

## КЛИНИКО–МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ В СЛУЧАЯХ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ ГРИППЕ В 2009–2011 ГГ.

С.А. Гладков<sup>1,2</sup>, И.В. Григорьева<sup>3,4</sup>, В.А. Дедов<sup>2</sup>, Е.В. Эсауленко<sup>3,4</sup>, В.А. Цинзерлинг<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> Архангельская областная клиническая больница, Архангельск

<sup>2</sup> Медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> НИИ гриппа, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

<sup>5</sup> Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

### Clinicopathologic analysis of lethal influenza cases in 2009–2011

S.A. Gladkov<sup>1,2</sup>, I.V. Grigorieva<sup>3,4</sup>, V.A. Dedov<sup>2</sup>, E.V. Esaulenko<sup>3,4</sup>, V.A. Zinserling<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> Clinical Hospital of Arkhangelsk Region, Arkhangelsk;

<sup>2</sup> Medical Department of Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg;

<sup>3</sup> State Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg;

<sup>4</sup> Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg;

<sup>5</sup> North-West Medical University of I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

**Резюме.** Проведен клинико-морфологический анализ у 33 умерших от гриппа, преимущественно H1N1 Калифорния, в ряде регионов Северо-Запада России. Выделено пять вариантов структурных изменений легких: 1) массивный серозно-геморрагический отек (9 % наблюдений); 2) серозно-десквамативная вирусная пневмония (6 %); 3) вирусная пневмония с выраженными чертами острой фазы диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) (18 %); 4) вирусная пневмония с преобладающими регенераторными и гиперпластическими изменениями (27 %); 5) вирусно-бактериальная пневмония (36 %). Дана морфологическая характеристика двух типов вирусиндуцированных цитопатических изменений («гриппозных» клеток 1 и 2 типа).

**Ключевые слова:** грипп, летальные исходы, клинико-морфологические сопоставления.

Грипп – острая вирусная инфекция, передающаяся воздушно-капельным путём, характеризуется острым началом, интоксикацией, лихорадкой и поражением респираторного тракта. По частоте и количеству случаев грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают первое место среди инфекционных заболеваний [2, 3, 10]. Заболеваемость гриппом до настоящего времени не имеет тенденции к снижению. Это обусловлено широкой распространенностью, необыкновенной приспособляемостью и быстрой изменчивостью возбудителя, прежде всего гриппа А, с тенденцией к формированию более вирулентных штаммов. Ежегодно в мире гриппом и ОРВИ заболевают до 500 млн человек, в 3–5 млн случаев инфекция протекает в тяжелой форме с сотнями тысяч летальных исходов [6, 7]. Экономический ущерб, причиняемый гриппом и

**Abstract.** The authors conducted clinicopathologic analysis of 33 cases of lethal influenza caused mainly by influenza virus H1N1/California in northwest regions of Russia. Five types of structural changes in lungs were outlined: 1) massive serous-hemorrhagic edema (9 % of studied cases); 2) serous and desquamative viral pneumonia (6 %); 3) viral pneumonia with acute phase of diffuse alveolar damage (DAD) (18 %); 4) viral pneumonia with prevalence of regenerative and hyperplastic changes (27 %); 5) mixed viral and bacterial pneumonia (36 %). The authors also made morphological description of two types of virus-induced cytopathic changes (two types of «influenza»-cells).

**Key words:** influenza, lethal cases, clinicopathologic analysis.

ОРВИ в Российской Федерации, ежегодно составляет 86% от экономических потерь, наносимых инфекционными заболеваниями [5]. Актуальность проблемы особенно наглядно была подтверждена во время последней пандемии (2009–2010 гг.), показавшей, какую опасность представляет данная инфекция для здоровья и жизни людей любого возраста [13].

Патологическая анатомия гриппа при различных пандемиях достаточно подробно описана в большом числе статей и руководств. [1, 4, 8, 9, 11–15, 17, 19, 20]. Однако значительное количество принципиально важных вопросов остается неясным. Так, в последнее время никем не проводился детальный анализ непосредственных причин смерти при гриппе, не анализировались особенности структурных изменений в зависимости от серотипа вируса, отсутствуют сведения о влиянии

Таблица 1

## Распределение пациентов по возрасту и полу

Возрастные группы, лет	n	%	мужчины		женщины	
			n	% в группе	n	% в группе
До 25	7	21,2	2	28,6	5	71,4
26–35	10	30,3	7	70	3	30
36–45	8	24,2	4	50	4	50
46–55	7	21,2	5	71,4	2	28,6
Старше 56	1	3	0	0	1	100

этиотропного лечения на характер вирусобусловленных структурных изменений у умерших, спорными остаются вопросы развития внелегочных поражений, отсутствует дифференцированный подход при анализе морфологических изменений.

