

© Колектив авторів, 2023
 УДК 616.98:578.834.1COVID-19:616.921.5-036.21]-036-092
 DOI 10.11603/1681-2727.2023.3.14197

Г. І. Граділь¹, Г. І. Губіна-Вакулик¹, К. В. Юрко¹, П. В. Нартов¹, О. П. Лукашова²,
 Ю. Б. Халушева³

COVID-19, ПАНДЕМІЧНИЙ ГРИП А(H1N1): КЛІНІЧНІ ТА ПАТОЛОГОАНАТОМІЧНІ ПОРІВНЯННЯ

¹Харківський національний медичний університет, ²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня»,
²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», ³КНП «ОПТД №1» ХОР

Мета дослідження – вивчення клінічного перебігу та патоморфологічних даних при грипі А(H1N1)pdm09 та SARS-CoV-2/COVID-19 у порівняльному аспекті.

Матеріали і методи. Здійснено ретроспективне дослідження двох незалежних когорт пацієнтів, які померли через COVID-19 (n=40) або грип А(H1N1)pdm09 (n=32) та мікроскопічне дослідження з додатковим консультуванням мікропрепаратів випадків COVID-19 (n=12), пандемічного грипу (n=14). Для вивчення морфологічного стану легень застосовували мікроскопічне дослідження зрізів легеневої тканини, забарвлених гематоксиліном і еозином та напівтонких зрізів із блоків, виготовлених для електронно-мікроскопічних досліджень. Застосовано статистичні методи, в тому числі непараметричні (χ^2 , точний критерій Фішера).

Результати. Оцінено клінічні прояви грипу А(H1N1)pdm09 (2009, 2010 рр.) та COVID-19 (випадки 2020, 2021, 2023 рр.). Порівняно клінічні дані стосовно дня хвороби при госпіталізації, тривалості життя, провідних факторів ризику серед померлих пацієнтів. З акцентом на морфологічний стан легень оцінено патогістологічні особливості дифузного альвеолярного пошкодження (ДАП), стану ендотелію мікросудин, геморагічні прояви, утворення тромбів, легеневої фіброзу. Проаналізовані результати патоморфологічного дослідження, виявлено відмінності між грипом А(H1N1)pdm09 та COVID-19.

Висновки. При порівнянні патогістологічних особливостей легень у померлих від COVID-19 та грипу А(H1N1) виявлені відмінності легеневої патобіології. Під час первинного морфогенезу при COVID-19 спостерігається значніше ураження ендотелію під час вірусемії. Саме це, на нашу думку, є на початку формування «гіалінових» мембран, інтерстиційної пневмонії та значного пневмофіброзу. Патоморфологічні

зміни у трахеї та бронхах серед померлих з діагнозом грип спостерігалися частіше, ніж при COVID-19. При пандемічному грипі помирали люди молодшого віку, ніж при COVID-19.

Ключові слова: COVID 19, грип А(H1N1)pdm09, розтин, патологоанатомічні дані, гострий респіраторний дистрес-синдром.

Вірус грипу та коронавірус є поширеними збудниками, які викликають інфекції дихальних шляхів і легень у людей та здатні до епідемічного та пандемічного розповсюдження. Після закінчення пандемії грипу А(H1N1)pdm09, що розпочалася у 2009 р., цей вірус щорічно викликає захворювання людей разом з вірусом сезонного грипу.

За останні кілька років COVID-19 затьмарив сезонні респіраторні захворювання. Разом з тим, минулої зими в північній півкулі зросла кількість випадків COVID-19, грипу та RSV, спостерігалась так звана «потрійна демія» та респіраторні інфекційні захворювання, що викликалися метапневмовірусом людини [1, 2]. Під час пандемії, зумовленої вірусом SARS-CoV-2, у вчених вперше з'явився доступ до інформації і про інші віруси респіраторної групи та про SARS-CoV-2, який був отриманий в режимі реального часу шляхом секвенування мільйонів геномів. Сьогодні йде мова про те, щоб зробити геномний нагляд такого типу нормою.

Відомо, що встановлення діагнозу грипу, COVID-19, респіраторно-синцитійної інфекції клінічно часто неможливо, враховуючи подібність симптомів захворювань. Тому з метою допомоги лікарям визначити, який респіраторний патоген може бути у їхніх пацієнтів із симптомами, подібними до COVID-19, розробляються нові одноразові тест-панелі на вірус грипу А, грипу В, RSV чи SARS-CoV-2 для екстреного використання. Повідомляється про застосування мультиплексного аналі-

зу зворотної транскрипції та полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу, що дозволяє одночасно виявляти та диференціювати SARS-CoV-2, грип А, грип В та RSV у пробах з дихальних шляхів. Метод продемонстрував високу відповідність з контрольними аналізами [3]. Дослідження показали, що є певна подібність у способі передачі та патогенезі грипу та COVID-19 [4].

Luo, J., Zhang, Z., Zhao, S., & Gao, R. (2023) вказують на визнані патогенні механізми вірусів грипу: індукування вірусами грипу апоптозу клітин хазяїв, розвиток окислювального стресу та цитокінового шторму, який у тяжких випадках пандемічного грипу та пташиного грипу може спричинити значний набряк легеневої тканини, пневмонію, альвеолярний крововилив і сприяти формуванню гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) або поліорганної недостатності. З одного боку, продукування цитокінів сприяє імунній регуляції проти вірусу грипу, з другого, якщо відбувається надмірна експресія цитокінів – серйозному імунопатологічному пошкодженню хазяїна [4]. Разом з тим, у патогенезі грипу та SARS-CoV-2 залишається ще багато незрозумілих аспектів, особливо в механізмі репарації пошкоджень тканин [4].

Результати проспективного когортного дослідження клінічних даних та імунопатології COVID-19 і пандемічного грипу А(H1N1) Choreño-Parra J. A., Jiménez-Álvarez L. A., Cruz-Lagunas A., et al. (2021) продемонстрували значні відмінності в імунних відповідях, викликаних після SARS-CoV-2 і вірусу грипу А(H1N1)pdm09. Автори порівнювали клінічні, гістопатологічні та імунологічні характеристики пацієнтів із COVID-19 та пандемічним грипом А(H1N1). Пандемічний грип А(H1N1) характеризувався вищими рівнями IL-1RA, TNF- α , CCL3, G-CSF, APRIL, sTNF-R1, sTNF-R2, sCD30 і sCD163. Водночас COVID-19 продемонстрував імунний профіль з підвищенням рівня цитокінів Th1 (IL-12, IFN- γ) і Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13), а також IL-1b, IL-6, CCL11, VEGF, TWEAK, TSLP, MMP-1 і MMP-3. Автори зазначають, що їх дані свідчать про те, що SARS-CoV-2 викликає дисбаланс поліфункціональної запальної відповіді. Результати досліджень, на думку авторів, чітко показують, що імунна відповідь людини на SARS-CoV-2 повністю відрізняється від імунної відповіді проти вірусу грипу А(H1N1)pdm09 [5].

Sagnelli, C., Celia, B., Monari, C. (2021), повідомляючи про менеджмент пневмонії при SARS-CoV-2 у важкохворих пацієнтів, звертають увагу на можливість у цих випадках лімфопенії та інтерстиційної пневмонії з високим рівнем запальних цитокінів (цитокіновий шторм), що характеризується підвищеними концентраціями інтерлейкіну (IL)-2, IL-6, IL-7, IL-10, фактора некрозу пухлини

альфа (TNF- α), G-CSF, IP-10, MCP-1 і MIP-1 α . [6]. Azevedo, M. L. V., Zanchettin, A. C., Vaz de Paula, C. B., et al. (2021) зазначають, що на відміну від підтипу пандемічного вірусу грипу А (H1N1pdm09) новий вірус SARS-CoV-2 викликає прозапальну відповідь в інфікованих пацієнтів [7]. Пацієнти з тяжкими формами SARS-CoV-2-інфекції можуть мати ГРДС із дифузним альвеолярним пошкодженням (ДАП) [7].

