swine)	0/0	0/0	0/0	2/0	2/0
Influenza B	0/0	0/0	1/0	0/0	1/0
Всего положительных проб	0/3	2/4	4/5	10/10	16/22
Всего исследовано проб	3	6	7	14	30

В числителе указаны результаты ПЦР, в знаменателе — результаты бактериологического исследования;

\* — оценка значимости различий в тексте.



в двух случаях обнаружен *S. pneumonia* (монокультура и микст с *N. meningitidis*), в одном случае *E. coli* в сочетании с *Candida*, по одному случаю — *S. aureus* и вирус гриппа В. В одном наблюдении этиология пневмонии не расшифрована. Все умершие в этой группе были старше 60 лет; у 5 из 7 пациентов был рак органов дыхания. Пациенты обратились за медицинской помощью на 5–14-й день после появления симптомов пневмонии. Срок стационарного лечения составил 9–32 койко-дней.

3. Прочие пациенты с диагнозом «внебольничная пневмония». Среди 14 умерших из этой группы *S. pneumoniae* обнаружен в 7 случаях (50%), из них 4 случая пневмококковой пневмонии выявлены у пациентов, длительно злоупотребляющих алкоголем. В одном случае установлен микст *S. pneumoniae* с бактериями и грибами (*S. hyicus*, *E. aerogenes*, *Candida krusei*). Кроме того, в этой группе умерших обнаружены *K. pneumonia* (3 случая), вирус гриппа А (2 случая) и по 1 случаю — *N. meningitidis* и *S. epidermidis*. В группе преобладали мужчины (11), возраст варьировал в широких пределах — от 37 до 80 лет. Пациенты были госпитализированы в среднем на 5–7-й день от начала заболевания. Срок стационарного лечения составил от 1 до 4 дней.

В итоге при использовании ПЦР в комплексе с классическими бактериологическими методами этиология пневмоний посмертно была установлена в 73% случаев. Пневмококк обнаружен в легких в общей сложности у каждого третьего из умерших, преимущественно с помощью ПЦР. В группе из 13 больных с тяжелой сопутствующей патологией (ВИЧ-инфекция и онкологические заболевания) пневмококк обнаружен в 30,8%, в группе остальных больных, обозначенной как «Прочие», — в 50% случаев. Статистические расчеты свидетельствуют о слабой значимости различий между этими группами (критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса = 0,390; точный критерий Фишера = 0,440,  $p=0,06$ ). Различия по этому признаку между больными с внутрибольничной и внебольничной пневмонией также статистически не значимы (критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса = 0,575; точный критерий Фишера = 0,279,  $p=0,06$ ).

Оба метода позволяли установить наличие микст-инфекции. В восьми пробах (27%) микроорганизмы не обнаружены — либо набор диагностических тестов не включал тех возбудителей, которые могли вызвать пневмонии, либо на отрицательный результат оказало влияние лечение антибиотиками. В этой группе, в основном, представлены пациенты, получавшие лечение на амбулаторно-поликлиническом этапе в течение 3–7 дней и в дальнейшем лечившиеся в стационаре около 14 дней. Микробиологическое обследование этих пациентов в стационаре в период лечения проведено не было.

## Заключение

Таким образом приведенные данные свидетельствуют, что анализ смертности от пневмоний должен проводиться с обязательным учетом углубленных патолого-анатомических исследований.

Можно констатировать, что число зарегистрированных летальных исходов от пневмоний может существенно варьировать в зависимости от субъективного фактора — возможности регистрации многих наблюдений как по осложненным вирусным респираторным инфекциям (в эпидемический период по гриппу), так и по пневмониям. В большинстве случаев у умерших от пневмоний отмечается тяжелейшая фоновая патология и признаки вирусно-бактериальных ассоциаций. Хотя их значение особенно очевидно в эпидемический по гриппу период и непосредственно после него, развитие поражений, связанных с широким кругом вирусных и других близких к ним возбудителей, возможно круглогодично. При этом типичная клиника вирусной респираторной инфекции может быть выражена минимально.

Частота тяжелых, играющих важную роль в патогенезе осложнений гриппа прямо не зависит ни от длительности заболевания, ни от длительности госпитализации, ни от возраста пациентов. Можно предположить, что наибольшее значение имеют как эффективность проводимой антибактериальной терапии, так и свойства вызвавшего эти поражения возбудителя. К сожалению, мы не располагаем такими данными.