**Цель исследования** — изучение и клинкоморфологический анализ летальных случаев гриппа в период 2009–2011 гг.

**Материалы и методы**

В исследование были включены 33 умерших в стационарах Ленинградской и Архангельской областей в период пандемии 2009–2010 гг. (28) и г. Архангельска в период эпидемии 2011 г. (5), у которых грипп рассматривался в качестве основного заболевания. В 30 случаях прижизненно в нозофарингеальных образцах или посмертно в тканях методом полимеразной цепной реакции был обнаружен антиген вируса гриппа (в 28 случаях — A/H<sub>1sw</sub>N<sub>1</sub>, в одном случае — A/H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>, в одном случае выявлен антиген как «свиного», так и «сезонного» гриппа A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>). В 3 случаях лабораторного подтверждения не имелось.

Были проанализированы истории болезни, протоколы патолого-анатомических вскрытий и изучены гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином. Анализировали возраст, пол, сроки от начала заболевания до госпитализации и до наступления летального исхода, тяжесть при поступлении и тяжесть течения заболевания, преморбидный фон, характер проводимой терапии, ведущий механизм смерти. Во всех наблюдениях были оценены микроскопические изменения в нижних дыхательных путях, легких и сердце, а также в головном мозге с целью выявить вероятно связанные непосредственно с действием вируса гриппа, и с сопоставлением этих изменений с клиническими данными. При этом в легких определяли наличие гиалиновых мембран в альвеолах, внутриальвеолярного фибрина и отека, грануляционной ткани и фиброза, эритроцитов и сидерофагов, интерстициального воспаления, цитотоксического эффекта в клетках альвеолярного эпителия, инфаркта легких, микротромбов в ветвях легочных артерий и вен, нейтрофилов и макрофагов в альвеолах, гиперплазии и десквамации бронхиального и альвеолярного эпителия, коллапса альвеол. Особое внимание уделялось анализу вида клеток, которые мы рассматривали как характерные для гриппа.

**Результаты и обсуждение**

Среди умерших были 18 мужчин и 15 женщин в возрасте от 19 до 59 (в среднем — 36,2±9) лет. По условным возрастным группам и полу они распределились следующим образом (табл. 1)

Как видно из таблицы 1, в возрастной группе до 25 лет отмечалось преобладание женщин, с 46 до 55 лет наблюдалась обратная пропорция, а в интервале 36–45 лет число тех и других было одинаковым. Средний возраст женщин составил 33 года, мужчин — 37 лет.

Продолжительность заболевания составила в среднем 15,3±5,8 (от 3 до 37) суток, длительность пребывания в стационаре — 9,5±4,6 (от 2 до 30) койко-дней. Госпитализация больных была произведена в среднем на 6-е сутки заболевания ± 2,2 дня (от 1 до 15). Позднее 6 суток в стационар поступило 17 пациентов (51,5%). До госпитализации 20 (64,5%) больных не обращались за медицинской помощью, 9 (29%) находились на амбулаторном лечении в среднем 4,8±3 (от 2 до 14) дней, двое больных заболели, находясь в стационаре по поводу другого заболевания.

Клинически у всех больных имели место повышение температуры тела до 38–40 °С с ознобом, общая слабость, кашель, явления ринита, боли и воспалительные изменения в горле, головные боли, мышечные и суставные боли, слезотечение, в единичных наблюдениях наблюдались рвота и диарея. Состояние всех больных при поступлении расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена выраженной интоксикацией и прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

Большинство больных (85%) имели сопутствующие заболевания, многие из которых, учитывая частую повторяемость, можно расценивать как неблагоприятный фон (табл. 2).

В группах до 25 лет и после 46 лет фоновые состояния имелись у всех больных. В возрастной группе до 25 лет наблюдались все случаи беременности (4 из 5 женщин в этой группе), а также ожирение; в старшей — все случаи ИБС в сочетании с другой патологией. Половых различий (за исключением беременности) во встречаемости фоновых заболеваний не отмечено.