На схожість початку перебігу COVID-19 та грипозної інфекції вказують багато авторів. Сучасні дані про мікст-інфекцію, спричинену SARS-CoV-2 та вірусом грипу на різних етапах пандемії COVID-19 наведені у роботі [8]. У систематичному огляді клінічних проявів COVID-19 у загальній популяції Rodrigo da Rosa Mesquita, Luiz Carlos Francelino Silva Junior, Fernanda Mayara Santos Santana et al. (2021) повідомляють про 26 різних симптомів і надають процентне співвідношення 6 з них, які мали загальну поширеність більше або дорівнює 25 %, а саме: гарячка (58,66 %), кашель (54,52 %), задишка (30,82 %), нездужання (29,75 %), втома (28,16 %) та секреція мокротини (25,33 %) [9]. На перебіг COVID-19 впливає багато факторів, включаючи характеристики хазяїна (генетика, імунний статус, вік і загальний стан здоров'я), вірусне навантаження і, перш за все, розподіл вірусних рецепторів у дихальних шляхах і легенях [6]. У пацієнтів з пандемічним грипом А(H1N1) спостерігалась вища частота респіраторних симптомів, маркерів пошкодження тканин і гістологічна картина альвеолярної пневмонії, а у хворих на COVID-19 спостерігався сухий кашель, шлунково-кишкові симптоми та інтерстиційна патологія легень [5]. Як зазначають Jiang, C., Yao, X., Zhao, Y., Wu, et al. (2020), на ранній стадії хвороби при інфікуванні різними вірусами (SARS-CoV-2, H1N1pdm09, MERS-CoV, SARS-CoV, H7N9 IAV, H5N1 IAV, H3N2 IAV) спостерігаються однакові клінічні симптоми – кашель і підвищення температури тіла [10]. Міалгія була частішою при пандемічному та сезонному грипі. Задишка часто спостерігалась при інфікуванні хворих високопатогенними вірусами (HPCoVs) (SARS-CoV-2, MERS-CoV, і SARS-CoV), але не часто при сезонних вірусних інфекціях [10]. Діарея також зазвичай спостерігалася у пацієнтів з MERS і SARS, але не часто при інших респіраторних вірусних інфекціях [10]. Основним клініко-патологічним проявом COVID-19, пов'язаним з ураженням легень, є пневмонія. Патологічні ознаки такого ураження варіюють від незначних серозних ексудатів до набряку легень і ДАП, яке лежить в основі ГРДС, що спостерігається у деяких пацієнтів і може призвести до зниження насичення крові киснем і небезпечної для життя гіпоксемії [11].

У роботі Jansen, A. J. G., Spaan, T., Low, H. Z., et al. (2020) зазначається, що тромбоцитопенія, спричинена

грипом, залежить від підтипу та сіалогліканового рецептора, посилюється з патогенністю вірусу і є поширеним ускладненням цієї інфекції, а тяжкість тромбоцитопенії визначає клінічний вислід у критично хворих пацієнтів. Головна причина, або причини тромбоцитопенії, залишаються не повністю зрозумілими. Також у цьому дослідженні показано, що у пацієнтів з грипом A/H1N1 вірусне навантаження та кількість тромбоцитів корелювали обернено пропорційно під час фази гострої інфекції [12]. З метою визначення зв'язку клінічних і морфологічних особливостей коронавірусної хвороби протягом останніх двох років було проведено величезну кількість досліджень [13]. Azevedo, M. L. V., Zanchettin, A. C., Vaz de Paula, C. B., et al. (2021) повідомили, що у групі COVID-19 спостерігалось проліферативне ДАП з гіперплазією пневмоцитів 2 типу, численними гіаліновими мембранами та поганим рекрутуванням нейтрофілів. Автори спостерігали різну кількість дрібних фібринозних тромбів у малих і середніх легеневиx артеріях після нейтрофільного ендотелііту [7]. За даними досліджень авторів, тканинна експресія IL-8/IL-17A, як і показник нейтрофілів, залишається нижчою майже у всіх осіб групи COVID-19 незалежно від часу з моменту госпіталізації до смерті (11,5; 1-39), що вище, ніж у групі H1N1 (1,5; 1-19); $p=0,002$, а варіанти грипу А можуть спричинити значну нейтрофільну реакцію, яка, можливо, корелює з тяжкістю ураження легень і трагічними наслідками.

Гістопатологічні особливості ДАП, зумовленого H1N1pdm09, відрізняються від тих, що спостерігаються у випадках COVID-19. Є менше гіалінових мембран, але більший рекрутинг септальних і внутрішньоальвеолярних нейтрофілів. Значних фібринозних тромбів і нейтрофільного ендотелііту немає [7].

Sagnelli, C., Celia, B., Monari, C. et al. (2021) у роботі менеджмент пневмонії SARS-CoV-2 відзначають, що «Іншим важливим патолофізіологічним елементом, мабуть, є залучення судинного відділу з дифузним пошкодженням ендотелію та тромбозом легеневиx судин, що спричиняє у найважчих формах важливий дефіцит у співвідношенні вентиляція/перфузія: деякі ділянки легень погано вентилюються через наявність інфільтрації легень та/або інтерстиційний набряк, інші ділянки добре вентилюються, але не мають регулярного кровообігу через тромботичну оклюзію судин. Ситуація, описана вище, є найбільш критичною, але, на щастя, у багатьох пацієнтів зберігаються великі ділянки легень, які добре або непомітно вентилюються та добре кровопостачаються» [6].

Тяжкий перебіг COVID-19 та пандемічного грипу призводить до розвитку ГРДС. Meyer, N. J., Gattinoni, L., & Calfee, C. S. (2021) звертають увагу, що: «...Пандемія COVID-19 спричинила зростання ГРДС і виявила проб-

леми, пов'язані з цим синдромом, зокрема неприйнятно високу смертність і відсутність ефективної фармакотерапії» [15]. Ramadori G. P. (2022), описуючи клінічний перебіг, вірусний ГРДС і причини смерті при інфекції SARS-CoV-2 (COVID-19), зазначає: «...ішемічне пошкодження легеневиx капілярів відповідає за мікроскопічну ознаку ДАП, що характеризується утворенням гіалінової мембрани, інвазією рідини в альвеоли та прогресуючою зупинкою кровоплину в легеневиx судинах.

Наслідками є прогресуючий застій, збільшення ваги легень і прогресуюча гіпоксія (прогресуюча тяжкість ГРДС). Секвестрація крові в легенях посилює гіповолемію та ішемію в різних органах. Це, швидше за все, відповідає за залучення запальних клітин до ішемізованих периферичних тканин, вивільнення медіаторів гострої фази та збереження підвищених рівнів сироватки позитивних маркерів гострої фази та гіпоальбумінемії» [16]. Elsoukkary, S. S., Mostyka, M., Dillard, et al. (2021) повідомляють про клініко-патологічні результати 32 досліджень автопсії (з акцентом на вивчення змін у тканині легень), які були проведені на пацієнтах, що померли від COVID-19, включаючи рутинне макроскопічне та мікроскопічне дослідження з відповідними спеціальними та імуногістохімічними методами фарбування. У висновках, заснованих на дослідженні серії розтинів пацієнтів із COVID-19, авторами підтверджується спостереження про те, що більшість пацієнтів із серйозними захворюваннями мали значну легеневу патологію, багато осіб також мали поширені мікроскопічні тромбози, а також характерні знахідки в печінці та лімфатичних вузлах [17].

Дрібні інтраміокардіальні судини містили мікротромби в 6 (19 %) випадках і містили фібрин, тромбоцити або їх суміш. Тромби спостерігалися також у простатичному венозному сплетінні, трахеї, лімфатичних вузлах, нирках [17]. У більшості пацієнтів було виявлене як ексудативне, так і проліферативне ДАП. З цих осіб 13 (54 %) були інтубовані під час стаціонарного лікування. У кожного з трьох (9 %) хворих спостерігали лише гостре/ексудативне ДАП або організуюче/проліферативне ДАП [17].

Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. (2020) описали три ознаки COVID-19, пов'язані з ангіогенезом. Перша – це серйозне ушкодження ендотелію, пов'язане з руйнуванням мембран ендотеліальних клітин, друга – дисемінований тромбоз судин у легенях, пов'язаний із мікроангіопатією та оклюзією капілярів, а третя ознака описує ріст нових судин у легенях через ангіогенез [14].

Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., et al. (2020) порівняли дані автопсій при COVID-19 та грипі A(H1N1) і сконцентрували увагу на вивченні ендотелііту легеневиx судин, тромбозу і ангіогенезу при COVID-19.

У висновках дослідження автори зазначають, що «у пацієнтів, які померли від респіраторної недостатності, асоційованої з COVID-19 або грипом, гістологічна картина периферичних легень була дифузним альвеолярним пошкодженням з периваскулярною Т-клітинною інфільтрацією. Легені пацієнтів з COVID-19 також показали відмінні судинні ознаки, які полягали в серйозному пошкодженні ендотелію, пов'язаному з наявністю внутрішньоклітинного вірусу та пошкодженням клітинних мембран» [14].

