

ЛЕТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ ГРИППЕ: КЛИНИКО–МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К НЕПОСРЕДСТВЕННЫМ ПРИЧИНАМ СМЕРТИ

А.А. Яковлев^{1,2}, В.А. Цинзерлинг^{1,2,3}, Е.В. Эсауленко⁴

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

²Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Lethal outcomes in influenza: clinic-pathological approach to immediate death causes

A.A. Yakovlev^{1,2}, V.A. Zinserling^{1,2,3}, E.V. Esaulenko⁴

¹Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

²Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

³National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

⁴Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Грипп является одной из самых распространенных инфекций, приводящих к нередким летальным исходам. Непосредственные причины смерти при гриппе анализируются редко.

Материал и методы: проведены клиничко-морфологические сопоставления в 23 наблюдениях с летальным исходом взрослых в 1999 г., 15 – в 2009 г., 31 – в 2016 г. и 10 – в 2017 г.

Результаты: показано, что в 2009 и 2017 гг. наиболее часто летальные исходы были связаны с бактериальной суперинфекцией, как правило, у пожилых людей с тяжелой фоновой патологией. В 2009 и 2016 гг. ведущую роль играл респираторный дистресс-синдром преимущественно у лиц среднего возраста, чаще с ожирением.

Выводы: при циркуляции разных штаммов вируса гриппа типа А заболевание имеет существенные особенности. Летальные исходы могут быть связаны с: 1) тяжелой дыхательной недостаточностью при респираторном дистресс-синдроме; 2) генерализованной вирусной инфекцией; 3) вторичной бактериальной пневмонией; 4) обострением тяжелых соматических заболеваний. Многие аспекты патогенеза нуждаются в комплексном изучении.

Ключевые слова: грипп, летальность, непосредственные причины смерти.

Введение

Грипп представляет собой серьезную проблему глобального общественного здравоохранения, которая вызывает тяжелые заболевания и приводит к летальным исходам, прежде всего в группах населения повышенного риска. По оценочным данным, ежегодные эпидемии сезонного гриппа приводят к 3–5 млн случаев заболевания в тяжелой

Abstract

Influenza is one of the most widespread infections not seldom leading to lethal outcomes. Immediate death causes are analyzed rarely.

Material and methods. We provided clinic-pathological correlations in 23 cases with lethal outcomes in 1999, 15 – in 2009, 31 in 2016 and 10 in 2017.

Results. It was shown that in 2009 and 2017 most frequent lethal outcomes were related to bacterial superinfection in elderly people with severe background pathology. In 2009 and 2016 the leading role played respiratory distress syndrome predominantly in people of middle age, frequently with obesity.

Conclusions: by circulation of different strains of influenza A virus the disease has substantial peculiarities. Lethal outcomes may be related: 1) severe respiratory insufficiency due to respiratory distress syndrome; 2) generalized viral infection; 3) secondary bacterial pneumonia; 4) aggravation of severe somatic diseases. Many aspects of pathogenesis need complex study.

Key words: influenza, lethality, immediate death causes.

форме и 250 000 – 500 000 случаев смерти во всем мире [1]. В сезоны эпидемического подъема заболеваемости в мире в среднем поражается 5 – 10% взрослого и 20 – 30% детского населения [2]. Грипп также является причиной так называемой «дополнительной смертности» в период подъема эпидемической заболеваемости, связанной с пневмониями, инсультами и инфарктами [3].

Пандемии? хотя случаются крайне редко, имеют наиболее тяжелые медицинские и социальные последствия, сопровождаясь повышенной заболеваемостью (в 3–4 раза больше в сравнении с текущими эпидемиями), повышенной частотой тяжелых и осложненных форм инфекции и увеличенной в 5–10 раз смертностью [4].

Вопрос о достоверности статистических данных, касающихся летальности и смертности от гриппа, также не является окончательно решенным. В настоящее время при определении летальности от гриппа используют данные медицинских свидетельств о смерти, учитывая только лабораторно подтвержденные случаи, что не является оптимальным.