Таблица 2

## Сопутствующие (фоновые) заболевания

Ожирение 2–3 степени, %	48
Артериальная гипертензия, %	33
Сочетание артериальной гипертензии и ожирения, %	24
Хроническая алкогольная интоксикация, %	18
Хронический бронхит, %	15
Беременность, III триместр, %	12
Хроническая ишемическая болезнь сердца, %	9
Хронический вирусный гепатит, %	6
Апластическая анемия, %	3
ВИЧ-инфекция, %	3
Нет, %	15

В стационаре 97% больных (кроме 1 умершего в приемном отделении) проводилась массивная антибактериальная терапия с использованием цефалоспоринов III пок., карбопенемов. Противовирусную терапию препаратом «Тамифлю» получали только на госпитальном этапе 14 больных (42,4%), поступивших, в основном, на поздних сроках заболевания, лишь двум пациентам специфическое противовирусное лечение начато в первые 2 суток от начала заболевания. Все пациенты находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии с применением ИВЛ.

**Микроскопические изменения.** В нижних дыхательных путях постоянно наблюдались и сочетались десквамация и пролиферация эпителия с сохранением 1–2 рядов базальных клеток. В других участках формировались многоядные пласты полиморфных эпителиальных клеток со светлыми ядрами, отдаленно напоминающих переходный эпителий. В 2 случаях имелась плоскоклеточная метаплазия некоторых участков эпителия трахеи. В собственной пластинке слизистой наблюдалась лимфоидная инфильтрация различной выраженности и резко выраженное полнокровие паретически расширенных сосудов (по типу ангиоматоза), в 3 случаях имелся глубокий некроз слизистой, связанный с подтвержденной бактериальной и грибковой инфекцией.

Изменения в легких не были однородными, представилось возможным условно разделить все случаи на 5 групп:

1. Массивный серозно-геморрагический отек — 3 случая (9%), продолжительность заболевания от 8 до 10 дней);

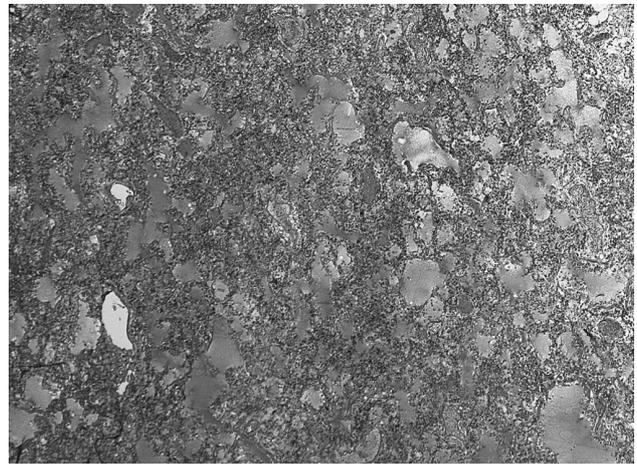
2. Серозно-десквамативная вирусная пневмония — 2 случая (6%), продолжительность заболевания 13 и 17 дней.

3. Вирусная пневмония с выраженными чертами острой фазы диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) — 6 случаев (18%), продолжительность заболевания от 5 до 22 (в среднем  $11,7 \pm 3,9$ ) дней (рис. 1).

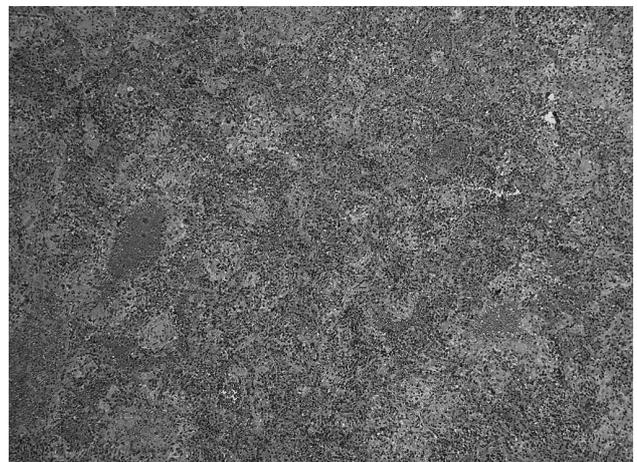
4. Вирусная пневмония с преобладающими регенераторными и гиперпластическими изменениями — 9 случаев (27%) продолжительность заболевания от 15 до 28 (в среднем  $19,4 \pm 2,9$ ) дней.