Дані, отримані при вивченні ангиогенезу в легенях пацієнтів з COVID-19 порівняно з легенями хворих на грип, Askermann, M., Verleden, S. E., Kuehnle, M., et al. (2020) описують таким чином: «Наше відкриття посиленого інвагінаційного ангиогенезу в легенях пацієнтів з COVID-19 порівняно з легенями пацієнтів з грипом було неочікуваним» [14].

Стосовно гістологічного аналізу легеневої судин при COVID-19 зазначено, що судинний ангиогенез відрізняє легенево-патобіологію COVID-19 від такої ж тяжкої інфекції, викликані вірусом грипу та «...показаний поширений тромбоз із мікроангіопатією. Альвеолярні капілярні мікротромби були в 9 разів поширеніші у пацієнтів з COVID-19, ніж у хворих на грип ($P < 0,001$).

Вивчаючи залежні від часу молекулярні мотиви легеневого фіброгенезу Kamp, J. C., Neubert, L., Askermann, M. et al. (2022) встановили, що «...після першого тижня госпіталізації спостерігається перехід від прозапальної до фіброгенної активності при тяжкій формі COVID-19» [13]. У це мультицентрове дослідження було залучено 12 хворих, які померли від COVID-19 через прогресуючу дихальну недостатність, пацієнти були віднесені до ранньої та пізньої групи (смерть протягом ≤ 7 та > 7 днів після госпіталізації, відповідно) [13]. Базуючись на висновках цього та попередніх досліджень Kamp, J. C., Neubert, L., Askermann, M. et al. (2022) відзначають, що «... здається логічним з'ясувати молекулярні процеси, які сприяють раннім стадіям легеневого фіброгенезу у пацієнтів з COVID-19, щоб визначити потенційні терапевтичні цілі для профілактики або запобігання легеневого фіброзу та його супутніх наслідків» [13].

Таким чином, незважаючи на величезну кількість публікацій, багато питань стосовно патогенезу, патофізіології та патоморфологічних змін при пандемічному грипі та COVID-19 залишаються не дослідженими.

Матеріали і методи

Здійснено ретроспективне дослідження двох незалежних когорт хворих, інфікованих або SARS-CoV-2 ($n=40$), або вірусом грипу A(H1N1)pdm09 ($n=32$), та мікроскопічне дослідження з додатковим консультуванням мікропрепаратів

випадків COVID-19 ($n=12$), пандемічного грипу ($n=14$). Представлений аналіз летальних випадків унаслідок COVID-19, що спостерігались у 2020, 2021, 2023 рр. у комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня» (КНП ХОР «ОКІЛ») та летальних випадків при грипі A(H1N1)pdm09 пацієнтів, які лікувалися в 2009, 2010 рр. Вивчали медичні карти та протоколи автопсій. Клінічні дослідження були виконані відповідно до вимог протоколів надання клінічної допомоги. Пацієнти з COVID-19 обстежувались за допомогою КТ, в окремих випадках визначали рівень С-реактивного білка, Іл-6, D-димерів. Була проаналізована частота провідних факторів ризику серед померлих. Діагноз COVID-19 у 39 осіб був підтверджений методом ПЛР виявленням РНК SARS-CoV-2, у деяких пацієнтів за допомогою імунохроматографічного дослідження були виявлені ІgM і ІgG до АГ SARS-CoV-2), в одному випадку клінічно, та з урахуванням даних патоморфологічних досліджень. Діагноз грип A(H1N1) підтверджувався методом ПЛР при виявленні РНК вірусу в досліджуваних назофарингеальних зразках прижиттєво та в секційному матеріалі після автопсії, або діагностований клінічно з урахуванням даних патоморфологічних досліджень.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік старше 18 років, підтверджений діагноз грип за даними ПЛР та при наявності характерних клінічних ознак і патоморфологічних змін. Критеріями виключення були онкологічні захворювання, значна печінкова недостатність, відомий ВІЛ-статус пацієнта. Стосовно групи хворих з діагнозом COVID-19 онкологічні захворювання та відомий ВІЛ-статус пацієнта не були критеріями виключення. Критерієм відбору також була письмова інформована згода на дослідження розтину, що була отримана від найближчих родичів.

Після взяття та обробки легеневої тканини зрізи розміщували на предметному склі, забарвлювали гематоксиліном і еозином та здійснювали їх мікроскопічне дослідження з додатковим консультуванням мікропрепаратів у ЦНДЛ ХНМУ (мікроскоп AxioStar plus. Zeiss, Німеччина). Також було досліджено автопсійний матеріал легень 8 хворих на COVID-19, 3 хворих на грип, спричинений вірусом A(H1N1) при застосуванні напівтонких зрізів. Контролем були зразки легень, одержаних при операції в одного хворого без запальних ознак у віддаленні від основного вогнища (пневмоторакс). Для вивчення морфологічного стану легень застосовували напівтонкі зрізи з блоків, виготовлених для електронно-мікроскопічних досліджень [19]. Шматочки тканини легень витримували спочатку у глютаральдегідному фіксаторі за Карновським, а потім – у розчині чотириоксику осмію за Паладе. Після дегідратації в етанолі зростаючої концентрації матеріал заливали у суміш епоксидних смол (Епон-Аралдит) та полімеризували протягом 36 год при температурі 56 °С. З одержаних блоків на ультрамікромі

УМТП-4 Сумського ВО «Електрон» виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 1 мкм, забарвлювали 1 % метиленовим синім на 1 % тетрабораті натрію та вивчали під світловим мікроскопом при збільшенні у 100 разів. З найбільш інформативних ділянок одержували цифрові фотографії. В окремих випадках застосовували метод електронної мікроскопії, для чого з епоксидних блоків виготовляли ультратонкі зрізи, які контрастували у солях урану та свинцю і переглядали в електронному мікроскопі EM-125 Сумського ВО «Електрон».

При вивченні мікропрепаратів акцентували увагу на патологічні зміни в легенях: ознаки дифузного альвеолярного пошкодження, стан ендотелію судин, наявність мікротромбів і тромбів більших судин, зміни інтерстиційної тканини легень. Для оцінки статистичної значущості результатів використовували параметричні та непараметричні методи. Застосовували методи варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента, χ^2 Пірсона, тесту Мана-Уїтні, точного критерію Фішера. У всіх процедурах статистичного аналізу розраховували досягнутий рівень значущості (p), критичний рівень значущості був рівним 0,05. Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою StatPlus2009 Professional 5.8.4, SPSS Statistics 22.0.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед 40 хворих на COVID-19 чоловіків було 17, жінок – 23, середній вік ($M \pm m$) становив (65,1 \pm 1,9) років (діапазон 37-83), середнє число ліжко-днів – (7,2 \pm 0,6) (діапазон 1-15) (n=36), 4 пацієнта провели в стаціонарі декілька годин. День хвороби при госпіталізації (n=29) – (9,5 \pm 1,4). Тривалість життя – (12,8 \pm 2,1) дня (n=33). Тривалість захворювання до погіршення стану (n=12) – (7,7 \pm 1,4) дня. За даними протоколів автопсій, морфологічні ознаки ГРДС були виявлені у 26 випадках (65 %). Провідні фактори ризику: у 21 (52,5 %) пацієнтів відзначали ожиріння, у 15 (37,5 %) – цукровий діабет.

Ми здійснили та опублікували клінічний аналіз летальних наслідків при грипі А(H1N1)pdm09 в пандемічний та післяпандемічний періоди (2009, 2010-2016 рр.) [20]. Серед 32 хворих на грип А(H1N1)pdm09, що померли під час пандемії 2009-2010 рр., чоловіків і жінок було по 16, більшість молодого та середнього віку – 22 (68,7 %). Середній вік ($M \pm m$) становив (42,25 \pm 2,17) років, середнє число ліжко-днів – (3,84 \pm 0,51). День хвороби при госпіталізації – (5,97 \pm 0,4). Тривалість життя – (9,67 \pm 0,65) днів. Серед факторів ризику найчастіше реєстрували ожиріння – 18 (56,2 %) та цукровий діабет – 9 (28,1 %). За результатами патоморфологічного дослідження, ГРДС був виявлений у 13 (23,2 %) випадках серед померлих протягом пандемічного та післяпандемічного періодів (n=56) [13].