До настоящего времени многие вопросы патогенеза и патоморфологии гриппа изучены недостаточно.

Известно, что на организм человека вирус гриппа оказывает ряд патогенетических воздействий. Основные из них – цитопатическое, вазопатическое, иммунодепрессивное [5]:

1. Цитопатическое (цитолитическое) действие вируса на эпителий, прежде всего бронхов, трахеи и альвеол, эндотелий сосудов, а также нейроэпителий, клетки трофобласта, вызывая их альтерацию, некроз, десквамацию.

2. Вазопатическое (вазопаралитическое) действие приводит к полнокровию, стазам, плазмо- и геморрагиям.

3. Иммунодепрессивное действие вируса проявляется в угнетении активности нейтрофилов (подавление фагоцитоза), моноцитарных фагоцитов (подавление хемотаксиса и фагоцитоза), к дисфункции иммунной системы (развитие аллергии, появление патогенных иммунных комплексов).

К настоящему времени у нас появились основания говорить и о цитопролиферативном действии, по крайней мере некоторых штаммов вируса гриппа [6].

Следует отметить, что существуют два основных варианта развития заболевания в зависимости от механизма инфицирования.

Один из них более характерен для тяжелого течения заболевания в эпидемический период. Мелкодисперсная аэрозоль выдыхаемого воздуха, содержащая вирус, образуется при сильном чихании и кашле больного, в силу биофизических закономерностей проникает непосредственно в респираторные отделы легких. Вирус проникает в клетки альвеолярного эпителия и макрофаги, реплицируясь в них при минимальной реакции со стороны нейтрофильных лейкоцитов, что сопровождается цитокиновым штормом и может рассматриваться как неспецифическая системная воспалительная реакция. Клиническими эквивалентами ее являются лихорадка, недомогание, головная боль, ло-

мота в суставах и др. при отсутствии катаральных явлений, которые присоединяются через 2–3 дня и являются следствием гематогенного или контактного распространения вируса гриппа на эпителий вышележащих респираторных путей [5]. Принципиально возможна, особенно у детей раннего возраста и ослабленных лиц, более массивная гематогенная генерализация процесса с поражением других органов, прежде всего мягких мозговых оболочек и хориоидальных сплетений [7].

Второй вариант имеет место в случае формирования при катаральных явлениях у больного более крупных содержащих вирус капель жидкости, адсорбция которых происходит на слизистой оболочке носа, гортани, трахеи. Следствием проникновения вируса в клетки мерцательного эпителия и размножения в них является развитие катарального воспаления с соответствующей клинической симптоматикой ринита, ларингита, трахеита. При этом общее состояние пациента может быть изменено лишь незначительно. Возможно распространение вируса на нижележащие отделы дыхательной системы, что ведет к появлению соответствующей клинической симптоматики [5].

В период пандемического подъема заболеваемости гриппом в сезон 2009–2010 гг. во всем мире отмечен третий вариант течения, характеризующийся резким преобладанием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Наиболее частым отягчающим обстоятельством явилось ожирение (индекс массы тела более 40) [8–10]. Ожирение неблагоприятно сказывается на функции внешнего дыхания, способствует возникновению легочной гипертензии, а также сопровождается нарушениями функции иммунной системы, что, в частности, проявляется неполноценным неспецифическим противовирусным иммунным ответом с минимальной индукцией α -, β -интерферона, сниженной функцией НК-клеток, макрофагов и задержкой выработки провоспалительных цитокинов [9]. У пациентов с ожирением, а также у беременных при тяжелом течении гриппа наиболее вероятно развитие быстро прогрессирующего острого повреждения легких/ОРДС [10].

ОРДС при гриппе, наряду с тяжелой гипоксемией, может сопровождаться развитием инфекционно-токсического шока и острой почечной недостаточности. ОРДС при гриппе обычно начинается через 4–5 дней от начала заболевания и быстро прогрессирует: большинству пациентов требуется ИВЛ на этапе госпитализации или в первые 24 ч. Танатологическая значимость ОРДС в период пандемии 2009–2010 гг. составила 49–72%, в то время как бактериальной коинфекции – 26–33,3% [11].