Наряду с традиционной оценкой социального статуса умерших, наличия фоновых заболеваний, своевременности госпитализации и назначения оптимального лечения, существенную роль играет и определение этиологии процесса. К сожалению, в силу ряда объективных и субъективных причин бактериологические исследования легких посмертно проводятся редко, что отчасти может быть объяснено фактом нередкого определения в посевах возбудителей, не играющих роли в этиологии заболевания. Для получения более достоверной информации крайне желательно проведение ПЦР-диагностики, результаты которой должны быть в обязательном порядке сопоставлены с характером морфологических изменений, включая результаты гистобактериоскопических исследований. Проведенные в Иркутске сопоставления морфологических и молекулярно-биологических данных свидетельствуют, что основным возбудителем пневмоний у умерших остается пневмококк. При этом весьма вероятно, что существенное влияние на клинко-морфологические проявления оказывают свойства возбудителя. Многие аспекты этиологии и патогенеза пневмоний нуждаются в дальнейшем комплексном изучении.

## Литература

1. Медико-демографические показатели: Россия, Москва, С-Петербург / О.В. Зайратьянц [и др.]. — М., 2006. — С. 81.
2. Цинзерлинг, В.Д. Патологическая анатомия острых пневмоний разной этиологии / В.Д. Цинзерлинг, А.В. Цинзерлинг. — Л.: Медгиз, 1963. — 175 с.
3. Цинзерлинг, А.В. Острые респираторные инфекции (вопросы патологической анатомии) / А.В. Цинзерлинг. — Л.: Медицина, 1970. — 219 с.
4. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции, патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — 2 изд. — СПб., 2002. — 352 с.
5. Цинзерлинг, В.А. Пневмококковая (крупозная) пневмония: клинко-морфологические особенности / В.А. Цинзерлинг, В.В. Свистунов // Архив патологии. — 2013. — № 3. — С. 22–30.
6. Гладков, С.А. К вопросу о посмертной диагностике гриппа в эпидемический и межэпидемический период / С.А. Гладков [и др.] // Архив патологии. — 2015. — № 2. — С. 22–27.
7. Степаненко, Л.А. Оценка серологического разнообразия штаммов *Streptococcus pneumoniae* среди детей из организованных коллективов города Иркутска / Л.А. Степаненко [и др.] // Известия Иркутского гос. ун-та, серия «Биология. Экология». — 2015. — Т. 14, № 4. — С. 2–8.

## References

1. Zairatjan O. V., Kovaljski G.B., Rybakova M.G. et al. Medico-demographic indicators: Russia, Moscow, S-Petersburg. Moskwa 2006, 81 p (in Russ)
2. Zinserling V.A., Zinserling A.V. Patologicheskaya anatomia ostryh pnevmonij raznoj etiologii Leningrad, "Medgiz", 1963, 175 p (in Russ)
3. Zinserling A.V. Ostrye respiratornye infekcii (voprosy patologicheskoy anatomii). Leningrad, "Medizina", 1970, 219 p. (in Russ)
4. Zinserling A.V., Zinserling V.A. Sovremennye infekcii, patologicheskaya anatomiya i voprosy patogeneza. 2 izd. Sankt-Petersburg, 2002, 352 p. (in Russ)
5. Zinserling V.A., Swistunov V.V. Pnevmonokokkovaja (kрупозная) pnevmonija: kliniko-morfologicheskie osobennosti. Arkhiv patologii, 2013, (3), 22-27
6. Gladkov S.A., Zinserling V.A., Shtro A.A., Zarubajev V.V. K voprosu o posmertnoj diagnostike grippa v epidemicheskij i mezepidemicheskij period. Arkhiv patologii, 2015, (2), 22-27 (in Russ)
7. Stepanenko L.A., Iljina S.V., Bobrova O.I., Dzshioyev Ju.P., Kolbaseeva O.V., Zlobin V.I. Ozenka serologicheskogo raznoobraziya shtammov Streptococcus pneumoniae sredi detej iz organizovannyh kollektivov Irkutsk. Izvestija Irkutskogo gos. Universiteta, serija "Biologia, Ekologija, 2015, T.15, N4, p.2-8 (in Russ)

## Авторский коллектив:

*Цинзерлинг Всеволод Александрович* — профессор медицинского факультета Санкт-Петербургского университета, руководитель центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор, e-mail: zinserling@yandex.ru

*Свистунов Владимир Владимирович* — заведующий кафедрой патологической анатомии Иркутского государственного медицинского университета, к.м.н.

*Макарова Анжелика Евгеньевна* — ассистент кафедры патологической анатомии Иркутского государственного медицинского университета

*Ботвинкин Александр Дмитриевич* — заведующий кафедрой эпидемиологии Иркутского государственного медицинского университета