Поглиблене вивчення мікропрепаратів у ЦНДЛ ХНМУ було здійснене серед 12 померлих від COVID-19. У цій групі жінок було 7 чоловіків – 5; середній вік – (61,1 \pm 4,5) років (n=12), погіршення стану з початку хвороби – (8,0 \pm 2,4) дня (n=8); ліжко-дні – (6,5 \pm 1,3), (n=10), тому що 2 пацієнти померли протягом декількох годин після ушпиталення; день хвороби при госпіталізації – (9,2 \pm 2,4) (n=12); тривалість життя – (14,8 \pm 2,9) дня (n=12).

При госпіталізації пацієнти скаржились на задишку, загальну слабкість. При ушпиталенні середня температура пацієнтів становила 38,2 °С (діапазон =37-40 °С). Число дихальних рухів – 26,5 (діапазон =18-36). Тяжкий загальний стан при госпіталізації був встановлений у 9 пацієнтів (75 %) у 3 оцінили середню тяжкість. Середнє насичення киснем у приймальному відділенні (SpO_2) становило 79 % (діапазон =40-97 %). З початком оксигенотерапії з потоком 10 л/хв, або 20 л/хв насичення киснем підвищувалось до 94-95 %. Респіраторну підтримку через лицеву маску в режимі NIV CPAP відразу при госпіталізації отримували 9 пацієнтів (75 %). У зв'язку з наростанням явищ ДН при проведенні NIV CPAP пацієнти переводились на інвазивну ШВЛ апаратом Extend/Newport/Carina. Параметри вентиляції, наприклад, FiO_2 – 90 %, PEEP 10 см H_2O .

Рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини головним чином виявляло двобічну пневмонію, субтотальну з локалізацією інфільтратів у нижніх частках, УЗД легень застосовували в окремих випадках. При лабораторному обстеженні в клінічному аналізі крові при першому обстеженні в стаціонарі у 6 (85,7 %, n=7) пацієнтів був знижений гемоглобін (середнє значення – 108,4 г/л), спостерігався лейкоцитоз, лейкопенія – тільки у 2 пацієнтів, лімфопенія – у 4, тромбоцитопенія – в 2 випадках. Окремим хворим досліджували С-реактивний білок, D-димер, феритин, прокальцитонін. Робили коагулограму.

Морфологічні ознаки ГРДС, відповідно до даних протоколів автопсії, спостерігались у 9 (75 %) пацієнтів цієї групи. Гістологічне дослідження тканини легень виявляло у товщі альвеолярних перетинок і по внутрішній поверхні альвеол ділянки еозинофільної речовини у 7 випадках (58,3 %), обширні ділянки крововиливів – у 3 (25 %), вогнищеві крововиливи – у 3 (25 %), обширні субплевральні крововиливи – у 2 (16,6 %), вогнищеві ателектази – у 2 (16,6 %). Повнокрів'я судин дрібного і середнього калібру, тромби в дрібних судинах були виявлені у 3 (25 %), альвеоли заповнені набряклою рідиною. Двосторонній ексудативний плеврит – у 2 (16,6 %) випадках.

Стосовно провідних факторів ризику. Ожиріння спостерігалось у 5 випадках (41,6 %), цукровий діабет – у

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

5 (41,6 %). Супутня патологія: лімфома Ходжкіна, рак нирки, рак шлунка, цироз печінки, хвороба Альцгеймера, ВІЛ-інфекція – по одному випадку; постінфарктний кардіосклероз – два випадки (16,6 %); ішемічна хвороба серця, коронаркардіосклероз – 4 (33,3 %); гіпертонічна хвороба – 4 (33,3 %). Аналіз показників померлих від

COVID-19 та пандемічного грипу А(Н1N1)рdm09, (групи дослідження з додатковим консультуванням мікропрепаратів) наведено в таблиці 1. Ілюстрації гістологічного дослідження тканини легень при пандемічному грипі та COVID-19 наведені на фото 1.

Таблиця 1

Аналіз показників хворих, які померли від COVID-19 і пандемічного грипу А(Н1N1)рdm09 (групи дослідження з додатковим консультуванням мікропрепаратів)

Показник	COVID-19, n=12				Грип А(Н1N1)рdm09, n=14			
	n	Медіана	Нижній кuartиль	Верхній кuartиль	n	Медіана	Нижній кuartиль	Верхній кuartиль
Середній вік*	12	61,08	52,50	74,50	14	40,00	34,00	50,00
День хвороби при погіршенні стану**	10	6,50	4,00	9,00	13	3,00	1,00	6,00
День хвороби при госпіталізації	8	7,00	3,50	9,50	14	6,00	5,00	6,00
Ліжко-дні	12	9,25	3,50	13,00	14	6,00	5,00	8,00
Тривалість життя	12	14,83	8,00	23,50	14	9,00	7,00	12,00

Примітки. * – при порівнянні груп за допомогою непараметричного тесту Mann-Whitney U достовірна різниця ($p=0,001$) отримана тільки для показника вік. ** – два пацієнти з COVID-19 померли протягом декількох годин, один хворий на грип помер раніше доби.

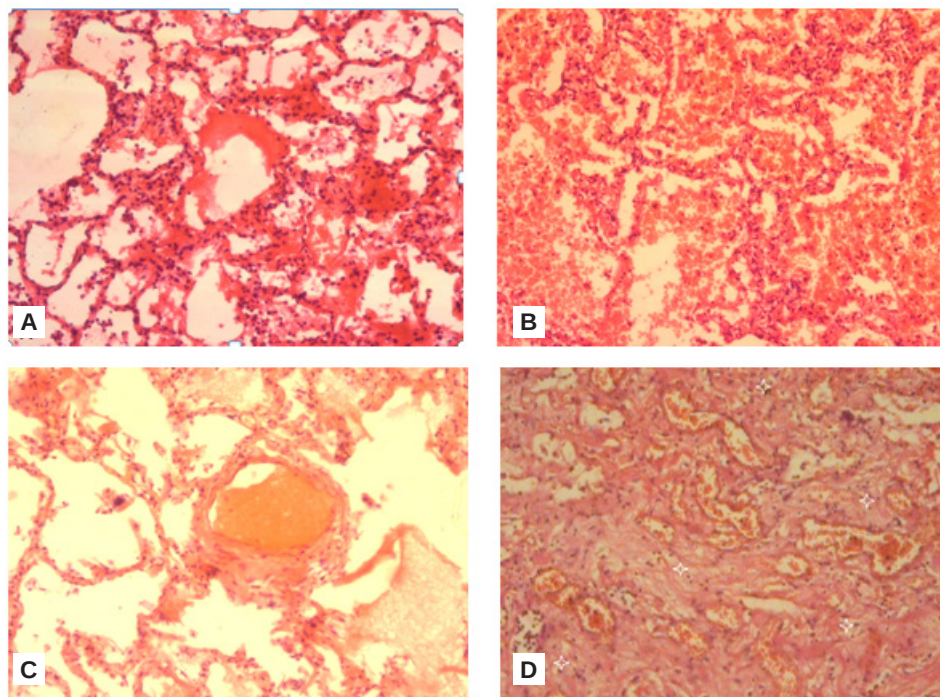


Фото. 1. А і В – грип А(Н1N1)рdm09. А – товста «гіалінова мембрана» на стінці альвеоли; інші альвеоли – без ексудату, альвеолоцити дескамовані. В – геморагічна бронхопневмонія. С і D – COVID-19. С – обтураючий тромбоз дрібної вени. D – фіброз легені (колагенізована сполучна тканина відзначена значками). Фарб. гематоксилином-еозином. Зб. $\times 100$.