Роль вируса гриппа в танатогенезе заболевания не всегда однозначна, что особенно актуально для умерших с комбинированными заболеваниями.

В период эпидемий гриппа происходит увеличение числа летальных исходов от ишемической болезни сердца [12] и пневмоний [13].

Цель исследования — провести клинико-морфологический анализ непосредственных причин смерти при гриппе в различные годы.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный клинико-морфологический анализ 23 умерших от гриппа в 1999 г. Этиологический диагноз в тот период времени ставился по клинико-эпидемиологическим, морфологическим данным. Результаты иммунофлюоресцентного и серологического исследований позволяли в подавляющем большинстве случаев говорить о гриппе H3N2, в отдельных наблюдениях не исключалась смешанная гриппозная инфекция.

Кроме того, проведен ретроспективный анализ 43 медицинских карт стационарного больного и протоколов патолого-анатомического вскрытия пациентов, поступивших в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина в 2009—2017 гг. Форму тяжести заболевания оценивали на основании общепринятых критериев с учётом выраженности синдромов интоксикации и катарально-респираторного.

В 2017 г. в анализ включены 7 наблюдений Бюро судебно-медицинской экспертизы.

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 A(H1N1)pdm09, а в части случаев и H3N2 и B. В анализ также включено 4 наблюдения, в которых грипп был верифицирован, но в результате клинико-морфологического анализа был отнесен в разряд сопутствующих заболеваний.

Морфологические исследования проводились в соответствии с общепринятыми методиками. Во всех случаях был проведен пересмотр микроскопических препаратов легких и других органов, что позволило полуколичественно оценить значимость различных механизмов танатогенеза.

Результаты и обсуждение

В 1999 г. в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина от гриппа умерло 23 человека, приблизительно равное число мужчин и женщин (10 и 13 соответственно) в возрастном интервале от 15 до 88 лет (средний возраст 60,65). Следует отметить, что у четверых молодых людей заболевание протекало на фоне тяжелой фоновой патологии (в 15 лет — умственная отсталость, в 17 — наркомания, в 28 — роды с кесаревым сечением на фоне гепатита, в 34 — болезнь Дауна). Средний

койко-день составил 3,35, в том числе в 4 наблюдениях имело место досуточное пребывание. Койко-день свыше 3 суток (от 5 до 14) имел место только у 6 умерших. У подавляющего большинства ($n = 15$) имели место разные проявления ишемической болезни сердца. Кроме того, в трех наблюдениях в ПАД фигурировал хронический гепатит (как верифицированный, так и неверифицированный), в 2 — алкоголизм и в 1 — прогрессирующий туберкулез легких. В качестве непосредственной причины смерти в 20 случаях была установлена бактериальная бронхопневмония. Несмотря на то, что во всех случаях проводилось посмертное бактериологическое исследование, достоверно судить об этиологии пневмоний не представляется возможным. В 2 случаях в качестве основной причины смерти выявлены мозговая кома и энцефалит, в 1 — острая сердечно-сосудистая недостаточность без точной расшифровки ее механизмов. Кроме того, в качестве дополнительных существенных танатологических факторов в 2 наблюдениях были выделены миокардиты и в 1 — энцефалит.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что в 1999 г. при значительном числе летальных исходов у взрослых, преимущественно связанных с гриппом H3N2, доминировали лица пожилого и старческого возраста, у всех умерших имела место тяжелая фоновая патология. Чаще всего смерть была связана с наслойкой тяжелой бактериальной пневмонии при позднем поступлении, хотя в отдельных наблюдениях нельзя исключить и генерализацию гриппозной инфекции.