5. Вирусно-бактериальная пневмония — 12 случаев (36%) в 3 вариантах по 4 случая каждого: абсцедирующая пневмония, крупноочаговая гнойная бронхопневмония, мелкоочаговая бронхопневмония с продолжительностью заболевания от 7 до 16 суток (рис. 2).

В 1-й группе имелось выраженное полнокровие и значительное преобладание серозно-



**Рис. 1.** Вирусная пневмония с выраженными чертами острой фазы диффузного альвеолярного повреждения (ДАП), окраска гематоксилином-эозином, увеличение  $\times 125$



**Рис. 2.** Вирусно-бактериальная пневмония, окраска гематоксилином-эозином, увеличение  $\times 125$

геморрагической жидкости в альвеолах, местами с тенденцией к формированию гиалиновых мембран при вариабельном количестве слущенных клеток.

Во 2-й группе наблюдалось умеренное полнокровие, дистелектазы отсутствовали, альвеолы были диффузно заполнены рыхлым содержимым, состоящим в основном из макрофагов и альвеолоцитов, с минимальной примесью нейтрофилов, а также из отёчной жидкости, нитей фибрина.

В 3-й группе преобладали дистелектазы и множественные гиалиновые мембраны вдоль стенок альвеол, отмечалось значительное количество мегакариоцитов в капиллярах.

В 4-й группе отмечалось значительное утолщение стенок альвеол за счет грануляционной и фиброзной ткани, врастающей в альвеолы, с организацией их фибринозно-геморрагического содержимого, в т.ч. гиалиновых мембран, а также регенерация и гиперплазия альвеолярного эпителия в виде цепочек и иногда — клубочков.

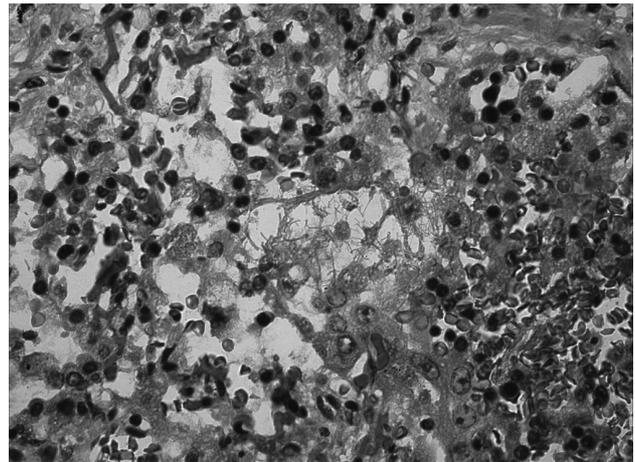
5-я группа была очень разнородной, в ней наблюдались черты всех вышеперечисленных изменений, кроме массивного серозно-геморрагического отека: во всех случаях имелась также серозно-десквамативная пневмония, в пяти — с чертами организации, в двух — с чертами диффузного альвеолярного повреждения. В просвете альвеол преобладали нейтрофильные лейкоциты, поражения варьировали от мелкоочаговых до сливных, вплоть до абсцедирования. Во всех случаях отмечался слизисто-гнойный бронхит. Выраженная бактериальная наслойка (абсцедирующая пневмония или крупноочаговая гнойная бронхопневмония) наблюдалась у 7 умерших не ранее 16 суток от начала гриппозной инфекции (за исключением 1 больного со стремительным развитием генерализованной пневмококковой инфекции). Для всех этих случаев было характерно отсутствие признаков диффузного альвеолярного повреждения; мелкоочаговые бактериальные поражения, напротив, наблюдалась у умерших с продолжительностью заболевания от 7 до 12 суток, в 2 случаях имелось сочетание с диффузным повреждением альвеол.

Наконец, изменения в легких одного больного с выраженной панцитопенией (фоновое состояние — апластическая анемия) не представилось возможным отнести ни к одной из групп: у него имелись выраженные расстройства кровообращения без четких признаков пневмонии или отека.

В 16 случаях (48,5%) без четкой зависимости от длительности заболевания и изменений в легких выявлены тромбы в сосудах мелкого и среднего калибра. Инфаркты выявлены в 5 случаях из 16. В 87% наблюдений имелись внутриальвеолярные кровоизлияния, количество сидерофагов обычно коррелировало с интенсивностью кровоизлияний.