Також поглиблено вивчали мікропрепарати у ЦНДЛ ХНМУ серед 14 пацієнтів, які померли у 2009-2010 рр. від пандемічного грипу. Морфологічні ознаки ГРДС спостерігались в 11 (78,6 %) пацієнтів цієї групи. В усіх випадках у патологоанатомічних діагнозах зазначалась двобічна пневмонія. Серозно-фібриозна вірусно-бактерійна – 3, тотальна геморагічна – 3, тотальна серозно-десквамативна з геморагічним компонентом та ділянками фібринозно-гнійної деструкції – 1, субтотальна серозно-десквамативна з геморагічним компонентом 3, вогнищева з великими ділянками серозно – геморагічна 3, з локалізацією у верхніх ділянках – 1. Мікроабсцеси в легенях у 2 випадках. Вогнищеві крововиливи – 2. Вогнищеве запалення слизової оболонки трахеї та головних бронхів з десквамацією епітелію в цілому спостерігалось у 5 випадках (35,7 %), у тому числі: десквамативний бронхіоліт, гострий виразковий трахеобронхіт, стінки бронхів і бронхіол з вогнищевим запаленням в просвіті слизовий ексудат з домішками клітин бронхіального епітелію, просвіти багатьох бронхів заповнені десквамованим бронхіальним епітелієм, підслизовий шар і підслизова оболонка трахеї та головних бронхів з явищами набряку, значним повнокрів'ям судин, вогнищевим запаленням і поверхневими виразками, десквамація епітелію трахеї та бронхів, десквамація бронхіального епітелію, гіперплазія залозистого епітелію, набряк і лімфоцитарна інфільтрація підслизової оболонки трахеї і бронхів з паретичним розширенням і повнокрів'ям судин, десквамація епітелію бронхів. Також спостерігали по одному випадку дрібновогнищеві периваскулярні крововиливи в головному мозку та нирках, вогнища геморагічного інфарцування селезінки, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

У процесі аналізу при мікроскопуванні легеневої тканини, ознаки респіраторного дистрес-синдрому зі стазом еритроцитів у капілярах міжальвеолярних перегородок та утворенням гіалінових мембран на поверхні альвеол виявлено у різні терміни смерті після початку захворювання. При цьому лише у 2 випадках можна було говорити про «чистий» дистрес-синдром легень, як частину загальної картини інфекційно-токсичного шоку, тобто загальних симптомів. У всіх пацієнтів з проявами шоку в легенях мали місце і прояви шоку у нирках та міокарді. Супутня патологія: ішемічна хвороба серця, коронарокардіосклероз – 5 (35,7 %), гіпертонічна хвороба – 3 (21,4 %). По одному випадку спостерігались: хронічна серцева недостатність, цироз печінки, спленомегалія, пієлонефрит, серозний менінгіт, жирова дегенерація печінки, зоб III ступеня, сколіоз грудного відділу хребта, дитячий церебральний параліч.

У процентному відношенні серед пацієнтів, що померли від COVID-19, ожиріння спостерігалось у 5 (41,6 %), цукровий діабет також у 5 (41,6 %), а серед

пацієнтів з пандемічним грипом – 6 (42,85 %) та 4 (28,57 %) відповідно. При застосуванні тесту Pearson Chi-square очікувані частоти для основних факторів ризику ожиріння та цукрового діабету для COVID-19 склали 6,92 та 7,85, а для грипу – 8,08 та 9,15 відповідно. За даними тесту, не виявлено достовірної статистичної різниці між показниками.

Діагноз ГРДС серед пацієнтів з COVID-19 був встановлений у 9 (75 %), а серед хворих на грип A(H1N1)pdm09 – в 11 (78,6 %). При порівнянні даних стосовно патоморфологічних змін у трахеї та бронхах серед померлих з діагнозом COVID-19 – 16,6 % (2/12) та пандемічний грип – 35,7 % (5/14) використовували точний критерій Фішера, який, як правило, використовується замість тесту Pearson Chi-square, коли розмір вибірки невеликий. Результат розрахунків при 5-відсотковому рівні значущості заперечив пропорційність ознак, тобто при грипі частіше спостерігалось ураження трахеї. При порівнянні груп за допомогою непараметричного тесту Mann-Whitney U достовірна різниця ($p=0,001$) отримана тільки для показника вік.

Було досліджено морфологічний стан структурно-функціональної одиниці легень, у якій відбувається газообмін між кров'ю та повітрям і яка складається з альвеол, розділених міжальвеолярними стінками (фото 2). Основними компонентами альвеолярних перетинок є епітеліальні пневмоцити I порядку та капілярні судини (фото 3). На поверхні альвеолярної стінки, звернутої до альвеолярного простору, розташовуються пневмоцити II порядку, які містять сурфактант (фото 4). В альвеолах, заповнених повітрям, виявляються альвеолярні макрофаги, функцією яких є фагоцитоз чужорідних речовин (фото 5).

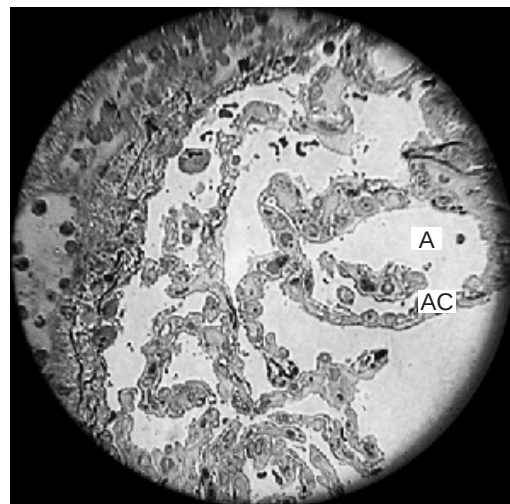


Фото. 2. Напівтонкий зріз із легені контрольного пацієнта. Загальний вигляд гемато-альвеолярного бар'єра. А – альвеола, АС – альвеолярна стінка.

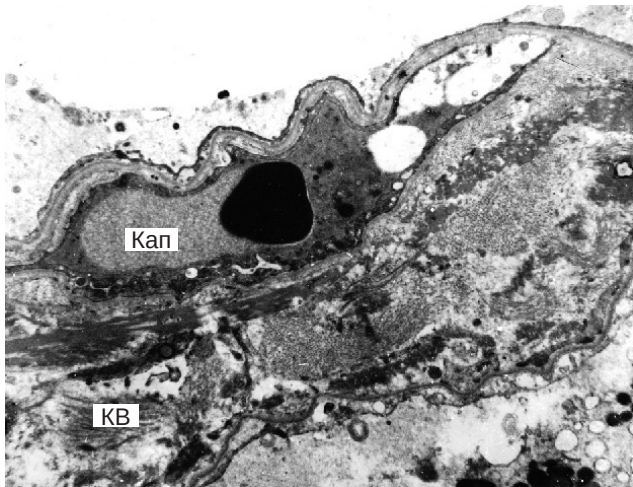


Фото. 3. Електронно-мікроскопічна фотографія капілярної судини в альвеолярній стінці легені контрольного пацієнта. Кап – капіляр, КВ – колагенові волокна в інтерстиційному просторі.

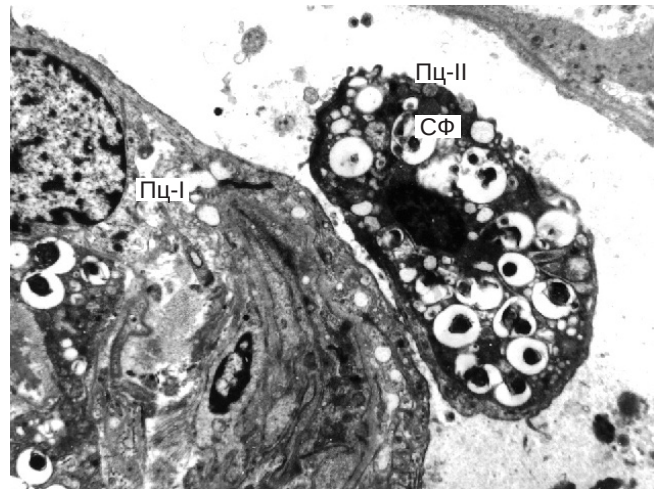


Фото. 4. Електронно-мікроскопічна фотографія альвеолярної стінки легені контрольного пацієнта. Пц-I – пневмоцит I порядку, Пц-II – пневмоцит II порядку, СФ – гранули сурфактанту.

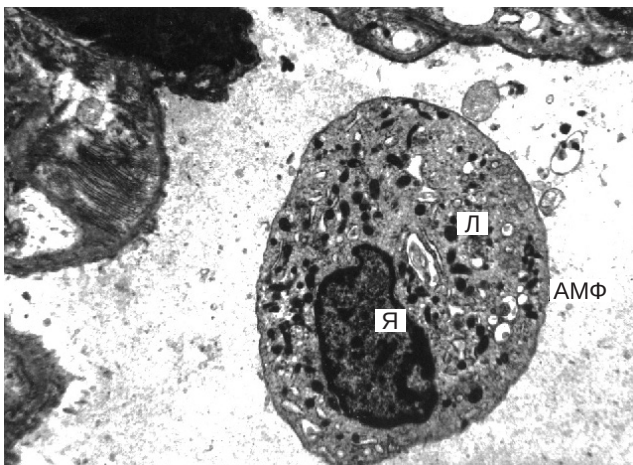


Фото. 5. Електронно-мікроскопічна фотографія альвеолярного макрофага в альвеолі легені контрольного пацієнта. АМФ – альвеолярний макрофаг, Я – ядро, Л – лізосоми.