В 2009 г. в Санкт-Петербурге было официально зарегистрировано 30 летальных исходов от гриппа, произошедших в 11 стационарах города. В рамках ОМОИС и ЦИП было детально проанализировано большинство из них. Пересмотр микроскопических препаратов позволил прийти к выводу, что характер структурных изменений, несмотря на определенные различия в описаниях патолого-анатомов разных учреждений, был практически идентичным во всех наблюдениях. Во всех случаях диагноз базировался строго на результатах ПЦР. Проведенный в тот период времени анализ позволил предположить, что истинное число летальных исходов от пандемического гриппа в Санкт-Петербурге было большим [4]. В рамках настоящего исследования в анализ включено 15 наблюдений (7 женщин и 8 мужчин, умерших в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в возрасте от 25 до 64 лет (средний возраст составил 40,4). Длительность заболевания составила от 2 до 35 суток (в среднем 14,4). У всех умерших имелось сочетание активно текущего вирусного поражения и острой фазы РДС, у 6 человек, кроме того, — и умеренно выраженная бактериальная наслойка. Большинство имели повышенную массу тела.

Таким образом, наши данные по летальным исходам от гриппа типа А/Н1N1 pand.09 в 2009 г., произошедшие в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина, полностью совпадают с хорошо известными из литературы [5]. Летальные исходы происходили преимущественно у лиц среднего возраста без выраженной фоновой патологии (за исключением ожирения). Ведущее значение в танатогенезе имели длительно (до 1 месяца) сохранявшие свою активность поражения, ассоциированные с вирусом гриппа и развитием РДС. Реальное значение вторичных бактериальных поражений было минимальным.

В 2016 г. патологоанатомами Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина был вскрыт 31 умерший с основным клиническим и патолого-анатомическим диагнозом грипп типа А/Н1N1 pand.09, в том числе 20 мужчин и 11 женщин в возрасте от 21 до 80 лет. Средний возраст составил 57,1 года. Длительность заболевания от 5 до 7 суток отмечена в 4 наблюдениях, от 8 до 14 сут — в 25 и свыше 14 сут — в 11. В одном наблюдении с вероятным внутрибольничным заражением в другом стационаре установить длительность заболевания не представилось возможным. Досуточно умерли 2 пациента, в срок от 1 — 3 суток — 5, от 4 до 7 сут — 11 и от 8 до 14 сут — 10, свыше 14 сут — 3. В качестве фоновых состояний наиболее часто отмечено ожирение различной степени — 26, сахарный диабет — 6, выраженные проявления ИБС — 5, ВИЧ — 2, хронический гепатит — 4, последствия ОНМК — 2. В единичных случаях имели место и многочисленные другие заболевания. Проявления РДС, которые мы оценивали прежде всего по выраженности гиалиновых мембран в острой фазе, выявлены в 5 наблюдениях, еще в 5 явления карнификации позволили судить о поздних стадиях РДС. В подавляющем большинстве случаев ($n = 26$) отмечены значительные вирус-ассоциированные изменения клеток респираторного эпителия и альвеолярных макрофагов. При этом значительная танатогенетическая роль бактериальной пневмонии отмечена лишь в 8 наблюдениях. Из других выявленных на вскрытии осложнений наиболее значимыми представляются тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии ($n = 4$), псевдомембранозный колит ($n = 3$) и лейкопения ($n = 2$).

В 4 наблюдениях (при неточно доказанной гриппозной этиологии заболевания) основной диагноз был сформулирован как вирусно-бактериальная пневмония. В 2 случаях при шифровке было отдано предпочтение ВИЧ-инфекции и по 1 — хроническому вирусному гепатиту С (с Н3N2 в сопутствующем), рассеянному склерозу и миеломе Бенс-Джонса и тромбоцитопении неясного генеза.