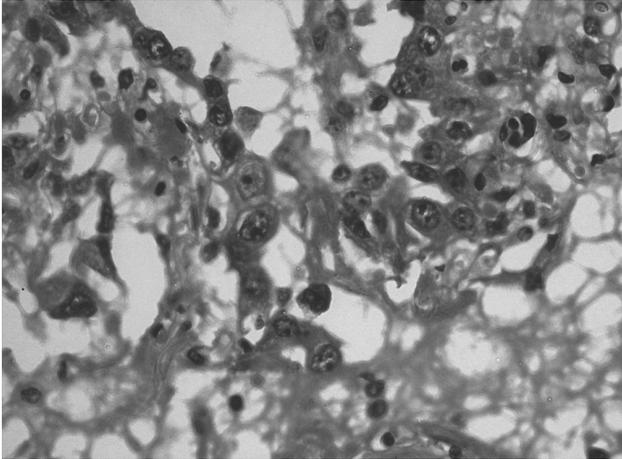
Тромбы и кровоизлияния в легких характеризовали развитие у больных ДВС-синдрома.

Можно выделить два варианта изменений клеток при гриппе. Для первого варианта характерно увеличение клеток в размерах как за счет ядра, так и за счет цитоплазмы, приобретающей слабобазофильный оттенок; именно такие клетки описаны в работах А.В. Цинзерлинга [11, 20], прежних лет в течение первой недели заболевания. На анализируемом аутопсийном материале такие клетки прослеживаются вплоть до третьей недели от начала заболевания у 24 умерших (72,7%) (рис. 3). Данную трансформацию не удалось выявить только у 6 умерших с подтвержденным гриппом, осложненным выраженной бактериальной пневмонией (включая 1 самую позднюю смерть на 38 сутки), у 1 больного с неverified диагнозом и у 2, получавших противовирусную терапию препаратом «Тамифлю» с первых 2 суток от начала заболевания. У последних двух пациентов не отмечено также изменений эпителия нижних дыхательных путей.



**Рис. 3.** Резкое полнокровие и сниженная воздушность ткани легкого, клетки с увеличенными ядрами и слабобазофильной цитоплазмой («гриппозные» клетки 1 типа), окраска гематоксилином-эозином, увеличение  $\times 400$

При втором варианте изменений клеток наблюдается формирование двуядерных, а иногда и многоядерных клеток, имеющих вид симпластических структур. Их ядра при этом светлые, иногда с неровными контурами (рис 4). Такие клетки, которые можно условно обозначить как гриппозные клетки 2-го типа, на материале прошлых лет описаны не были. На нашем материале они выявлены у большинства умерших. Также следует отметить, что сходные цитопатические изменения наблюдались нами и при экспериментальной гриппозной инфекции у мышей.



**Рис. 4.** Клетки эпителия мелкого бронха образуют небольшие разрастания по типу симпластов («гриппозные» клетки 2 типа), окраска гематоксилином-эозином, увеличение  $\times 640$

Патологические изменения в легких одного больного с гриппом, вызванным вирусом  $H_3N_2$  проявились развернутой картиной экссудативной фазы ДАП с наличием большого числа гриппозных клеток в альвеолах, без бактериальной наслойки.

В головном мозге наряду с различной выраженностью отека и полнокровия отмечены набухание и десквамация эндотелия сосудов, в 10 случаях (30,3%) выявлены некробиотические изменения нейронов (пикноз, кариолизис), из них в 4 выявлен распространенный некроз ткани мозга, обусловленный у 2 умерших глубокой гипоксией, а у 2 — септическим тромбозом мозговых сосудов. У 6 больных (18,2%) обнаружена слабовыраженная лимфоидная инфильтрация мягких оболочек с наличием отдельных трансформированных менингоцитов, напоминающих «гриппозные» альвеолоциты. В 4 случаях (12,2%) отмечены проявления энцефалита — периваскулярные лимфоидные «муфты» и сателлитоз (во всех этих случаях также имелись некробиотические изменения нейронов, но отсутствовали изменения со стороны мозговых оболочек).

В сердце во всех случаях отмечен различной выраженности межлесточный отек, полнокровие и диапедезные кровоизлияния, набухание и десквамация эндотелия сосудов, а также, в 7 наблюдениях (21,2%) отмечалась довольно отчетливая очаговая интерстициальная гистиоцитарная инфильтрация, среди них у 2 умерших в интерстиции, преимущественно периваскулярно, выявлялись группы крупных клеток со светлыми ядрами различной формы, сходные с трансформированными альвеолоцитами.