Вивчення автопсійного матеріалу хворих на пандемічний грип показало, що основним явищем є руйнування альвеолярних перетинок, внаслідок чого в альвеолярному просторі накопичується серозна речовина, в якій виявляється безліч таких елементів, як пневмоцити, еритроцити та макрофаги (фото 6А). Іноді спостерігаються поля клітин неясного генезу, які тісно прилягають одна до однієї (рис. 6В). Серед них виявляються також судини, заповнені спресованими еритроцитами, групи нейтрофільних лейкоцитів і скупчення макрофагів (фото 6С). Макрофаги часто містять фагоцитований матеріал і, як правило, оточують подібні ділянки (фото 6D). На відміну від описаної картини морфологічного стану ге-

мато-альвеолярного бар'єру для хворих на пандемічний грип, найхарактернішим для COVID-19 є реакція дисемінованого внутрішньоклітинного згортання, яка виявлялася у всіх досліджених випадках незалежно від статі, віку, супутніх хвороб. Морфологічно це проявляється у виявленні в судинах різного калібру маси щільно спресованих еритроцитів (фото 7А). Капілярні судини при цьому набувають незвичайного вигляду. У деяких випадках відзначається розрив судин, що супроводжується масивними крововиливами (фото 7В). Спостерігається також руйнування міжальвеолярних стінок і попадання клітинного матеріалу в альвеоли (фото 7С). Слід зазначити, що при COVID-19 значних запальних реакцій в уражених легенях не відзначається.

У цьому дослідженні ми акцентували увагу на морфологічних змінах в легенях померлих від COVID-19 та пандемічного грипу А(H1N1)pdm09. Наші дані показали, що різниця у тривалості життя між групами поглибленого вивчення не була статистично значущою, оскільки при COVID-19 вона становила $(14,8 \pm 2,9)$ доби, а при пандемічному грипі – $(9,7 \pm 0,1)$ доби. При COVID-19 погіршення загального стану пацієнта відбувалось на $(8,0 \pm 2,4)$ доби, а при грипі – на $(5,7 \pm 0,4)$ доби з початку хвороби ($p > 0,05$). День хвороби при ушпиталенні при COVID-19 був $(9,2 \pm 2,4)$, а при грипі дещо раніше – $(6,0 \pm 0,4)$ день ($p > 0,05$). Достовірною була різниця у віці при порівнянні цих груп за допомогою непараметричного тесту Манн-Уїтні ($p = 0,001$). При використанні описової статистики з визначенням середнього показника та стандартної похибки при COVID-19 – $(61,1 \pm 4,5)$ років, а при грипі – $(41,6 \pm 2,6)$ років.

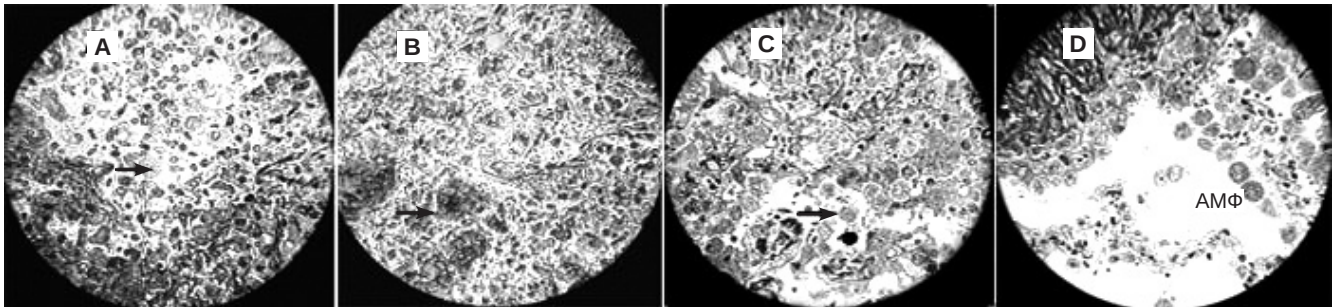


Фото. 6. А – напівтонкий зріз з легені хворого на пандемічний грип. Альвеолярний простір заповнений серозною рідиною, у якій виявляються уламки клітин, еритроцити та декілька альвеолярних макрофагів. Стрілка – альвеолярний макрофаг.
 В – напівтонкий зріз з легені хворого на пандемічний грип. Ділянка сполучної тканини з клітинами неясного походження та судинами з еритроцитами. Стрілка – судина з еритроцитами.
 С – напівтонкий зріз з легені хворого на пандемічний грип. Ділянка з клітин неясної природи, по периферії якої розміщуються макрофаги. Стрілка – макрофаг.
 D – напівтонкий зріз з легені хворого на пандемічний грип. Ділянка зі сполучної тканини, біля якої виявляються напівзруйновані альвеолярні стінки та група великих активованих альвеолярних макрофагів з фагоцитованим матеріалом. АМФ – активований макрофаг.

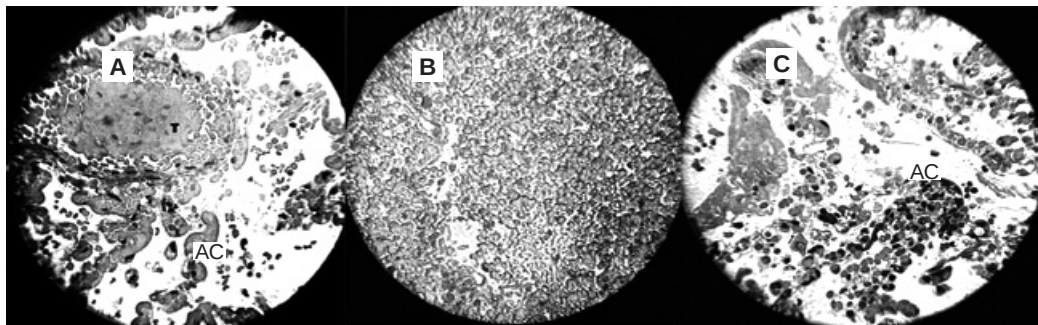


Фото 7. А – напівтонкий зріз з легені хворого на COVID-19. Велика кровеносна судина, заповнена еритроцитарним тромбом (Т) та потовщені альвеолярні перетинки, капіляри яких забиті еритроцитами. В альвеолі клітинний детрит та невеликі групи еритроцитів.
 В – напівтонкий зріз з легені хворого на COVID-19. Масивний крововилив.
 С – напівтонкий зріз з легені хворого на COVID-19. Альвеола, у якій розташована зруйнована альвеолярна перетинка та клітинний матеріал.

На схожість початку клінічного перебігу COVID-19 та грипозної інфекції вказують багато авторів. Діарею або неврологічні симптоми (дисгевзія та/або аносмія) ми не спостерігали серед пацієнтів цієї групи. За даними літератури, на початку обох захворювань виявляють однакові клінічні симптоми – кашель і підвищення температури тіла [10].

При порівнянні патоморфологічних змін у трахеї та бронхах серед померлих з діагнозом COVID-19 – 16,6 % (2/12) та пандемічний грип – 35,7 % (5/14), при грипі частіше спостерігалось ураження трахеї (дані отримані при застосуванні точного критерію Фішера). Деяко частіше при пандемічному грипі спостерігався ГРДС. Зокрема при COVID-19 ГРДС виявлений у 9 (75 %) випадках, а при пандемічному грипі – в 11 (78,6 %) ($p > 0,05$).

Тяжкий ступінь COVID-19, як і тяжкий перебіг пандемічного грипу, призводить до розвитку ГРДС [15]. Клінічні та патоморфологічні зміни при COVID-19 представлені у роботах [21, 22].

Стосовно провідних факторів ризику нами було виявлено ожиріння при COVID-19 у 5 (41,6 %) випадках, а при пандемічному грипі – у 5 (37,5 %); цукровий діабет при COVID-19 – у 5 (41,6 %) випадках, при пандемічному грипі – у 2 (14,2 %).

Як зазначають Azevedo, M. L. V., Zanchettin, A. C., Vaz de Paula, C. B., et al. (2021), гістопатологічними особливостями ДАП, спричиненого вірусом грипу А(H1N1)рdm09, на відміну від змін, що спостерігаються у випадках COVID-19, є менша кількість гіалінових мембран, а значних фібринозних тромбів і нейтрофіль-

ного ендотелію при грипі немає [7]. Разом з тим, в окремих випадках при пандемічному грипі спостерігали гіалінові мембрани, про що свідчить фото 1А. При пандемічному грипі виявляється геморагічна пневмонія. Наші дані представлені на фото 1В. Альвеолярні капілярні мікротромби були в 9 разів поширеніші у пацієнтів з COVID-19, ніж у хворих на грип ($p < 0,001$) [14]. На фото 1С і 1D видно обтуруючий тромбоз дрібної вени та фіброзу легень.