Таким образом, при сохранении ведущей роли того же возбудителя, что и в 2009 г., в клиничко-

морфологических проявлениях заболевания и непосредственных причинах летальных исходов при сохранении ряда прежних черт произошли и значимые изменения. Средний возраст умерших существенно возрос и стал значительно более выраженным спектр фоновых заболеваний, среди которых, однако, свою лидирующую роль сохраняет ожирение. Существенно снизилась роль в танатогенезе РДС, который в половине случаев был выявлен в хронической фазе. Весьма значимыми оказались гистологические признаки вирусной активности, сохранявшиеся, как и в 2009 г., и на поздних сроках заболевания. Ведущее танатологическое значение бактериальной наслойки установлено лишь в небольшом числе наблюдений, без строгой зависимости от длительности заболевания и госпитализации. Можно полагать, что это связано с эффективностью проводившейся антибактериальной терапией пневмонии. Вместе с тем, у нас по-прежнему нет достоверных данных об этиологии пневмоний. Существующий порядок кодирования первоначальных причин летальных исходов не исключает влияния на «отчетный показатель» и субъективных факторов. Наши данные подтверждают и неблагоприятное влияние гриппа на течение других заболеваний, что в статистике никак не учитывается. Среди встретившихся осложнений особое внимание привлекают случаи тромбэмболии мелких ветвей легочной артерии и лейкопении, нельзя исключить роль в их генезе вируса гриппа.

В 2017 г. было проанализировано 10 летальных исходов, связанных с вернувшимся гриппом Н3N2, в том числе у 3 мужчин и 7 женщин в возрасте от 39 лет до 91 года.

В одном наблюдении при характерных для гриппа клинических и макроскопических данных верифицировать диагноз по вирусологическим и гистологическим данным не представилось возможным.

В мировой и отечественной литературе летальные исходы при гриппе обсуждаются достаточно широко. Однако наибольший интерес исследователей привлекают прежде всего такие важнейшие проблемы, как эпидемиологические и клинические аспекты, вакцинопрофилактика, эффективность различных противовирусных препаратов, оптимизация методов интенсивной терапии. О значении морфологического исследования в диагностике гриппа, в том числе у умерших, в современных обзорах даже не упоминается [14]. Вместе с тем, характерные для гриппа структурные изменения были описаны в рамках ленинградской/петербургской школы патологоанатомов как в отечественной, так и в зарубежной литературе уже давно [15, 16]. Более современные данные также представлены в авторитетных изданиях [17]. К сожалению, многие

вопросы освещаются даже в специальной литературе недостаточно. К ним относятся истинная частота гриппа как основного и важнейшего фонового заболевания, причины особо тяжелого течения заболевания в группах риска, конкретные механизмы развития РДС у пациентов с метаболическим синдромом именно при пандемическом гриппе в начале циркуляции штамма, точные данные по тропности различных штаммов к разным клеткам и тканям организма. Минимальна информация, касающаяся возможной ассоциации вирусов гриппа между собой, с другими вирусами и представителями иных классов микроорганизмов. Мы практически не располагаем достоверными данными об этиологии, свойствах, механизмах формирования вторичной бактериальной наслойки. Успех в борьбе с гриппом без изучения этих аспектов невозможен и требует комплексных исследований [18] с обязательным анализом структурных изменений. Без анализа результатов гистологического исследования невозможно и полноценный клинико-анатомический разбор отдельных наблюдений. К сожалению, подготовка большинства патологоанатомов общей сети в области гриппа недостаточна, и для научно-практических целей, как правило, требуется пересмотр микропрепаратов специалистом по инфекционной патологии. Нельзя не отметить, что даже при самом тщательном клинико-морфологическом анализе отдельные наблюдения остаются не вполне ясными.

Заключение

В различные эпидемические и межэпидемические периоды при циркуляции разных штаммов вируса гриппа типа А заболевание имеет существенные клинические и морфологические особенности. Летальные исходы при гриппе могут быть обусловлены различными причинами: 1) тяжелой дыхательной недостаточностью при респираторном дистресс-синдроме; 2) генерализованной вирусной инфекцией с поражением головного мозга; 3) тяжелой вторичной бактериальной пневмонией; 4) обострением тяжелых соматических заболеваний. Случаи летальных исходов при гриппе и пневмониях должны подвергаться тщательному клинико-морфологическому анализу с учетом результатов прижизненных и посмертных вирусологических и углубленного гистологического исследований легких, головного мозга и важнейших внутренних органов. Многие аспекты патогенеза тяжелого гриппа нуждаются в комплексном изучении.