У некоторых больных были выявлены признаки поражения кишечника, характеризующегося отеком и умеренной инфильтрацией слизистой оболочки, а также слушиванием энтероцитов, что

коррелирует с клиническими и литературными данными о тропности вируса гриппа  $H1N1$  Калифорния к кишечному эпителию [13].

Анализируя микроскопические изменения в общем и опираясь на клинические данные, в 30 случаях (91%) оказалось возможным диагностировать системную воспалительную реакцию с инфекционно-токсическим шоком.

Анализ летальных случаев показал, что умершие больные поздно обратились за медицинской помощью и не получали или поздно начали получать противовирусную терапию. Никто не получал ее на амбулаторном этапе, когда состояние многих больных еще было удовлетворительным.

Характер клинико-морфологических проявлений заболевания в случаях посмертной или прижизненной верификации оказался сходен с изменениями, выявляемыми у умерших от гриппа в этот период времени с неидентифицированным возбудителем. Во всех летально закончившихся наблюдениях отмечались тяжелые поражения преимущественно респираторных отделов легких, а также бронхов разного калибра и трахеи. Наиболее постоянными морфологическими признаками тяжелого гриппа отмечены: выраженное полнокровие, иногда с массивными кровоизлияниями, серозный отек, формирование гиалиновых мембран, резко выраженные дистелектазы, разнокалиберный ДВС-синдром. Принципиально данные изменения сходны с описанными ранее, но значительно более выражены. В единственном случае с другим верифицированным вариантом вируса гриппа ( $H3N2$ ) морфологические изменения были сходными с описанными в основной группе. На примере изученных наблюдений подтверждено, что бактериальная коинфекция развивается обычно на поздних сроках заболевания, часто на фоне регенераторных и гиперпластических изменений в легких. Относительную редкость бактериальной наслойки в настоящее время отчасти можно объяснить широким применением антибактериальных препаратов на госпитальном этапе в схеме лечения гриппа всех больных в наших наблюдениях. Несмотря на это, в 36 % случаев бактериальная коинфекция все же имела место. Кроме того, частота ее у больных с относительно ранней (до 6 суток со дня начала заболевания) госпитализацией не отличалась от таковой у поздно поступивших, т.е. поздно начавших получать лечение. Наши наблюдения подтвердили, что одним из ведущих патоморфологических признаков крайне тяжелого гриппа является ДАП, клинически проявляющееся острым респираторным дистресс-синдромом и служащее причиной гипоксемии, рефрактерной к оксигенотерапии и ИВЛ. У 19 пациентов (57,6 %) ДАП определил клиническую картину заболевания. В проанализированном материале проследи-

ваются обе фазы развития ДАП. У погибших в первые 5–9 суток и вплоть до 15 суток имела место экссудативная фаза. У умерших на 16–24-е сутки преобладала продуктивная фаза ДАП с организацией фибрина, появлением грануляционной ткани в альвеолах и бронхиолах в сочетании с пролиферацией и гиперплазией альвеолярного эпителия. Характерно, что ни у кого из умерших с морфологической картиной острой фазы ДАП (11 человек) не имелось значимой бактериальной коинфекции легких, но она встречалась при той же продолжительности болезни у некоторых умерших с чертами только серозно-десквамативной пневмонии. Учитывая, что ведущим механизмом развития ДАП при гриппе является гиперпродукция цитокинов острой фазы, связанная с непосредственным поражением вирусом гриппа альвеолярных макрофагов [18], вполне логично предположить, что в условиях «цитокиновой бури» размножение микроорганизмов в легких затруднено.

Традиционно считается, что грипп наиболее тяжело течет у пожилых пациентов и чаще приводит к их смерти (это объясняется большим количеством сочетанных хронических соматических заболеваний и их декомпенсацией, а также развитием тяжелых бактериальных осложнений) [8]. Проведенное исследование показало выраженное преобладание молодых больных среди умерших в пандемию 2009–2010 гг., не стал исключением и 2011 год. Наиболее очевидное объяснение этому – повышенная реактивность иммунной системы молодых людей с более частым развитием ДАП, а также отсутствие у них перекрестного иммунитета к ранее циркулировавшему вирусу A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>.