Про поширені мікроскопічні тромбози у дрібних інтраміокардіальних судинах, у простатичному венозному сплетінні, трахеї, лімфатичних вузлах, печінці, нирках при дослідженні серії розтинів пацієнтів із COVID-19 повідомляють Elsoukary, S. S., Mostyka, M., Dillard, A., et al. (2021) [17]. Гістологічне дослідження тканин легень при смерті від COVID-19 виявляло на 1-2-й день захворювання поширений набряк легень, заповнення альвеол трансудатом при відсутності будь-яких лейкоцитарних інфільтрацій. На 3-8-й дні у товщі альвеолярних перетинок і по внутрішній поверхні альвеол спостерігаються ділянки еозинофільної речовини («гіалінові мембрани») з розвитком так званого дифузного ураження альвеолоцитів. У них спостерігалась дуже часта десквамація ендотеліоцитів у капілярах міжальвеолярних перетинок, у дрібних гілках артерій і вен. Крім того, виявляли вогнища крововиливів і заповнення альвеол кров'ю при формуванні загального венозного повнокрів'я. У померлих наприкінці 1-го тижня – на початку 2-го тижня (3 випадки) така картина поєднувалась із картиною інтерстиційної пневмонії. При цьому у померлих ураження ендотелію капілярів міжальвеолярних перетинок і дрібних артерій і вен настільки значне, що формуються численні обтуруючі просвіти тромби в судинах мікроциркуляторного русла і в більших судинах. У померлих на 4-5-у тижні COVID-19 у легенях спостерігається картина фіброзу легень.

Очевидною особливістю ураження легень SARS-CoV-2 порівняно з ураженням вірусом пандемічного грипу є частіша та значніша загибель ендотелію дрібних кровоносних судин з їх послідовною обтурацією. Залежно від того, як швидко і як масивно коронавірус уражає ендотелій судин легень і альвеолоцити з руйнуванням гемато-легеневого бар'єру, і відбувається розвиток або набряку легень, або «гіалінових мембран»,

або інтерстиційної пневмонії. Значна редукція дрібних судин у легеневій тканині пояснює розвиток фіброзу легень з хронічною дихальною недостатністю.

Таким чином, незважаючи на велику кількість досліджень, в патогенезі грипу та COVID-19 залишається ще багато незрозумілих аспектів, особливо в механізмі репарації пошкоджень тканин [4]. Це дослідження має деякі обмеження. Так, наприклад, не застосовувалися в повному обсязі рекомендовані критерії діагностики ГРДС [18]. Одним із обмежень дослідження є той факт, що тут не наводяться повні гістопатологічні оцінки автопсії, немає оцінки імунного статусу пацієнтів. Групи поглибленого вивчення клінічних і морфологічних даних були обмежені за кількістю випадків. Перспективним напрямком подальших досліджень може бути вивчення патогенетичних механізмів розвитку прискороного легеневого фіброзу залежно від терміну хвороби.

Висновки

1. При пандемічному грипі помирали люди молодшого віку, ніж при COVID-19 ($p = 0,001$).
2. Під час первинного морфогенезу при COVID-19 спостерігається значніше ураження ендотелію під час вірусемії. Саме це, на нашу думку, є на початку формування і «гіалінових» мембран, і інтерстиційної пневмонії, і значного пневмофіброзу.
3. Морфологічні ознаки ГРДС виявлялись як при COVID-19, так і при пандемічному грипі. Ожиріння та цукровий діабет, як провідні фактори ризику, реєстрували при COVID-19 і при пандемічному грипі. При обох недугах в альвеолах виявляли мембрани за типом гіалінових, при мікроскопії тканини легень спостерігали потовщення міжальвеолярних перегородок, підвищення проникності капілярів. При COVID-19 виявляли тромбоз дрібних легневих судин на капілярному рівні, часто спостерігалися крововиливи в селезінку.
4. За даними морфологічного дослідження, при COVID-19 в уражених легенях не спостерігається значних запальних реакцій. При грипі A(H1N1)pdm09 частіше виявляються крововиливи у трахеї і бронхах. При порівнянні патоморфологічних змін у трахеї та бронхах серед померлих пацієнтів із діагнозом грип частіше спостерігалось ураження трахеї (за даними точного критерію Фішера).

Література

- Boehm, A. B., Wolfe, M. K., White, B. J., Hughes, B., Duong, D., & Bidwell, A. (2023). More than a Tripledemic: Influenza A Virus, Respiratory Syncytial Virus, SARS-CoV-2, and Human Metapneumovirus in Wastewater during Winter 2022-2023. *Environmental science & technology letters*, 10 (8), 622–627. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.3c00385>
- Furlow B. (2023) Triple-Demic Overwhelms Pediatric Units in US Hospitals. *Lancet Child & Adolescent Health* 7 (2), [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00372-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00372-8).
- Mboumba Bouassa, R. S., Tonen-Wolyec, S., Veyer, D., Péré, H., & Bélec, L. (2022). Analytical performances of the AMPLIQUICK® Respiratory Triplex assay for simultaneous detection and differentiation of SARS-CoV-2, influenza A/B and respiratory syncytial viruses in respiratory specimens. *PLoS One*, 17(1), e0262258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262258>
- Luo, J., Zhang, Z., Zhao, S., & Gao, R. (2023). A Comparison of Etiology, Pathogenesis, Vaccinal and Antiviral Drug Development between Influenza and COVID-19. *International journal of molecular sciences*, 24(7), 6369. <https://doi.org/10.3390/ijms24076369>
- Choreño-Parra JA, Jiménez-Álvarez LA, Cruz-Lagunas A, et al. Clinical and Immunological Factors That Distinguish COVID-19 From Pandemic Influenza A(H1N1). *Front Immunol*. 2021;12:593595. Published 2021 Apr 21. doi:10.3389/fimmu.2021.593595
- Sagnelli, C., Celia, B., Monari, C., Cirillo, S., De Angelis, G., Bianco, A., & Coppola, N. (2021). Management of SARS-CoV-2 pneumonia. *Journal of Medical Virology*, 93(3), 1276–1287. <https://doi.org/10.1002/jmv.26470>
- Azevedo, M. L. V., Zanchettin, A. C., Vaz de Paula, C. B., Motta Júnior, J. D. S., Malaquias, M. A. S., Raboni, S. M., Neto, P. C., Zeni, R. C., Prokopenko, A., Borges, N. H., Godoy, T. M., Benevides, A. P. K., de Souza, D. G., Baena, C. P., Machado-Souza, C., & de Noronha, L. (2021). Lung Neutrophilic Recruitment and IL-8/IL-17A Tissue Expression in COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 12, 656350. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656350>
- Riabokon O. V., Furyk O. O., Riabokon Yu. Yu., Kalashnyk K. V. (2023). Mixed infection of COVID-19 and influenza: current state of the issue. *Infectious Diseases* 1(111) 2023, 4-11. DOI 10.11603/1681-2727.2023.1.13919 [in Ukrainian]
- Rodrigo da Rosa Mesquita, Luiz Carlos Francelino Silva Junior, Fernanda Mayara Santos Santana, Tatiana Farias de Oliveira, Rafaela Campos Alcântara, Gabriel Monteiro Arnozo, Etvaldo Rodrigues da Silva Filho, Aisla Graciele Galdino dos Santos, Euclides José Oliveira da Cunha, Saulo Henrique Salgueiro de Aquino, and Carlos Dornels Freire de Souza. (2020). Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7-8): 377–382. Published online 2020 Nov 26. DOI: 10.1007/s00508-020-01760-4 PMID: PMC7689634 PMID: 33242148
- Jiang, C., Yao, X., Zhao, Y., Wu, J., Huang, P., Pan, C., Liu, S., & Pan, C. (2020). Comparative review of respiratory diseases caused by coronaviruses and influenza A viruses during epidemic season. *Microbes and Infection*, 22 (6-7), 236–244. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.005>.
- Mohamed Khosroshahi, L., Rokni, M., Mokhtari, T., & Noorbakhsh, F. (2021). Immunology, immunopathogenesis and immunotherapeutics of COVID-19; an overview. *International Immunopharmacology*, 93, 107364. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107364>
- Jansen, A. J. G., Spaan, T., Low, H. Z., Di Iorio, D., van den Brand, J., Tieke, M., Barendrecht, A., Rohn, K., van Amerongen, G., Stittelaar, K., Baumgärtner, W., Osterhaus, A., Kuiken, T., Boons, G. J., Huskens, J., Boes, M., Maas, C., & van der Vries, E. (2020). Influenza-induced thrombocytopenia is dependent on the subtype and sialoglycan receptor and increases with virus pathogenicity. *Blood Advances*, 4 (13), 2967–2978. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001640>
- Kamp, J. C., Neubert, L., Ackermann, M., Stark, H., Werlein, C., Fuge, J., Haverich, A., Tzankov, A., Steinestel, K., Friemann, J., Boor, P., Junker, K., Hoepfer, M.M., Welte, T., Laenger, F., Kuehnel, M. P., & Jonigk, D. D. (2022). Time-Dependent Molecular Motifs of Pulmonary Fibrogenesis in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1583. <https://doi.org/10.3390/ijms23031583>.
- Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W. W., Li, V. W., Mentzer, S. J., & Jonigk, D. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *The New England Journal of Medicine*, 383(2), 120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- Meyer, N. J., Gattinoni, L., & Calfee, C. S. (2021). Acute respiratory distress syndrome. *Lancet (London, England)*, 398(10300), 622–637. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00439-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00439-6)
- Ramadori, G. P. (2022). SARS-CoV-2-Infection (COVID-19): Clinical Course, Viral Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Cause(s) of Death. *Medical Sciences (Basel, Switzerland)*, 10(4), 58. <https://doi.org/10.3390/medsci10040058>
- Elsoukkary, S. S., Mostyka, M., Dillard, A., Berman, D. R., Ma, L. X., Chadburn, A., Yantiss, R. K., Jessurun, J., Seshan, S. V., Borczuk, A. C., & Salvatore, S. P. (2021). Autopsy Findings in 32 Patients with COVID-19: A Single-Institution Experience. *Pathobiology: Journal of Immunopathology, Molecular and Cellular Biology*, 88(1), 56–68. <https://doi.org/10.1159/000511325>
- The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition //JAMA. June 20 2012; Vol 307 No. 23: 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- Harris, J. R., Richwood, D., Hames, B. D. Electron microscopy in biology. in the practical approach series. New York, US: Oxford University Press.1991;308.
- Gradil, G. I. (2016) Clinical analysis of fatalities from influenza, including A(H1N1)pdm09, in the pandemic and post-pandemic periods (2009–2016). *ScienceRise* 3 (3 (20), 57-64. DOI:10.15 587/2313-846.65103
- Gubina-Vakulik, G., Gradil, G. (2023) Elements of COVID-19 morphogenesis after the development of viremia in the analysis of sectional cases of early death. 35th European Congress of Pathology – Abstracts *Virchows Archiv European Journal of Pathology* (2023) 483 (Suppl 1):S1–S391, September 2023, S.148.
- Gubina-Vakulik, G., Gradil, G. (2023). Elements of COVID-19 morphogenesis after the development of viremia in the analysis of sectional cases of early death G. Gubina-Vakulik, G. Gradil. KhNMU, Ukraine. 3rd European Congress of Pathology - Abstracts. *Virchows Arch. Volume 483 Supplement 1 September 2023. European Journal of Pathology*. E-Posters Autopsy Pathology E-PS-01-011