Литература

1. ВОЗ. Информационный бюллетень Грипп Ноябрь 2016 г. — <http://www.portal.pmnch.org/mediacentre/factsheets/fs211/ru/>.
2. WHO position paper on influenza vaccines, November 2012. — http://www.who.int/immunization/position_papers/PP_influenza_november2012_presentation.pdf?ua=1

3. Смородинцева, Е.А. Влияние эпидемий гриппа на смертность взрослого населения от соматических болезней на модели Санкт-Петербурга : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Смородинцева. — СПб., 2009. — 18 с.

4. Яковлев, А.А. Три эпидемических сезона гриппа 2009–2013 годов / А.А. Яковлев [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2014. — № 2. — С. 33–39.

5. Руководство для врачей : Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение профилактика / под ред. О.И. Киселева, Л.М. Цыбалова, В.И. Покровского. — М: ООО «Издательство Медицинское информационное агентство», 2012.

6. Цинзерлинг, В.А. Патогенетические аспекты гриппа в период эпидемии, вызванной вирусом H1N1v в 2009-2010гг по аутопсии / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Архив патологии. — 2011. — № 6. — С. 21–25.

7. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — М.: Сотис, 2002. — 346 с.

8. Гладков, С.А. Клинико-морфологические сопоставления в случаях летальных исходов при гриппе в 2009-11 гг. / С.А. Гладков [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — № 4. — С. 55–61.

9. Karlsson E. A., Marcelin G., Webby R. J., Schultz-Cherry S.. Review on the impact of pregnancy and obesity on influenza virus infection. *Influenza Other Respir Viruses.* — 2012, 6(6): 449-60.

10. McCallister J. W. Adkins E. J., O'Brien J. M. Jr Obesity and acute lung injury *Clin. Chest. Med.* 2009. 30, (3): 495–508.

11. Цинзерлинг, В.А. Анализ летальных исходов при гриппе А/H1N1pdm09 в эпидемический сезон 2015 – 2016 гг. / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Инфекционные болезни. — 2016. — Т. 14, № 4. — С. 81–84.

12. Macintyre C.R., Mahimbo A., Moa A.M., Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction *Heart*, 2016.. 102(24):1953-1956

13. Morens D. M., Taubenburger J. K., Fauci A. S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness *J. Infect. Dis.* — 2008, 198: 962–970.

14. Vemula SV, Zhao J, Liu J et al Current approaches for diagnosis of influenza virus infections in humans. *Viruses* 2016, 8(4):96 doi 10.3390/v8040096

15. Zinserling A.V. Peculiarities of lesions in viral and mycoplasma infections of the respiratory tract. *Virchows Arch., Abt A Path Anat.*, 1972, 356: 259-273

16. Цинзерлинг, А.В. Этиология и патологическая анатомия острых респираторных инфекций / А.В. Цинзерлинг. — Л.: «Медицина», 1977. — 160 с.

17. Zinserling V.A., Dedov V.A. Chapter "Influenza" In: *Springer Encyclopedia of Pathology, Infectious Disease and Parasites*, 2016: 179-182

18. Малышев, Н.А. Рекомендации по диагностике и лечению гриппа у взрослых больных (с моделями пациентов) / Н.А. Малышев [и др.] // Современная медицина. — 2015. — № 5. — С. 2–56.

References

1. WHO. Informazionnyj bulletenj Gripp November 2016 g. <http://www.portal.pmnch.org/mediacentre/factsheets/fs211/ru/>. (Rus)
2. WHO position paper on influenza vaccines, November 2012 http://www.who.int/immunization/position_papers/PP_influenza_november2012_presentation.pdf?ua=1
3. Smorodinzeva E. A. Vlijanije epidemij grippa na smertnostj vsroslogo naselenija ot somaticheskikh boleznej na modeli Sankt-Peterburga : avroref. Dis. Cand. Med. Nauk SPb, 2009. — 18 p. (Rus).