Среди сопутствующих заболеваний особый интерес вызывает ожирение, т.к. оно явилось наиболее частым, а его неблагоприятное влияние на течение и исход гриппа впервые отмечена во время современной пандемии [16]. Механизм этого влияния не совсем ясен, но, по-видимому, он не ограничивается только сочетанием ожирения с другими фоновыми заболеваниями (сердечно-сосудистыми или сахарным диабетом). Проведенные клинико-анатомические сопоставления показали, что продолжительность гриппа со смертельным исходом у больных с ожирением была значительно меньше, чем у больных без него – в среднем  $12,7 \pm 4$  против  $18,8 \pm 5,5$  суток соответственно, в легких у них почти исключительно наблюдались признаки острого процесса: так, в этой группе находились все случаи массивного серозно-геморрагического отека и изолированной серозно-десквамативной пневмонии, а также 6 из 8 (включая 2 с минимальной бактериальной наслойкой) случаев ранней (экссудативной) фазы ДАП.

Традиционно большую опасность грипп представляет для беременных. Беременность обусло-

вила значительное преобладание женщин в группе до 25 лет и явилась основным фоновым состоянием у женщин в этой группе. Вместе с тем, многие вопросы, касающиеся механизмов развития этого состояния, остаются неясными.

Сердечно-сосудистая патология также традиционно рассматривается как фактор неблагоприятного исхода гриппа, особое значение в исследуемых наблюдениях следует придавать артериальной гипертензии по причине частой встречаемости во всех возрастных группах. ИБС имела у 4 из 6 больных старше 50 лет, причем у двух пациенток декомпенсация сердечной патологии усугубила тяжесть состояния, а у одной из них послужила причиной смерти при сравнительно незначительных изменениях в легких в виде дольковой серозно-десквамативной пневмонии.

Влияние хронической алкогольной интоксикации отмечено, прежде всего, на развитие тяжелой бактериальной коинфекции легких: она имела у 3 больных из 6, злоупотреблявших алкоголем. В этой же группе был пациент с ВИЧ-инфекцией.

При выполнении исследования большое внимание уделялось выявлению морфологических черт, характерных именно для гриппа. Проведенный анализ показал, что легочные изменения при тяжелой гриппозной инфекции неоднородны и зависят в т.ч. от длительности заболевания, фоновой патологии, возраста и, возможно, этиологического лечения. При этом такие неспецифические и зачастую более тяжелые и смертельные проявления гриппа, как диффузное альвеолярное повреждение, инфекционно-токсический шок, а также бактериальные осложнения маскируют проявления собственно вирусной пневмонии. Однако своеобразные десквамативно-пролиферативные изменения эпителия нижних дыхательных путей наблюдаются постоянно, поэтому могут являться диагностическими. Наличие клеток с описанными изменениями может служить важным морфологическим критерием диагностики гриппа. «Гриппозные» изменения альвеолоцитов выявлялись менее постоянно, их число в целом коррелировало со степенью повреждения альвеол. Можно предполагать, что они связаны с репликацией вируса. Вирус-обусловленные изменения в легких прослежены вплоть до 28 суток от начала заболевания, также максимально на 28 сутки на секционном материале (у того же больного) был выявлен антиген вируса. Это значительно (более чем в 2 раза) превышает ранее сообщаемые сроки выявления вируса и вирус-обусловленных изменений по опыту предыдущих пандемий [8]. Обнаруженный в 3 случаях некроз слизистой трахеи был вызван бактериальной и грибковой инфекцией, а истинная плоскоклеточная метаплазия наблюдалась лишь в 2 случаях, что ставит под сомнение мнение о законо-

мерном развитии геморрагически-некротического трахеобронхита и плоскоклеточной метаплазии эпителия при гриппе [8, 9, 12, 15, 17].

Поражение альвеол носило в 97% случаев субтотальный или тотальный характер, что обусловило характерную клиническую картину в виде прогрессирующей дыхательной недостаточности, которая служила основной причиной смерти на ранних сроках заболевания. В дальнейшем происходило нарастание полиорганных нарушений на фоне прогрессирования инфекционно-токсического шока, наблюдавшегося у большинства умерших. Имеются основания говорить о генерализованной вирусной инфекции при гриппе, морфологическими проявлениями которой, по-видимому, является своеобразное поражение эндотелия сосудов и отдельных интерстициальных клеток, наиболее выраженное в головном мозге и его оболочках (в 18,2%), а также в сердце (в 6%).