COVID-19, PANDEMIC INFLUENZA A(H1N1): CLINICAL AND PATHOLOGICAL COMPARISONS

H. I. Gradil¹, H. I. Gubina-Vakulyk¹, K. V. Yurko¹, P. V. Nartov¹, O. P. Lukashova², Yu. B. Khalusheva³

¹Kharkiv National Medical University, ²Communal Non-commercial Enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional Children's Infectious Clinical Hospital», ³S. P. Grigoriev Institute of Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», ³Municipal Non-commercial Enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional anti-tuberculosis Dispensary»

SUMMARY. *The aim of the study. Study of the clinical course and pathomorphological data of influenza A(H1N1)pdm09 and SARS-CoV-2/COVID-19 in a comparative aspect.*

Materials and methods. *A retrospective study of two independent cohorts of patients who died after infection with either COVID-19 (n=40) or influenza A(H1N1)pdm09 (n=32) and a microscopic study with additional consultation of microspecies of COVID-19 cases (n=12), pandemic flu (n=14). To study the morphological state of the lungs, microscopic examination of sections of lung tissue placed on glass slides, stained with hematoxylin and eosin, and semi-thin sections from blocks prepared for electron microscopic studies were used. Statistical methods are applied, including non-parametric ones (Chi-square, Fisher's exact test).*

The results. *Manifestations of the clinical course of influenza A(H1N1)pdm09 (2009, 2010) and COVID-19 (2020, 2021, 2023 cases) were evaluated. Clinical data related to the day of illness during hospitalization, life expectancy, leading risk factors among deceased patients were compared. Pathohistological features of diffuse alveolar damage (DAP), the state of the endothelium of microvessels, hemorrhagic manifestations, formation of blood clots, pulmonary fibrosis were evaluated with an emphasis on the morphological state of the lungs. The results of the pathomorphological examination were analyzed, differences between influenza A(H1N1)pdm09 and COVID-19 were identified.*

Conclusions. *When comparing the pathohistological features of lungs in deceased patients with SARS-CoV-2/COVID-19 and influenza A(H1N1), differences in lung pathobiology were revealed. During primary morphogenesis in COVID-19, more significant damage to the endothelium is observed during viremia. This, in our opinion, is at the beginning of the formation of "hyaline" membranes, and interstitial pneumonia, and significant pneumofibrosis. Pathomorphological changes in the trachea and bronchi among deceased patients*

with a diagnosis of influenza were observed more often than in cases of COVID-19. With pandemic flu, people died at a younger age than with COVID-19.

Key words: COVID 19; influenza A(H1N1)pdm09, autopsy, patho-anatomical data, acute respiratory distress syndrome.

Відомості про авторів:

Граділь Григорій Іванович – канд. мед. наук, доцент кафедри інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету; e-mail: gradilgrigoriy@gmail.com

ORCID-ID: <https://orcid.org/0000-0001-5655-6188>

Губіна-Вакулик Галина Іванівна – д. мед. наук, професорка кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету; e-mail: gvgipatology@gmail.com

ORCID-ID: <https://orcid.org/0000-0003-3816-8530>

Юрко Катерина Володимирівна – д. мед. наук, професорка, завідувачка кафедри інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету; e-mail: kv.yurko@knmu.edu.ua

ORCID-ID: <https://orcid.org/0000-0002-1226-5431>

Нартов Павло Вікторович – д. мед. наук, професор, в. о. завідувача кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету; e-mail: nartovpavel@ukr.net

Лукашова Ольга Петрівна – канд. біол. наук, провідний науковий співробітник лабораторії радіаційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com

ORCID-ID: 0000-0002-4518-5104;

Халушева Юлія Борисівна – лікарка-патологоанатом вищої категорії, КНП «ОПТД №1» ХОР; e-mail: juliya.290467@gmail.com

Information about the authors:

Gradil H. I. – PhD of Medicine Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Phthisiatry of the Kharkiv National Medical University; e-mail: gradilgrigoriy@gmail.com

ORCID-ID: <https://orcid.org/0000-0001-5655-6188>

Gubina-Vakulyk H. I. – MD, Professor of the Department of Pathological Anatomy of the Kharkiv National Medical University; e-mail: gvgipatology@gmail.com

ORCID-ID: <https://orcid.org/0000-0003-3816-8530>

Yurko K. V. – MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology of the Kharkiv National Medical University; e-mail: kv.yurko@knmu.edu.ua

ORCID-ID: <https://orcid.org/0000-0002-1226-5431>

Nartov P. V. – MD, Professor, acting Head of the Department of Infectious Diseases, Children’s Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology of the Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education of the Kharkiv National Medical University; e-mail: nartovpavel@ukr.net

Lukashova O. P. – PhD (Biological Sciences), leading researcher of the Laboratory of Radiation Oncology of the State Institution «Institute of Medical Radiology and Oncology named after S.P. Grigoriev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; e-mail: olga.petrovna.Lukashova@gmail.com

ORCID-ID: 0000-0002-4518-5104

Khalusheva Y. B. – pathologist of the highest category, Municipal Non-commercial Enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional anti-tuberculosis Dispensary No 1»; e-mail: juliya.290467@gmail.com

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 3.07.2023 р.