4. Yakovlev A.A., Kotlyarova SW.I., Musatov V.B et al. Tri epidemicheskikh sezona gripa 2009-2013 ys. Epidemiologiya i infeczionnye bolezni 2014 (2): 33-39 (Rus).
5. Rukovodstvo dlja vrachej : Gripp: epidemiologija, diagnostika, lechenije, profilaktika/ eds O.I. Kiselev, L.M.Zybalova, V.I.Pokrovskij, M: ООО «Izdatelstvo medizinskoje informacionoje agenstwo» 2012, (Rus).
6. Zinserling V.A., Vorobjev S.L., Zarubaev V.V. et al. Patogeneticheskie aspekty gripa v period epidemii, vysvannoj virusom H1N1v v 2009-2010ys po autopsii Archiv patologii, 2011, (6):21-25. (Rus).
7. Zinserling A.V., Zinserling V.A. Sovremennye infekcii: patologicheskaja anatomija I voprosy patogeneza. Rukovodstvo, . 2 izd.ispr. i dopoln.. "Sotis",2002, 346 p. (Rus).
8. Gladkov S.A., Grigorjeva I.V., Dedov V.A. et al. Kliniko-morfologicheskie sopostavlenija v sluchajah letal'nyh ishodov pri gripe v 2009-11 yy. Zurnal infektologii, 2011, (4):55-61 (Rus).
9. Karlsson E. A., Marcelin G., Webby R. J., Schultz-Cherry S.. Review on the impact of pregnancy and obesity on influenza virus infection. Influenza Other Respir Viruses. 2012, 6, (6): 449-60.
10. McCallister J. W. Adkins E. J., O'Brien J. M. Jr Obesity and acute lung injury Clin. Chest. Med. 2009,30(3):495 – 508.
11. Zinserling V.A., Vasiljeva M.V. Esaulenko E.V. et al. Analiz letal'nyh ishodov pri gripe A/H1N1pdm09 v epidemicheskom sezon 2015 – 2016 ys. Infeczionnye Bolezni, 2016, 14(4):81-84(Rus).
12. Macintyre C.R., Mahimbo A., Moa A.M., Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction Heart, 2016.. 102(24):1953-1956
13. Morens D. M., Taubenburger J. K., Fauci A. S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness J. Infect. Dis. – 2008, 198:962 – 970.
14. Vemula SV, Zhao J, Liu J et al/ Current approaches for diagnosis of influenza virus infections in humans. Viruses 2016, 8 (4):96 doi 10.3390/v8040096
15. Zinserling A.V. Peculiarities of lesions in viral and mycoplasma infections of the respiratory tract. Virchows Arch., Abt A Path Anat., 1972, 356: 259-273
16. Zinserling A.V. Etiologija I patologicheskaja anatomija ostryh respiratornyh infekcij «Medicina», L., 1977, 160 p (Rus).
17. Zinserling V.A., Dedov V.A. Chapter "Influenza" In: Springer Encyclopedia of Pathology, Infectious Disease and Parasites, 2016: 179-182
18. Malyshev N.A., Esaulenko E.V., Yakovlev A.A, et al. Rekomendacii po diagnostike I lecheniju gripa u vzroslyh bol'nyh (s modeljami pazientov). Sovremennaja medizina. 2015. (S): 2-56(Rus).

Авторский коллектив:

Яковлев Алексей Авенурович — заведующий кафедрой инфекционных болезней Санкт-Петербургского государственного университета, главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор

Цинзерлинг Всеволод Александрович — профессор кафедры патологии Санкт-Петербургского государственного университета, руководитель центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, заведующий отделом патоморфологии Центра доклинических и трансляционных исследований Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921- 320-34-42, e-mail: zinserling@yandex.ru .

Есауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)233-20-92, e-mail: infection-gpmu@mail.ru