#### Литература

1. Абрикосов, А.И. и др. // Большая медицинская энциклопедия. — Т. 8. — М., 1929. — С. 93–127.
2. Литвинова, О.М. Этиология современного гриппа / О.М. Литвинова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2001. — № 1. — С. 5–9.
3. Лусс, Л.В. Современные принципы диагностики и терапии гриппа / Л.В. Лусс // РМЖ. — 2007. — № 5. — С. 407.
4. Максимович, Н.А. Патоморфологические изменения при гриппе и цитологическая диагностика / Н.А. Максимович, Н.Е. Боцман, В.П. Эмайкина. — Киев, 1965.
5. Онищенко, Г.Г. Новости вакцинопрофилактики / Г.Г. Онищенко // Вакцинация : информационный бюллетень. — 2006. — № 3(45). — С. 2.
6. Осидак, Л.В. Грипп как проблема XXI века / Л.В. Осидак [и др.] // Детские инфекции. — 2009. — № 3. — С. 3.
7. Осидак, Л.В. Грипп типа А (H1N1) 2009 в России / Л.В. Осидак // Terra Medica. — 2009. — № 4–5. — С. 6–9.
8. Парусов, В.Н. Патологическая анатомия, патогенез и экспериментальная терапия тяжелых форм гриппа / В.Н. Парусов. — Л.: Медицина, 1981.
9. Пигаревский, В.Е. Гистопатология и вопросы патогенеза гриппа / В.Е. Пигаревский. — Л.: Медицина. — 1964.
10. Рахманова, А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром. Severe acute respiratory syndrome (SARS). (Атипичная пневмония) / А.Г. Рахманова [и др.]. — СПб.: ООО «ИД СПбМАПО», 2004. — 128 с.
11. Цинзерлинг, А.В. Этиология и патологическая анатомия острых респираторных инфекций / А.В. Цинзерлинг. — Л.: Медицина, 1977.
12. Чучалин, А.Г. Патологическая анатомия легких при гриппе А (H1N1), по данным аутопсий / А.Г. Чучалин // Пульмонология. — 2010. — № 1. — С. 5–10.
13. Яковлев, А.А. Грипп А H1N1/2009 Калифорния — reassortment of vRNAs — как медицинская проблема / А.А. Яковлев [и др.] // Вестник СПбГУ, серия 11 «Медицина». — 2010. — Вып. 3. — С. 45–55.
14. Capelozzi, V. L. Pathological and ultrastructural analysis of surgical lung biopsies in patients with swine-origin influenza type A/H1N1 and acute respiratory failure / V.L. Capelozzi [et al.] // Clinics. — 2010. — № 65(12). — P. 1229–1237.
15. Gill, J.R. Pulmonary Pathologic Findings of Fatal 2009 Pandemic Influenza A/H1N1 Viral Infections / J.R. Gill // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2010. — V. 134. — P. 235–243.
16. Maria, D. Risk Factors for Severe Outcomes following 2009 Influenza A (H1N1) Infection: A Global Pooled Analysis / D. Maria [et al.] // PLoS Medicine — 2011. — V. 8. — Issue 7. — P. 1–12.
17. Mauad, T. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection / T. Mauad [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2010. — V. 181(1). — P. 72–79.
18. Michelle, D. Critical Role of Airway Macrophages in Modulating Disease Severity during Influenza Virus Infection of Mice / D. Michelle // J. Virol. — Aug. 2010. — P. 7569–7580.
19. Perez-Padilla, R. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico / R. Perez-Padilla [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2009. — V. 361. — PP. 680–689.
20. Zinserling, A.V. Extrapulmonary Lesions in Influenza / A.V. Zinserling // Tohoku J. exp. Med. — 1983. — V. 140. — P. 259–272.

#### Авторский коллектив:

*Гладков Сергей Анатольевич* — врач-патологоанатом Архангельской областной клинической больницы, аспирант кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; тел.: 8-911-557-97-30; e-mail: vivax81@mail.ru;

*Григорьева Ирина Владимировна* — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии; тел.: 8-812-903-37-41;

*Дедов Владимир Ангреевич* — аспирант кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; тел.: 8-911-763-96-33; e-mail: v.dedov@mail.ru;

*Эсауленко Елена Владимировна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, заведующая отделением клинического отдела НИИ гриппа; тел.: 8-921-324-30-50; e-mail: esaulenko@influenza.spb.ru;

*Цинзерлинг Всеволод Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; тел.: 8-921-320-34-42; e-mail: zinserling@yandex.ru.